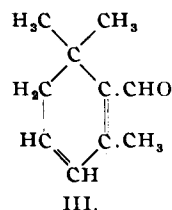
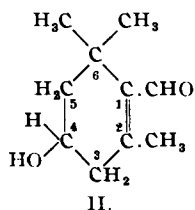
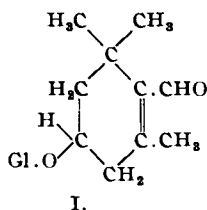


162. Gerhard Wendt: Über die Synthese der Safransäure.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizin. Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie.]
(Eingegangen am 9. Juni 1941.)

Pikrocrocine¹⁾, der Bitterstoff des Safrans (I), liefert bei der enzymatischen Spaltung mit Emulsin 4-Oxy-2.6.6-trimethyl- Δ^1 -tetrahydro-benzaldehyd (4-Oxy- β -cyclocitral)²⁾ (II), während bei der Spaltung mit verdünnten Säuren oder Laugen Safranal¹⁾ (III) entsteht. Alle drei Aldehyde, Pikrocrocine, 4-Oxy- β -cyclocitral und Safranal wirken bei der Grünalge *Chlamydomonas eugametos* f. *synoica* als Termone. 4-Oxy- β -cyclocitral und Safranal besitzen beide die Eigenschaften eines Androtermions; doch beträgt der Unterschied der Wirksamkeit zwischen beiden Aldehyden eine Zehnerpotenz. Das in Wasser leicht lösliche Oxy- β -cyclocitral entfaltet von beiden die größere Aktivität. Das Pikrocrocine wird in seiner Wirksamkeit von einem im Filtrat von \varnothing -Zellen enthaltenen, chemisch noch unbekannten Gynotermon 1000-mal übertroffen. Der Geruchsstoff des Safrans, das Safranal³⁾, konnte durch Dehydrierung mit Selendioxyd aus β -Cyclocitral dargestellt werden, noch ehe seine biologische Bedeutung als geschlechtsbestimmender Wirkstoff bekannt war.



Es ist naheliegend, bei der Synthese des 4-Oxy- β -cyclocitrals und des Pikrocrocins vom Safranal auszugehen. Da aber die SeO_2 -Dehydrierung des β -Cyclocitrals zu Safranal mit geringen Ausbeuten verläuft, war die Ausarbeitung eines besseren Verfahrens notwendig. Dabei stellte sich heraus, daß für das genaue Studium der Dehydrierung β -Cyclogeraniumsäure, die im Gegensatz zum β -Cyclocitral beständiger und auch leichter zu handhaben ist, besser geeignet ist. Die bei der Dehydrierung von β -Cyclogeraniumsäure zu Safransäure (2.6.6-Trimethyl- $\Delta^{1,3}$ -dihydro-benzoessäure) gewonnenen Erfahrungen sollen auf β -Cyclocitral übertragen werden, um so die Beschaffung größerer Mengen Safranal auf synthetischem Wege zu ermöglichen.

Überdies interessierte die Frage, ob die in den 3 Aldehyden enthaltene funktionelle Carbonyl-Gruppe für die spezifische Wirkung von wesentlicher Bedeutung ist; es wäre denkbar, daß die den Aldehyden entsprechenden Säuren in biologischer Hinsicht gleichartig wirken.

Zur Entscheidung dieser Fragen erschien es notwendig, zunächst die Safransäure (IV) synthetisch darzustellen.

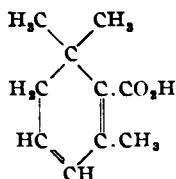
Die dem Safranal entsprechende Carbonsäure konnte aus dem Aldehyd weder durch Autoxydation noch durch Einwirkung von Silbernitrat und Natronlauge gewonnen werden. Die Indifferenz gegen das Reagens von

¹⁾ R. Kuhn u. A. Winterstein, B. **67**, 344 [1934].

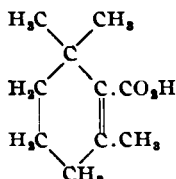
²⁾ R. Kuhn u. I. Löw, B. **74**, 219 [1941].

³⁾ G. Wendt, Dissertat. Tübingen 1936 (D 21); R. Kuhn u. G. Wendt, B. **69**, 1549 [1936].

