

Trans-Cycloolefine mit 8-11 und 16 C-Atomen

Von Prof. Dr. Dr. e. h. KARL ZIEGLER,
Dr. H. SAUER und Dipl.-Chem. L. BRUNS
Aus dem Max-Planck-Institut für Kohlenforschung,
Mülheim (Ruhr)

Vor kurzem haben K. Ziegler und H. Wilms¹⁾ gezeigt, daß bei der thermischen Spaltung des Trimethyl-cyclooctyl-ammonium-hydroxyds ausschließlich trans-Cycloocten entsteht, das sich vom *cis*-Cycloocten, wie es z. B. durch partielle Hydrierung von Cyclooctatetraen erhalten werden kann, durch eine stark erhöhte Reaktionsfähigkeit, insbesondere gegenüber Phenylazid, unterscheidet. In Fortsetzung dieser Untersuchung haben wir analog die trans-Cycloolefine mit 9,10,11 und 16-Kohlenstoffatomen hergestellt und beabsichtigen, die noch bestehenden Lücken in der Reihe ganz oder wenigstens teilweise zu schließen.

Einen Anreiz zu einer solchen systematischen Untersuchung bietet die Frage, wie sich das Verhalten der trans-Cycloolefine gegenüber Phenylazid mit der Ringweite ändert. Das Hückel-Modell des trans-Cyclooctens ist gespannt. Hückel-Modelle der höheren Cycloolefine zeigen dagegen schon vom Cyclononan an keine Spannung mehr. Daher war ein Absinken der Reaktionsfähigkeit gegenüber Phenylazid beim Übergang vom trans-Cycloocten zum trans-Cyclononen zu erwarten, und es wurde auch beobachtet. Dagegen konnte man allenfalls damit rechnen, daß bei noch stärkerer Aufweitung des Rings sich nichts Besonderes mehr ereignen würde.

Tatsächlich sind aber bis zum 11-Ring hin noch starke Unterschiede in der Reaktionsfähigkeit gegenüber Phenylazid nachweisbar. Nach vorläufig noch rohen Schätzungen verhalten sich die Additionsgeschwindigkeiten von Phenylazid an die trans-Cycloolefine mit

8 9 10 11 C-Atomen
wie ~ 10000 : 1000 : 10 : 1

Die Additionsgeschwindigkeit des trans-Cyclohexadecens ist dann nochmals wesentlich kleiner als 1.

Die hier kurz wiedergegebenen Versuche sind zum größten Teil schon über 2 Jahre alt²⁾. Wenn wir sie heute kurz wiedergeben, so deshalb, weil in letzter Zeit zwei Publikationen^{3), 4)} erschienen sind, die unsere Untersuchung nahe berühren. Ausführlicher werden wir später im Zusammenhang berichten, wenn unsere Arbeiten abgeschlossen sind. Wir hoffen, dann auch Angaben über die Energiedifferenzen der *cis*- und trans-Cycloolefine machen zu können.

Eintrag am 9. Oktober 1952 [Z 45]

Versuche zur Synthese des Scopinons

Von Prof. Dr. CL. SCHÖPF und
Dr. ARIE SCHMETTERLING

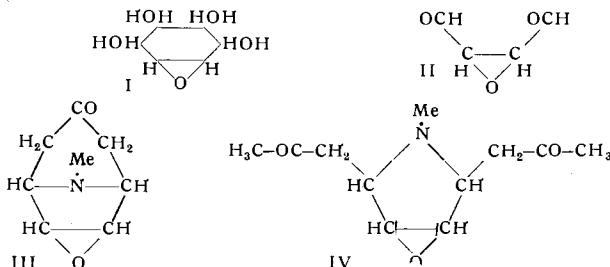
Institut für organische Chemie der T.H. Darmstadt

Die zahlreichen natürlichen Tropan-Alkaloide⁵⁾ leiten sich vom Tropinon, einem Oxy- und Dioxy-tropinon, dem Teloidinon, sowie vom Tropinoncarbonsäure-methylester dadurch ab, daß die Carbonyl-Gruppe dieser Ketone reduziert und mit verschiedenen Säuren verestert ist. Diese Ketone lassen sich demnach als die Vorstufen der Tropan-Alkaloide in der Zelle auffassen. Eine Stütze für diese Auffassung ist, daß sie sich unter physiologischen Bedingungen aus dem Bernsteinsäure-⁶⁾ bzw. dem Äpfelsäure-⁷⁾ und dem meso-Weinsäure-dialdehyd⁸⁾, Methylamin und Acetondicarbonsäure bzw. deren Monomethylester⁹⁾ darstellen lassen.