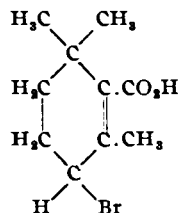
Delépine⁴⁾ erinnert an das Verhalten der höheren Polyenaldehyde, die von Silberhydroxyd ebenfalls nicht angegriffen werden. Es ist naheliegend, die sterische Behinderung durch die 3 nachbarständigen Methylgruppen hierfür verantwortlich zu machen. Ausreichend und befriedigend ist diese Erklärung allerdings nicht; denn das β -Cyclocitral wird schon unter Zutritt von Luft quantitativ zur β -Cyclogeraniumsäure (V) oxydiert. Anscheinend sind die Lage und die Zahl der Doppelbindungen für die Aktivität der Carbonylgruppe nicht ohne Bedeutung. Auffallenderweise gehen β -Cyclocitral und Oxy- β -cyclocitral durch Autoxydation leicht in Säuren über, während α -Cyclocitral und Safranal kaum oxydiert werden. Das einzige Verfahren, das schließlich bei den Polyenaldehyden den gewünschten Erfolg hatte⁵⁾, $R \cdot CHO \rightarrow R \cdot CH : NOH \rightarrow R \cdot C : N \rightarrow R \cdot CO_2H$, ließ sich auf Safranal nicht übertragen. Aus dem schön krystallisierenden Safranal-oxim³⁾ konnte zwar durch Erwärmen mit Essigsäureanhydrid das Nitril als farbloses Öl vom Sdp. 86° (n_D^{20} 1,489) gewonnen werden, aber die Verseifung zur Carbonsäure gelang nicht.



IV.



V.



VI.

Nach den bisherigen Erfahrungen führte die Abspaltung von 2 Mol. Bromwasserstoff aus dem α -Cyclogeraniumsäure-dibromid nicht zur Bildung von Safransäure^{3) 6)}. Wohl aber erreichte man auf einem anderen Weg das Ziel.

Als Ausgangsmaterial diente hierfür die β -Cyclogeraniumsäure, die durch Oxydation von β -Cyclocitral mit Sauerstoff in der Schüttelbirne leicht darzustellen ist.

Bisher ist ein einziges Verfahren⁷⁾ bekannt geworden, welches gestattet, ungesättigte Verbindungen unter Erhaltung der Doppelbindung zu bromieren. Mit *N*-Brom-acetamid als Bromierungsmittel findet an Stelle der Absättigung der Äthylenbindung eine unmittelbare Bromsubstitution am Kohlenstoffatom statt. Durch Einwirkung von *N*-Brom-acetamid auf β -Cyclogeraniumsäure gelingt zwar die Darstellung der gewünschten 3-Brom- β -cyclogeraniumsäure (VI), doch ist das Verfahren für die präparative Gewinnung der Bromsäure wenig geeignet.

Bei der katalytischen Hydrierung mit Platinoxid in Eisessig nimmt sowohl α - als auch β -Cyclogeraniumsäure 1 Mol. Wasserstoff auf; doch besteht

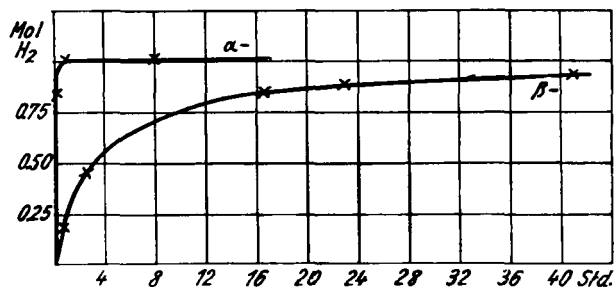
⁴⁾ Compt. rend. Acad. Sciences 149, 39 [1909].

⁵⁾ R. Kuhn u. Ch. Grundmann, B. 65, 1880 [1932].

⁶⁾ K. Bernhauer u. R. Foerster, Journ. prakt. Chem. [2] 147, 199 [1937].

⁷⁾ A. Wohl, B. 52, 51 [1919]; A. Wohl u. K. Jaschinowsky, B. 54, 476 [1921].

hinsichtlich des zeitlichen Verlaufes der Hydrierung zwischen beiden Säuren ein großer Unterschied, wie aus den in der Abbild. dargestellten Kurven eindeutig hervorgeht. Die Wasserstoffaufnahme erfolgt bei α -Cyclogeraniumsäure etwa 50-mal schneller als bei β -Cyclogeraniumsäure. Diese Eigentümlichkeit veranlaßte mich, das Verhalten beider Säuren gegenüber Brom näher zu prüfen. Man konnte vermuten, daß der bei der Hydrierung der β -Cyclogeraniumsäure bemerkbare Effekt der sterischen Hinderung bei Verwendung von Brom in verstärktem Maße in Erscheinung treten würde. Nach diesen Überlegungen war es denkbar, daß die β -Cyclogeraniumsäure



Abbild. Geschwindigkeit der katalytischen Hydrierung von α - und β -Cyclogeraniumsäure mit Platinoxid.

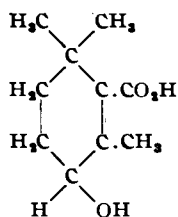
bei der Bromierung nicht wie eine Olefincarbonsäure, sondern vielmehr als Fettsäure reagieren würde, bei der die aktivierende Wirkung der Carboxylgruppe durch die α, β -ständige Doppelbindung auf die nächste Methylengruppe übertragen wird. Die Brom- β -cyclogeraniumsäure müßte dann durch Substitution entstehen. Die Darstellung der Bromsäure hat die Richtigkeit dieser Schlußfolgerung erwiesen.

Während α -Cyclogeraniumsäure glatt 1 Mol. Brom ohne nennenswerte Bromwasserstoffentwicklung aufnimmt⁸⁾, reagiert β -Cyclogeraniumsäure unter den gleichen Bedingungen nur langsam mit Brom; beim Belichten jedoch wird unter starker Bromwasserstoffentwicklung nach kurzer Zeit 1 Mol. Brom verbraucht. Dabei wird eine Bromsäure vom Schmp. 98° gebildet, die aus Heptan in farblosen Nadeln krystallisiert. Beim Erwärmen mit Wasser geht die Bromsäure in eine Oxy- β -cyclogeraniumsäure über, deren Konstitution aufgeklärt werden konnte.

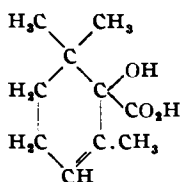
Für die Oxy- β -cyclogeraniumsäure war außer der Formel VII auch VIII in Betracht zu ziehen. Da bekanntlich bei Terpenen häufig Umlagerungen auftreten, war mit der Bildung von VIII durch Allylumlagerung aus VII zu rechnen.

Die Konstitution der Oxysäure konnte durch die im folgenden beschriebenen Reaktionen bewiesen werden.

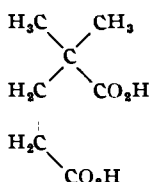
⁸⁾ F. Tiemann u. Fr. W. Semmler, B. 26, 2726 [1893].



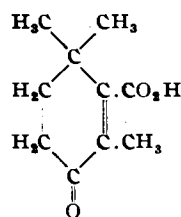
VII.



VIII.



IX.



X.

Bei der Oxydation mit Chromsäure unter den Bedingungen der C-Methyl-Bestimmung nach R. Kuhn und H. Roth⁹⁾ entstehen 1.2 Mol. Essigsäure. Brom wird von der Säure nicht angelagert. Der oxydative Abbau mit der für 5 Atome O berechneten Menge Chromsäure in schwefelsaurer Lösung führt in guter Ausbeute zur Bildung von α,α -Dimethyl-glutarsäure (IX), die als Mono-anilid mit einem Vergleichspräparat keine Erniedrigung des Schmelzpunktes ergibt. Bei der Oxydation mit einer für 1 O-Atom berechneten Menge Chromsäure entsteht die Ketosäure X. Mit diesen Ergebnissen ist die Formel VIII unvereinbar. Die Oxysäure ist somit eindeutig eine 3-Oxy-2.6.6-trimethyl- Δ^1 -tetrahydro-benzoessäure und die Brom- β -cyclogeraniumsäure eine 3-Brom-2.6.6-trimethyl- Δ^1 -tetrahydro-benzoessäure. Mit Diazomethan erhält man in üblicher Weise den 3-Oxy- β -cyclogeraniumsäure-methylester, der ein farbloses, dickflüssiges Öl darstellt. Unter dem Einfluß von Ameisensäure-Schwefelsäure tritt bei der Oxysäure keine Wasserabspaltung ein, sondern es entsteht die Formyl-Verbindung der 3-Oxy- β -cyclogeraniumsäure, die bei 90–95° unter 10⁻³ mm durch Sublimation in Form von farblosen Prismen gewonnen wird.

Dieselbe 3-Oxy- β -cyclogeraniumsäure (VII) erhielt F. Tiemann¹⁰⁾ bei der Oxydation von β -Cyclogeraniumsäure mit Permanganat. Das Gemisch beider Säuren gibt keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die Darstellung der Safransäure (IV) gelingt durch Abspaltung von Bromwasserstoff aus der 3-Brom-2.6.6-trimethyl- Δ^1 -tetrahydro-benzoessäure mit Pyridin bei 160°. Das in der Steroidchemie zur Abspaltung von Bromwasserstoff mit Erfolg angewandte Kollidin¹¹⁾ bietet im vorliegenden Fall dem Pyridin gegenüber keinen Vorteil. Die Safransäure krystallisiert aus Petroläther in derben Prismen vom Schmp. 63°. Sie ist im Hochvakuum unter 10⁻³ mm bei 85–90° ohne Zersetzung destillierbar. Der durch Umsetzung des Natriumsalzes der Safransäure mit *p*-Brom-phenacylbromid gewonnene Ester krystallisiert aus verdünntem Aceton in feinen Blättchen, die bei 102° schmelzen. Bei der Einwirkung von Bromwasserstoff auf eine Lösung von Safransäure in Chloroform wird eine Bromcyclogeraniumsäure gebildet, die beim Erwärmen mit Wasser decarboxyliert wird und daher mit der 3-Brom-2.6.6-trimethyl- Δ^1 -tetrahydro-benzoessäure nicht identisch sein kann. Es kann mit ziemlicher Sicherheit angenommen werden, daß in ihr

⁹⁾ R. Kuhn u. H. Roth, B. **66**, 1274 [1933].