Man sollte daher erwarten, daß auch das Scopinon (III), von dem sich durch Reduktion der Carbonyl-Gruppe zur Oxygruppe und Veresterung mit (–)-Tropasäure das natürliche Scopolamin ableiten läßt, ganz analog erhältlich wäre, wenn man erst einmal den *cis*-Oxido-bernsteinsäure-dialdehyd (II) in Händen hätte.

- 1) Liebigs Ann. Chem. 567, 1–43 [1950].
- 2) 8-, 9-, 10- und 16-Ring-S. Dissert. H. Sauer, Aachen [1951], (maschinenschriftlich hinterlegt).
- 3) V. Prelog, K. Schenker u. H. H. Günthard, Helv. Chim. Acta 35, 1598 [1952].
- 4) A. T. Blomquist, R. E. Burge jr., L. Huang Liu, J. C. Bohrer, A. C. Sucsy u. J. Kleis, J. Amer. Chem. Soc. 73, 5510 [1951].
- 5) Neuere Arbeiten vgl. H.-G. Boit, Fortschr. Alkaloidchemie seit 1933, Akademie-Verlag Berlin 1950.
- 6) C. Schöpf u. G. Lehmann, Liebigs Ann. Chem. 518, 2 [1935].
- 7) A. Stoll, B. Becker u. E. Jucker, Helv. Chim. Acta 35, 1263 [1952]; J. C. Sheehan u. B. M. Bloom, J. Amer. Chem. Soc. 74, 3825 [1952]. Die Verknüpfung mit dem Naturstoff ist in diesem Fall allerdings noch nicht durchgeführt worden.
- 8) C. Schöpf u. W. Arnold, Liebigs Ann. Chem. 558, 109 [1946]; unsere Teloidinon-Synthese ist neuerdings von Sheehan u. Bloom (vgl. ⁹⁾) mit aus Furan dargestelltem meso-Weinsäure-dialdehyd noch einmal durchgeführt worden.

Wir fanden, daß sich eine im p_H -Bereich 3–6 bei 25° wochenlang beständige, bei $p_H < 3$ bzw. > 6 aber sehr zersetzbare wäßrige Lösung des Dialdehyds II leicht durch Oxydation des in reinem Zustand bei 130° schmelzenden Conduritoxyds (I¹⁰⁾) mit Natriumperjodat bei $p_H 5$ darstellen läßt. Aus der Lösung wird das



mit 2 Mol Kristallwasser kristallisierende bei 174–175° schmelzende Di-semicarbazone des *cis*-Oxido-bernsteinsäure-dialdehyds in 90% Ausbeute erhalten; es ist so empfindlich, daß es sich schon beim Versuch, es umzukristallieren, unter Gelbfärbung verändert.

Die Lösung des Dialdehyds II reagiert bei 25° und $p_H 5$ mit Methylamin und Acetessigsäure in 48% Ausbeute zu einer bei 90° schmelzenden Base $C_{11}H_{17}O_3N$. Sie besitzt die erwartete Konstitution IV¹⁰⁾; das Vorliegen zweier Carbonyl-Gruppen ist durch die Bildung eines als Hydrojodid kristallisierten Di-semicarbazons, das zweier C-Methyl-Gruppen durch die Bildung von 1,75 Mol Essigsäure bei der Chromsäure-Oxydation, das Vorliegen der Oxido-Gruppe durch die Empfindlichkeit gegen Säuren nachgewiesen. Außerdem enthält die Base kein aktives Wasserstoffatom und bleibt in Pyridin/Essigsäureanhydrid unverändert.

Läßt man analog die Lösung des *cis*-Oxido-bernsteinsäure-dialdehyds (II) bei $p_H 5$ mit Methylamin und Acetondicarbonsäure reagieren, so erhält man in 43% Ausbeute eine schön kristallisierte Base vom Fp 146°, die aber nicht die Summenformel $C_8H_{11}O_3N$ des Scopinons (III), sondern die Formel $C_{11}H_{17}O_3N$ besitzt. In ihr hat demnach 1 Mol *cis*-Oxido-bernsteinsäure-dialdehyd (II) mit 1 Mol Methylamin und zwei Mol Aceton-dicarbonsäure unter Abspaltung von 2 H_2O und 4 CO_2 reagiert. Die neue Base, die ein Isomeres der Base der Konstitution IV ist, enthält wie diese zwei durch die Bildung eines als Hydrochlorid (Fp > 370°) kristallisierten Di-semicarbazons nachweisbare Carbonyl-Gruppen. Sie enthält aber nur eine C-Methyl-Gruppe (Bildung von 0,85 Mol Essigsäure bei der Chromsäure-Oxydation) und außerdem eine nach Zerewitinoff und durch Acetylierung nachweisbare Oxy-Gruppe.