¹⁰⁾ B. **33**, 3724, 3722 [1900].

¹¹⁾ A. Butenandt, L. Mamoli, H. Dannenberg, L. W. Masch u. J. Paland, B. **72**, 1617 [1939].

die 4-Brom-2.6.6-trimethyl- Δ^1 -tetrahydro-benzoessäure vorliegt, die deutlich die Eigenschaften einer β -Brom-fettsäure besitzt. Die 1 Mol. entsprechende Menge Brom wird sehr schnell von der Safransäure verbraucht.

Die von R. Kuhn und A. Winterstein¹⁾ bei der Oxydation des Safranal erhaltenen α,α -Dimethyl-bernsteinsäure tritt beim oxydativen Abbau der Safransäure auffallenderweise nicht auf. Der Unterschied, der ganz deutlich beim Übergang vom Aldehyd zur Säure bemerkbar ist, wurde auch von Tiemann¹⁰⁾ bei der Konstitutionsaufklärung von β -Cyclocitral und β -Cyclogeraniumsäure beobachtet. Während β -Cyclogeraniumsäure durch Permanganat weitgehend abgebaut wird, liefert β -Cyclocitral mit demselben Oxydationsmittel Geronsäure und kleinere Spaltstücke, aus denen sich einwandfrei die Konstitution des β -Cyclocitrals ergibt. Das Vorhandensein einer Carbonyl- oder Carboxylgruppe scheint bei sonst gleichartig gebauten Molekülen den Verlauf der Oxydation verschieden zu beeinflussen.

Bei der C-Methyl-Bestimmung nach R. Kuhn und H. Roth tritt bei der Safransäure 1 Mol. Essigsäure auf; für β -Cyclogeraniumsäure werden unter den gleichen Bedingungen übereinstimmende Werte gefunden.

Bei der katalytischen Hydrierung mit Platinoxid als Katalysator nimmt die Safransäure 2 Mol. Wasserstoff auf; doch ist, im Gegensatz zum Safranal, bei dem die Hydrierkurve nach Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff einen deutlichen Knick aufweist, bei der Safransäure der zeitliche Verlauf der Wasserstoffaufnahme gleichmäßig. Unterbricht man die Hydrierung rechtzeitig nach der Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff, so läßt sich aus dem Gemisch der Dihydroverbindungen eine Säure von bekannter Konstitution fassen. Die Dihydro-safransäure, die nach dem Umkrystallisieren aus Petroläther bei 91° schmilzt, ist mit β -Cyclogeraniumsäure identisch; der Mischschmelzpunkt mit β -Cyclogeraniumsäure ergibt keine Erniedrigung. Nach den Befunden der katalytischen Hydrierung enthält die Safransäure 2 Äthylenbindungen, von denen die Lage der einen durch die partielle katalytische Hydrierung nachgewiesen werden konnte. Um einen näheren Aufschluß über die genaue Stellung der zweiten Doppelbindung zu gewinnen, wurde die $\Delta^{4,6}$ -Dihydro-*o*-toluylsäure¹²⁾ zum Vergleich herangezogen, und die Ultraviolett-Absorptionsspektren beider Säuren wurden einander gegenübergestellt. Die $\Delta^{4,6}$ -Dihydro-*o*-toluylsäure besitzt ein Paar konjugierte Doppelbindungen in Nachbarschaft zur Carboxylgruppe und unterscheidet sich von der Safransäure durch das Fehlen der *gem.* Dimethylgruppe. Das Ultraviolett-Absorptionsspektrum der Safransäure schließt sich in seinem Verlauf eng dem der $\Delta^{4,6}$ -Dihydro-*o*-toluylsäure an. Safransäure hat in alkoholischer Lösung die langwelligste Hauptbande bei 291 $m\mu$, $\Delta^{4,6}$ -Dihydro-*o*-toluylsäure bei 283 $m\mu$. Der geringe Unterschied, den die beiden Säuren hinsichtlich der Lage der Maxima aufweisen, tritt in gleichem Umfange bei den Absorptionsspektren des Semicarbazons des Safranal (Max. 323 $m\mu$) und des $\Delta^{4,6}$ -Dihydro-*o*-toluylaldehydsemicarbazons (Max. 317 $m\mu$) auf.

Die übereinstimmende Lage der Absorptions-Maxima der Safransäure und der $\Delta^{4,6}$ -Dihydro-*o*-toluylsäure beweist, daß in beiden Säuren ein gleich-

¹²⁾ Ch. Grundmann u. I. Löw, Ztschr. physiol. Chem. **256**, 141 [1938].

artiges System konjugierter Doppelbindungen $>C:C:C:C:C:O$ vorliegt.

Berücksichtigt man außerdem die Bildungsweise der Safransäure aus der 3-Brom- β -cyclogeraniumsäure und die Befunde der katalytischen Hydrierung, so muß die Safransäure die Konstitution einer 2.6.6-Trimethyl- $\Delta^{1,3}$ -dihydrobenzoesäure besitzen.

Bei dem Versuch, bei der 3-Brom- β -cyclogeraniumsäure die Bromwasserstoffabspaltung mit einem mit etwas Wasser verdünnten Gemisch von NaOH und KOH (1:1) bei 210° zu erreichen, erhielt man aus der bromfreien Säurefraktion durch Sublimation in geringer Menge eine Dehydro-cyclogeraniumsäure vom Schmp. 130°, die nicht näher untersucht wurde.

Durch Oxydation von 3-Oxy- β -cyclogeraniumsäure mit einer für 1 O-Atom berechneten Menge Chromsäure in schwefelsaurer Lösung erhielt ich die 3-Oxo-2.6.6-trimethyl- Δ^1 -tetrahydro-benzoesäure (X) vom Schmp. 192°, die durch das bei 240° schmelzende Semicarbazon gekennzeichnet wurde. Bei der Oxydation von β -Cyclogeraniumsäure erhielt F. Tiemann¹⁰⁾ neben unverändertem Ausgangsmaterial und 3-Oxy- β -cyclogeraniumsäure in geringer Ausbeute eine Ketosäure vom Schmp. 189°, für die nach der Elementaranalyse die Bruttoformel $C_9H_{12}O_3$ errechnet wurde. Der Schmelzpunkt des Semicarbazons der Ketosäure liegt bei 240°. Die Konstitutionsaufklärung dieser Säure gelang Tiemann nicht. Nach seinen Vermutungen sollte bei der Oxydation der β -Cyclogeraniumsäure über eine hypothetische Diketosäure eine neue cyclische Säure entstanden sein, die bei der Oxydation mit Permanganat keine α,α -Dimethyl-glutarsäure ergeben kann.

Die Nachprüfung der Versuche ergab, daß die von Tiemann erhaltene Ketosäure die Bruttoformel $C_{10}H_{14}O_3$ hat und mit der 3-Oxo- β -cyclogeraniumsäure (X) in allen Eigenschaften übereinstimmt. Das Semicarbazon der nach Tiemann dargestellten Ketosäure gibt mit demjenigen der 3-Oxo- β -cyclogeraniumsäure keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

Safransäure und 3-Oxy- β -cyclogeraniumsäure üben auf die σ -Zellen von Chlamydomonas eugametos f. synoica keine geschlechtsbestimmende Wirkung aus. Wie Hr. Dr. Fr. Moewus¹³⁾ fand, sind diese beiden Säuren beim Vergleich mit 3-Oxy- β -cyclocitral in bis zu 10⁸-mal höheren Konzentrationen als Termone unwirksam.

Beschreibung der Versuche.

1) β -Cyclogeraniumsäure.

152 g (1 Mol) β -Cyclocitral¹³⁾, das noch α -Cyclocitral enthalten kann, werden in einer Hydrierbirne mit Sauerstoff geschüttelt. Unter beträchtlicher Erwärmung sind schon nach 2 Stdn. etwa 8 l O₂ verbraucht. Nach 48 Stdn. setzt man 500 ccm Äther zu, schüttelt mit 2-n. Soda aus und säuert mit 2-n. Schwefelsäure an, worauf sich die β -Cyclogeraniumsäure an der Oberfläche als bald erstarrendes Öl abscheidet. Das im Äther verbliebene, nicht in Reaktion getretene Cyclocitral wird nach Verjagen des Lösungs-

¹³⁾ Hrn. Dr. Fr. Moewus danke ich für die Ausführung der biologischen Versuche und Hrn. H. Trischmann für seine eifrige und geschickte Unterstützung.

mittels erneut der Oxydation unterworfen. Die rohe β -Cyclogeraniumsäure wird unter 15 mm (Sdp. 142°) destilliert und¹⁾ aus wenig niedrigsiedendem Petroläther umkrystallisiert. Schmp. 93—94°. Ausb. 105 g neben 57 g zurückgewonnenem β -Cyclocitral.

2) 3-Brom- β -cyclogeraniumsäure.

10 g β -Cyclogeraniumsäure werden in 100 ccm Chloroform im Sonnenlicht oder im Licht einer 500 Watt-Lampe mit einer Lösung von 10 g Brom in 50 ccm Chloroform versetzt, wobei fortwährend ein mäßiger N_2 -Strom durchgeleitet wird. Unter starker HBr-Entwicklung ist nach etwa 1 Stde. alles Halogen verbraucht. Man verdampft das Chloroform im Vak. und bringt durch Reiben mit dem Glasstab den öligen Rückstand zur Krystallisation. Die zu einer festen Krystallmasse erstarrte Bromsäure wird mit wenig kaltem Heptan gewaschen und aus Heptan oder Benzin umkrystallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 97—98°. Ausb. 65—70% d. Theorie.