Man könnte danach meinen, daß dieser Base die Konstitution V zukommt und daß sie dadurch zustande käme, daß primär gebildetes Scopinon (III) mit 1 Mol Acetondicarbonsäure unter Abspaltung des Oxido-Rings und Abspaltung von 2 CO_2 zu V weiter reagiert. Diese Annahme ist aber deshalb äußerst unwahrscheinlich, weil weder der Oxido-Ring des Scopolamins¹¹⁾ noch der des Cyclopentenoxyds unter unseren Bedingungen mit Acetondicarbonsäure auch nur spurenweise weiter reagiert, und weil man ferner annehmen müßte, daß angesichts der ausschließlichen Bildung der Base vom Fp 146° der Oxido-Ring im hypothetischen Scopinon (III) oder auch schon in II schneller mit Acetondicarbonsäure weiter reagiert, als sich Scopinon selbst bildet. Wir glauben daher, daß die Formel V nicht die richtige sein kann.

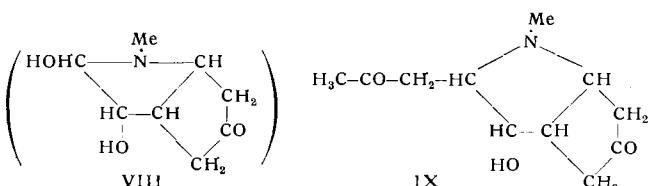
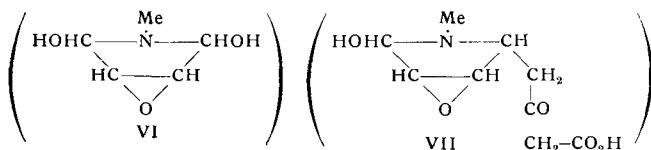
Eine Konstitutionsformel, die nicht nur den Eigenschaften der Base vom Fp 146° voll gerecht wird, sondern auch ihre Entstehung zwangsläufig versteht, läßt sich dagegen aufstellen, wenn man sich überlegt, daß die bei allen eingangs erwähnten Synthesen, auch bei der von IV, als Zwischenstufe anzunehmenden Aldehydammoniakte (analog VI) aus reaktionskinetischen Gründen nicht mit beiden Oxy-Gruppen der Aldehydammoniak-Gruppierung gleichzeitig sich mit je einer CH_2 -Gruppe der Acetondicarbonsäure umsetzen können, sondern daß die Oxy-Gruppen nacheinander reagieren müssen. Als erstes Zwischenprodukt

⁹⁾ Das Liebigs Ann. Chem. 558, 123 [1946] mit C. H. Schwietzer beschriebene Conduritoxyd war offenbar noch nicht ganz rein.

¹⁰⁾ Zur Synthese der analogen Verbindung ohne den Oxido-Ring aus Bernsteinsäure-dialdehyd vgl. Liebigs Ann. Chem. 518, 17 [1935].

¹¹⁾ Versuche von H. Wild; der Firma E. Merck Darmstadt sind wir für die Überlassung von rac. Scopolamin und ganz besonders auch für die Überlassung einer größeren Menge Condurorinde für die Darstellung von Condurit zu Dank verpflichtet.

der Synthese der Base vom Fp 146° ist demnach der Aldehydammoniak VI, als nächstes die durch Umsetzung mit einer CH_2 -Gruppe der Acetondicarbonsäure entstehende Verbindung der Formel VII anzunehmen.



Verwendet man als Reaktionspartner Bernsteinsäure-, Äpfelsäure- oder Weinsäure-dialdehyd¹²⁾, so schließen die VI und VII analogen Zwischenprodukte ohne Schwierigkeit den Ring des Tropan-Systems nach der einzigen noch reaktionsfähigen Stelle der Moleköl, der zweiten Aldehydammoniak-Gruppierung, zu Tropinon und seinem Oxy-Derivaten. In VII kann dagegen die CH_2 -Gruppe der β -Ketosäure-Gruppierung nicht nur mit der Aldehydammoniak-Gruppierung, sondern auch mit dem räumlich ebenso leicht und aus nicht genau angebbaren Spannungsgründen offenbar noch viel leichter erreichbaren Oxo-Ring zu VIII reagieren¹³⁾, das nun noch einmal an der Aldehydammoniak-Gruppierung mit einem zweiten Mol Aceton-dicarbonsäure unter Abspaltung von H_2O und CO_2 reagiert. Dem Endprodukt, der Base vom Fp 146°, kommt nach dieser u. E. allein möglichen Auffassung die Konstitutionsformel IX zu.

Für die Biogenese des Scopolamins folgt daraus, daß nicht etwa in der Zelle durch Zusammentreffen von *cis*-Oxo-bernsteinsäure-dialdehyd (II) mit Methylamin und Acetondicarbonsäure zunächst Scopinon(III) entstehen kann. Trotzdem kann man auch

¹²⁾ Oder auch Glutardialdehyd, wobei Pseudopelletierin entsteht.

¹³⁾ Die an sich auch denkbare Anlagerung in der entgegengesetzten Richtung würde zu einem Brückenringssystem mit einem 7-Ring führen. Demgegenüber erscheint die Bildung von IX stereochemisch wesentlich begünstigt.

nach den vorstehenden Befunden die eingangs erwähnte allgemeine Hypothese über die Biogenese der Tropan-Alkaloide noch aufrecht erhalten. Sie bedarf nur der Einschränkung, daß bei der Biogenese des Scopinons bzw. des Scopolamins der Oxo-Ring nicht von dem „Baustein“ mitgebracht werden kann, sondern daß er erst nachträglich an dem fertigen Tropan-System — möglicherweise durch Wasserabspaltung aus Teloidinon oder Teloidin bzw. Meteloidin — entsteht.

Eingegangen am 13. Oktober 1952 [Z 46]

Indikator für die Wasserbestimmung mit Karl-Fischer-Reagenz

Von Dr. EDGAR FISCHER, Mainz
Organisch-chemisches Institut der Universität Mainz

Die direkte Wasserbestimmung nach Karl Fischer¹⁾ hat in den letzten Jahren wegen ihrer Einfachheit und großen Anwendungsbreite zunehmend Verbreitung gefunden. Leider war bisher kein geeigneter Indikator zur Erkennung des Endpunktes bei dieser Titration bekannt²⁾. Der Umschlag verläuft dabei von gelb nach braun bzw., bei der Rücktitration, umgekehrt. Auch bei Tageslicht und bei einer von vorneherein ungefärbten Lösung ist dieser Punkt nicht leicht zu erkennen. Bei ungünstigen Bedingungen, zumal bei stark farbigen Lösungen, kann er sehr genau potentiometrisch bestimmt werden³⁾. Wie nun gefunden wurde, kann der Endpunkt auch unter weniger günstigen Bedingungen mit dem Auge erkannt werden, wenn einige Tropfen einer Lösung von Methylenblau in absolutem Methanol oder Pyridin bei der Titration zugesetzt werden. Die Lösung wird dann bei der Zugabe des Reagenz sehr rasch grün, kurz vor dem Endpunkt dunkelgrün und bei weiterem Zusatz dichroitisch: in der Aufsicht dunkelgrün, im durchfallenden Licht erscheint sie bordeauxrot. Diese Farbveränderung ist reversibel. An Stelle von Methylenblau sind für diesen Zweck noch einige weitere andere Farbstoffe, die mit Jod leicht zerfallende Additionsverbindungen geben, brauchbar, bieten aber keine besonderen Vorteile. Die optimal zuzugebende Menge der Farbstofflösung ist etwas von der Eigenfärbung der ursprünglichen Lösung abhängig und durch Probieren leicht zu ermitteln. Diese Methode erlaubt in vielen Fällen bei der Wasserbestimmung mit Karl Fischer-Reagenz ohne elektrometrische Endpunktsbestimmung auszukommen.

Eingeg. am 26. September 1952 [Z 44]

¹⁾ K. Fischer, diese Ztschr. 48, 394 [1935].

²⁾ E. Eberius, diese Ztschr. 64, 195 [1952].

³⁾ J. Mitchell jr., Analyt. Chemistry 23, 1071 [1951].

Versammlungsberichte

GDCh-Ortsverband Aachen

am 22. Juli 1952

F. ARNDT, Istanbul: Die Gruppen Carbonyl, Sulfonyl, Sulfoxid und Thiocarbonyl.

Vortr. berichtet über sein Referat und die anschließenden Diskussionen auf dem Symposium über organische Schwefel-Chemie an der Indiana-Universität in Amerika 1951, auf dem die Probleme der Sulfonyl- und Sulfoxyl-Gruppe international erörtert wurden.