4.035 mg Sbst.: 7.18 mg CO_2 , 2.12 mg H_2O . — 2.364 mg Sbst.: 1.795 mg AgBr.
 $C_{10}H_{15}O_2Br$ (247.0). Ber. C 48.58, H 6.11, Br 32.36. Gef. C 48.50, H 5.88, Br 32.31.

Die Bromierung mit Pyridinsulfat-dibromid nach E. Krause¹⁴⁾ führt mit ebenso gutem Erfolge zur Bildung der 3-Brom- β -cyclogeraniumsäure.

3) 3-Oxy- β -cyclogeraniumsäure.

5 g 3-Brom- β -cyclogeraniumsäure werden in 250 ccm Wasser solange zum Sieden erhitzt, bis auf einen geringen Rückstand alles in Lösung gegangen ist. Man filtriert heiß und bewahrt die Lösung im Eisschrank auf; dabei scheidet sich die Oxysäure in derben, zu Drusen vereinigten Krystallen vom Schmp. 180° aus. Ausb. 3.4 g = 91% d. Theorie. Durch Einengen der wäßr. Lösung läßt sich noch mehr Oxysäure gewinnen. Nach Wiederholung der Krystallisation aus Wasser oder verd. Aceton steigt der Schmp. auf 184°.

3.930 mg Sbst.: 9.34 mg CO_2 , 3.06 mg H_2O .

$C_{10}H_{14}O_3$ (184.1). Ber. C 65.18, H 8.75. Gef. C 65.14, H 8.70.

Aus den öligen Mutterlaugen der 3-Brom- β -cyclogeraniumsäure, die sich zur Gewinnung von krystallisierter Bromsäure nicht mehr eignen, läßt sich in guter Ausbeute 3-Oxy- β -cyclogeraniumsäure gewinnen.

1.5 g ölige Bromsäure werden mit einer Lösung von 6 g NaOH in 100 ccm Wasser und 50 ccm Methanol 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Die erkaltete Lösung wird nach dem Ausäthern mit verd. Schwefelsäure gegen Kongo angesäuert und 8 bis 10-mal mit Äther ausgeschüttelt. Die nach dem Verdampfen des Lösungsmittels erhaltene Oxysäure (0.9 g = 80% d. Th.) schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus verd. Aceton bei 184°.

Chromsäure-Oxydation: 6.140 mg Sbst. verbr. 4.08 ccm $n/100$ -NaOH = 1.2 Mol. Essigsäure.

¹⁴⁾ B. 51, 912 [1918]; 56, 1801 [1923]; K. W. Rosenmund u. W. Kuhnemann, B. 56, 1262 [1923].

4) Oxydation der 3-Oxy- β -cyclogeraniumsäure mit Chromsäure.
(5 Atome O.)

2.7 g 3-Oxy- β -cyclogeraniumsäure werden in 27 ccm Eisessig p. a. gelöst und mit 180 ccm 2-n. Schwefelsäure verdünnt. Bei etwa 20° versetzt man die Lösung unter Rühren tropfenweise mit der berechneten Menge Chromsäure in 90 ccm 2-n. Schwefelsäure und läßt 40 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Für die Oxydation von 2.7 g 3-Oxy- β -cyclogeraniumsäure zu Dimethylglutarsäure, Essigsäure und Kohlendioxyd ($C_{10}H_{16}O_3 + 5 O = C_7H_{12}O_4 + CO_2 + CH_3.CO_2H$) werden 4.90 g Chromsäure benötigt. Da nach der angegebenen Zeit die Chromsäure nicht vollständig verbraucht ist, wird die Lösung 40 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten äthert man aus; Äther und Essigsäure werden im Wasserstrahl-Vak. verdampft. Der Rückstand geht im Hochvak. unter 10^{-3} mm bei 110–130° über. Das Destillat wird in Benzol gelöst und vorsichtig mit Ligroin versetzt. Von dem anfangs ausgeschiedenen gelben Öl, das beim Reiben mit dem Glasstab erstarrt, wird abgegossen; beim Aufbewahren der Lösung über Nacht im Kühlschrank scheiden sich etwa 350 mg Dimethylglutarsäure als Krystalldrusen ab. Schmp. 78° (Rohprodukt). Davon werden 250 mg mit Acetylchlorid im Ölbad unter Feuchtigkeitsausschluß 30 Min. zum Sieden erhitzt. Danach verdampft man das überschüssige Acetylchlorid im Vak., löst den Rückstand in 5 ccm absol. Benzol und erhitzt nach Zugabe von 200 mg Anilin 1 Stde. zum Sieden. Nach dem Erkalten wird mit Äther verdünnt, der Lösung die Säure durch 3-maliges Ausschütteln mit Natronlauge entzogen und aus der alkalischen Lösung durch Ansäuern mit 2-n. Schwefelsäure das α, α -Dimethylglutarsäure-monoanilid in Freiheit gesetzt, das nach 2-maligem Umkrystallisieren aus Chloroform bei 145–146° schmilzt und mit reinem α, α -Dimethylglutarsäure-monoanilid keine Erniedrigung des Schmelzpunktes gibt.

3.835 mg Subst.: 3.305 mg CO_2 , 2.510 mg H_2O . — 4.432 mg Subst.: 0.238 ccm N_2 (22°, 733 mm).

$C_{14}H_{17}O_3N$ (235.1). Ber. C 66.35, H 7.27, N 5.96. Gef. C 66.17, H 7.32, N 5.99.

3-Oxy- β -cyclogeraniumsäure-methylester.

0.5 g 3-Oxy- β -cyclogeraniumsäure werden mit äther. Diazomethanolösung behandelt. Man erhält so ein dickflüssiges Öl, das unter 0.01 mm bei etwa 100° (Badtemp.) übergeht. n_D^{20} 1.4880.

3.615 mg Subst.: 8.785 mg CO_2 , 2.96 mg H_2O .

$C_{11}H_{18}O_3$ (198.1). Ber. C 66.67, H 9.14. Gef. C 66.28, H 9.16.

Formylverbindung.

50 mg Oxyssäure werden in 5 ccm Ameisensäure gelöst und mit 0.5 ccm konz. Schwefelsäure in 5 ccm Ameisensäure versetzt. Im Laufe von 4 Stdn. vertieft sich die Farbe über Gelb nach Weinrot. Hierauf wird in Eiswasser gegossen, ausgeäthert, der Äther gewaschen, getrocknet und verdampft. Die Substanz sublimiert bei 90–95° unter 6×10^{-4} mm in farblosen Prismen. Beim Erhitzen findet bei 179° Zersetzung unter Gasentwicklung statt.

3.810 mg Subst.: 8.69 mg CO_2 , 2.63 mg H_2O .

$C_{11}H_{14}O_4$ (212.1). Ber. C 62.23, H 7.59. Gef. C 62.20, H 7.72.

5) Safransäure = Dehydro-cyclogeraniumsäure.

5.8 g 3-Brom- β -cyclogeraniumsäure werden mit 19 ccm trockenem Pyridin 5 Stdn. im zugeschmolzenen Rohr auf 160° erhitzt. Man verdünnt mit Äther und wäscht wiederholt mit 2-n. Schwefelsäure und anschließend mit Wasser. Hierauf entzieht man der äther. Lösung die Safransäure mit 2-n. Natronlauge. Nach dem Ansäuern mit 2-n. Schwefelsäure wird einige Male mit Äther ausgeschüttelt, der Äther getrocknet, verdampft und der Rückstand destilliert. Bei 85—90° geht unter 10⁻³ mm ein farbloses, bald erstarrendes Öl über. Durch Krystallisation aus Petroläther erhält man Prismen vom Schmp. 63—64°. Ausb. 30—36% d. Theorie.

3.990 mg Sbst.: 10.57 mg CO₂, 3.02 mg H₂O. — 1.626 mg Sbst.: 7.2 mg PtO₂ in 2.0 ccm Eisessig hydriert; Endwert nach 21 Stdn. 438 cmm H₂ (0°, 760 mm).

C₁₀H₁₄O₂ (166.1). Ber. C 72.23, H 8.49, \bar{M} 2.00. Gef. C 72.25, H 8.47, \bar{M} 1.99.

Safransäure-*p*-brom-phenylester.

Die Lösung von 178 mg Safransäure in 10 ccm Methanol wird mit 10.8 ccm *n*/₁₀-Natronlauge neutralisiert, mit 300 mg *p*-Bromphenacylbromid in 15 ccm Methanol versetzt und 1/2 Stde. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Beim Anspritzen mit Wasser scheidet sich der Ester in feinen Blättchen ab. Durch Destillation im Hochvak. (140—150° Badtemp., 10⁻³ mm) und anschließende Krystallisation aus verd. Aceton gelangt man zu einem bei 102° schmelzenden Präparat. Zur Analyse wird 2 Stdn. bei 20° unter 10⁻³ mm getrocknet.

3.551 mg Sbst.: 7.76 mg CO₂, 1.69 mg H₂O.

C₁₈H₁₉O₃Br (363.1). Ber. C 59.49, H 5.29. Gef. C 59.61, H 5.33.

Der auf gleiche Weise hergestellte β -Cyclogeraniumsäure-*p*-bromphenacylester schmilzt nach 4-maligem Umkrystallisieren aus verd. Aceton bei 103—104°. Der Ester ist ebenfalls im Hochvak. destillierbar.

3.845 mg Sbst.: 8.36 mg CO₂, 2.04 mg H₂O.