Die Sulfonyl-Gruppe SO_2 zeigt keine für Carbonyl typischen (elektromeren) Einlagerungs-, Substitutions- und Kondensationsreaktionen. Selbst Grignardreagens läßt die Sulfonyl-Gruppe als solche intakt, und Sulfochloride, im Gegensatz zu Carbonsäurechloriden, reagieren nicht mit Diazomethan (Arndt u. Scholz). Während die Acidität von β -Dicarbonylverbindungen auf Enolisierung, also auf elektromeren Veränderungen der Carbonyl-Gruppe beruht, acidifiziert die Sulfonyl-Gruppe lediglich induktiv die benachbarte proton-tragende Gruppe, ohne selber elektromer verändert, z. B. enolisiert, zu werden. Dies folgt u. a. aus folgenden Befunden:

Mit Diazomethan entsteht nie ein O-Methyl-Derivat der Sulfonyl-Gruppe, sondern das benachbarte C oder N wird methyliert (Arndt u. Martius). Während bicyclische β -Diketone kaum sauer sind, weil die Enolisierung (bzw. für die Löslichkeit in Lauge die Enolatisierung) hier dadurch blockiert ist, daß das Brückenkopf-CH nach der Bredtschen Regel keine Doppelbindung eingehen kann (Bartlett, Theilacker), sind bicyclische β -Disulfone ebenso sauer wie offene C-alkylierte Disulfone (Doering).

Die Tatsache, daß das S-Atom in Sulfoxiden und Sulfinsäure-Derivaten Zentrum optischer Asymmetrie sein kann, zeigt, daß die früher angenommene strukturelle Analogie von Sulfoxiden und Ketonen nicht besteht.

All diese Unterschiede schienen gut erklärt durch die Oktettformeln von Lewis und Langmuir, nach denen diese Gruppen keine

aufrichtbaren S=O-Doppelbindungen, sondern semipolare Einfachbindungen enthalten. Im letzten Jahrzehnt haben jedoch die Arbeiten von Pauling, Sutton, Koch u. a. gezeigt, daß die S=O-Beziehung in der Sulfonyl-Gruppe keine Ähnlichkeit mit der wirklichen semipolaren Einfachbindung zwischen N und O in den Aminoxydien hat. Die S=O-Beziehung im Sulfonyl ist also weder eine klassische Doppelbindung, noch eine semipolare Einfachbindung, sondern eine sehr enge und feste Bindungsart, die heute noch nicht endgültig formuliert werden kann und die im Grundzustand der Moleköl nicht veränderlich ist; hieraus kann man das Fehlen von chemischen elektromeren Effekten verstehen. Im optischen Verhalten steht die Sulfonyl-Gruppe der Carbonyl-Gruppe näher als im chemischen, indem sie optische Konjugationseffekte zeigt (Arndt u. Martius, Rothstein, Eistert, Carmack, Fehnel u. a.). Diese beruhen vielfach auf Benutzung der freien 3d-Bahnen ohne Mitwirkung der S=O-Bindung (Waugh); jedenfalls können in den angeregten Zuständen die Elektronen sich über die Sulfonyl-Gruppe ausbreiten.

Wenn das Nichtreagieren von Sulfochloriden mit Diazomethan auf dem Fehlen von aufrichtbaren Doppelbindungen beruhte, so sollten nach dem Oktettpostulat auch Sulfinsäure-chloride nicht reagieren. In Wirklichkeit reagiert p-Toluolsulfinsäure-chlorid (Versuche mit H. Scholz u. E. Ayga) mit Diazomethan sogar noch lebhafter als Carbonsäurechloride, aber der Verlauf der Reaktion ist anders: Hauptprodukt ist hier das Chlormethyl-sulfoxid, $\text{R}-\text{SO}-\text{CH}_2\text{Cl}$, daneben entstehen Diazo-Verbindungen $\text{R}-\text{SO}-\text{CH}_2\text{N}_2$, die mit H_2SO_4 keine Gruppe CH_2OH sondern unter Abspaltung von Formaldehyd $\text{R}-\text{SO}_2-\text{SR}$ geben. Es kann noch nicht entschieden werden, ob das Diazomethan an einer etwaigen S=O-Doppelbindung oder an dem einsamen S-Elektronenpaar angreift; für letztere Annahme spricht, daß auch Chloride $\text{R}-\text{S}-\text{Cl}$ analog reagieren. Jedenfalls fehlt der Sulfoxid-Gruppe der Konjugationseffekt, welcher die Diazoketone stabilisiert. [VB 412]