C₁₈H₂₁O₃Br (365.1). Ber. C 59.16, H 5.81. Gef. C 59.30, H 5.94.

Chromsäure-Oxydation.

a) Safransäure. 7.451 mg Sbst.: 4.53 ccm *n*/₁₀₀-NaOH = 1.01 Mol. Essigsäure.

b) β -Cyclogeraniumsäure. 7.175 mg Sbst.: 4.05 ccm *n*/₁₀₀-NaOH = 0.95 Mol. Essigsäure.

6) Überführung der Safransäure in β -Cyclogeraniumsäure.

500 mg frisch bereitete Safransäure werden in 20 ccm reinem Eisessig unter Verwendung von 50 mg PtSiO₂ mit der für 1 Mol. berechneten Menge Wasserstoff (ber. 72.5 ccm, verbr. 76 ccm) hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und mit Äther gewaschen. Nach dem Verdampfen der Lösungsmittel im Wasserstrahlvak. erstarrt der Rückstand krystallin. Er geht bei 85—95° Außentemp. unter 10⁻³ mm als farbloses, bald erstarrendes Öl über. Die so erhaltene β -Cyclogeraniumsäure wird nach dem Reinigen über das Natriumsalz auf Ton abgepreßt und schmilzt nach dem Umkrystalli-

sieren aus Petroläther bei 91°. Das erhaltene Präparat gab mit synthetisch hergestellter β -Cyclogeraniumsäure keine Schmelzpunktserniedrigung.

Dehydrocyclogeraniumsäure.

800 mg Brom-cyclogeraniumsäure werden bei 110° in die mit etwas Wasser versetzte Schmelze von 1.5 g KOH und 1.5 g NaOH eingetragen. Unter stetem Umrühren läßt man die Temperatur allmählich auf 210° ansteigen und hält noch 20 Min. bei dieser Temperatur. Die übliche Aufarbeitung liefert als Säurefraktion eine geringe Menge eines gelblichen Öls, aus dem durch Sublimation unter 10^{-3} mm eine Carbonsäure vom Schmp. 130° in farblosen Prismen gewonnen wird.

3.920 mg Subst.: 10.44 mg CO_2 , 3.03 mg H_2O . — 1.615 mg Subst.: 9.2 mg PtO_2 in 2.0 ccm Eisessig, Endwert nach 60 Min. 439 cmm H_2 (0°, 760 mm).

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (166.1). Ber. C 72.23, H 8.49, $\bar{\rho} = 2.00$. Gef. C 71.82, H 8.57, $\bar{\rho} = 2.01$.

7) Oxydation der 3-Oxy- β -cyclogeraniumsäure mit Chromsäure (1 Atom O).

In die auf 35° erwärmte Lösung von 1.5 g 3-Oxy- β -cyclogeraniumsäure in 100 ccm 2-n. Schwefelsäure und 15 ccm Eisessig (p. a.) tropft unter gutem Rühren langsam die Lösung von 544 mg CrO_3 in 10 ccm Wasser. Die Oxydation tritt sofort ein, was an dem Farbumschlag nach Grün zu sehen ist. Wenn die Zugabe des Oxydationsmittels beendet ist, bleibt die Lösung noch 30 Min. bei Raumtemperatur stehen. Hierauf erhitzt man 45 Min. zum Sieden und entfernt anschließend die Essigsäure durch Wasserdampfdestillation. Aus der auf ein kleines Volumen eingeeengten Lösung scheiden sich beim Stehenlassen im Eisschrank hellgelbe Krystalle vom Schmp. 191° ab. Ausb. 500 mg. Zur Analyse wurde die Säure durch Sublimation im Hochvak. (130°, 10^{-3} mm) gereinigt; farblose Stäbchen. Schmp. 192°.

3.389 mg Subst.: 8.21 mg CO_2 , 2.31 mg H_2O .

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (182.1). Ber. C 65.90, H 7.74. Gef. C 66.07, H 7.62.

Semicarbazon der 3-Oxy- β -cyclogeraniumsäure.

300 mg der Ketosäure werden in der Lösung von 300 mg Natriumbicarbonat in 10 ccm Wasser gelöst und mit 200 mg Semicarbazid-hydrochlorid versetzt und kurze Zeit erwärmt. Aus der vorübergehend klaren Lösung scheidet sich nach kurzem Aufsieden das Semicarbazon weiß ab. Das Rohprodukt ist nach 2-maligem Umkrystallisieren analysenrein. Schmp. 240° (unter Zers.). Zur Analyse wurde 1 Stde. bei Zimmertemperatur im Hochvak. über P_2O_5 getrocknet.

3.875 mg Subst.: 7.92 mg CO_2 , 2.51 mg H_2O . — 2.420 mg Subst.: 0.371 ccm N_2 (22°, 758 mm).

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_3$ (239.1). Ber. C 55.21, H 7.15, N 17.57. Gef. C 55.74, H 7.25, N 17.69.