

CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

88. Jahrg. Nr. 11

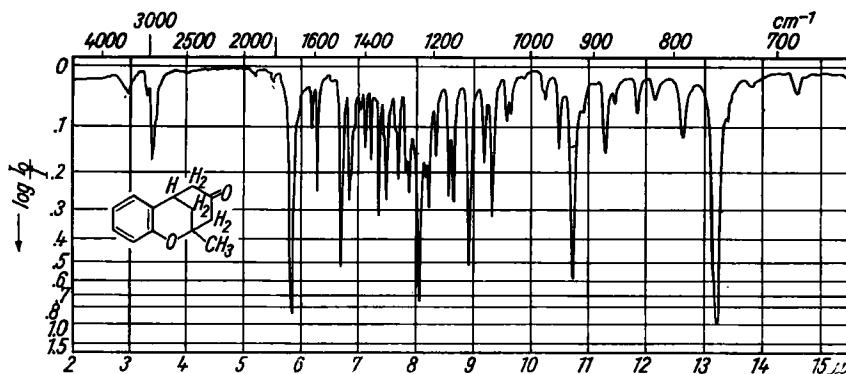
S. 1601—1830

227. Richard Kuhn und Dieter Weiser: Das Kondensationsprodukt $C_{13}H_{14}O_2$ aus Salicylal-aceton und Acetessigester, ein tricyclisches Keton[Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung,
Institut für Chemie, Heidelberg]

(Eingegangen am 4. Juli 1955)

Die von T. A. Forster und I. M. Heilbron erhaltene Verbindung $C_{13}H_{14}O_2$ ist nicht das Chromen VIII, sondern ein tricyclisches Keton der Formel V, das sich — vergleichbar dem Anhydrid der *cis*-Hexahydro-isophthalsäure — spannungsfrei konstruieren läßt.

Anläßlich einer Untersuchung mit H. R. Hensel fiel ein Keton $C_{13}H_{14}O_2$ vom Schmp. $135-136^\circ$ an. Wir konnten feststellen, daß dieses Keton nach Schmp. und Mischprobe, IR- und UV-Spektrum und weiteren Eigenschaften identisch ist mit einer Verbindung, die auf anderem Wege, nämlich aus Salicylal-aceton (I) und Acetessigester unter der katalytischen Einwirkung von Natriumäthylat, bereits von T. A. Forster und I. M. Heilbron¹⁾ erhalten worden war (Spektren s. Abbild. 1 und 2). Die von den Entdeckern angegebene



Abbild. 1. IR-Spektrum des tricyclischen Ketons V

Konstitutionsformel eines 2-Methyl-4-acetonyl-chromens-(2) (VIII), ließ bei der Oxydation mit Chromsäure 2 *C*-Methylgruppen erwarten, ferner eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung, die hydrierbar und ozonisierbar sein sollte. Man erhält jedoch nur 0.87 Moll. Essigsäure und findet bei katalytischer Hydrierung, wenn man von der Carbonylgruppe und vom Benzolkern absieht, keine Wasserstoff-Aufnahme. Die Substanz wird auch nicht, nach Art anderer Chromene, von Ozon angegriffen.

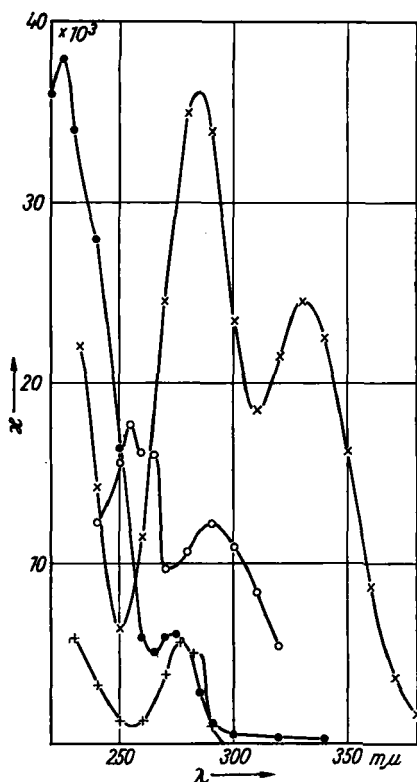
¹⁾ J. chem. Soc. [London] 125, 2064 [1924].

Die Ketogruppe ist durch schön kristallisierende Derivate leicht zu erkennen: Phenylhydrazon (Schmp. 198°), *p*-Nitrophenylhydrazon (Schmp. 205°), *o,p*-Dinitrophenylhydrazon (Schmp. 211–212°), Oxim (Schmp. 174°).

Das zweite Sauerstoffatom liegt in ätherartiger Bindung vor. Reduziert man das Keton nach Clemmensen, so wird ein Äther (IR-Spektrum Abbild. 3) der Formel $C_{13}H_{16}O$ erhalten. Auch dieser – sein Geruch ist einerseits campherartig, erinnert andererseits jedoch an Naphthalin – ist, vom Benzolkern abgesehen, gegen katalytische Hydrierung beständig und demgemäß tricyclisch gebaut (V*).

Der Beweis dafür, daß neben dem Benzolkern und dem sauerstoffhaltigen Heteroring noch ein Cyclohexanring im Keton $C_{13}H_{14}O_2$ vorliegt, hat sich durch methylierende Öffnung der Ätherbrücke erbringen lassen. Sie gelingt mit Silberoxyd und Methyljodid in Dimethylformamid als Lösungsmittel²⁾ bei etwa 20° sowie mit Dimethylsulfat und sehr starker alkohol. Natronlauge in der Siedehitze und führt zu einem ungesättigten Methyläther $C_{14}H_{16}O_2$ vom Schmp. 50° (VII), dessen Entmethylierung mit Pyridin-hydrochlorid nach V. Prey^{2a)} das Keton $C_{13}H_{14}O_2$ zurückliefert.

Der bei 50° schmelzende Methyläther



Abbild. 2. UV-Absorption (Beckman), Lösungsmittel: Methanol; +--+ Keton V; ●—● Methyläther VII; ○—○ Salicylal-aceton(I); x—x—x Salicylal-aceton-methyläther

hat sich nach Schmp., Misch-Schmelzpunkt, IR- und UV-Spektrum als identisch erwiesen mit dem nach E. Knoevenagel³⁾ aus X hergestellten 1-Methyl-3-[*o*-methoxy-phenyl]-cyclohexen-(6)-on-(5) der Formel VII. Die Verbindung X entsteht bei der Einwirkung von Diäthylamin auf 1 Mol. *o*-Methoxybenzaldehyd und 2 Moll. Acetessigester. Sie wurde von E. Knoevenagel als *o*-Methoxy-benzylidenbisacetessigester (IX) angesprochen. P. Rabe und F. Elze⁴⁾ konnten jedoch bei dieser und ähnlichen Verbindungen beweisen, daß unter intramolekularer Aldolkondensation Ringschluß zu X erfolgt, so daß das Kondensationsprodukt die Konstitution eines 1-Methyl-3-[*o*-methoxyphenyl]-cyclohexanol-(1)-on-(5)-dicarbonsäure-(2,4)-diäthylesters besitzt.

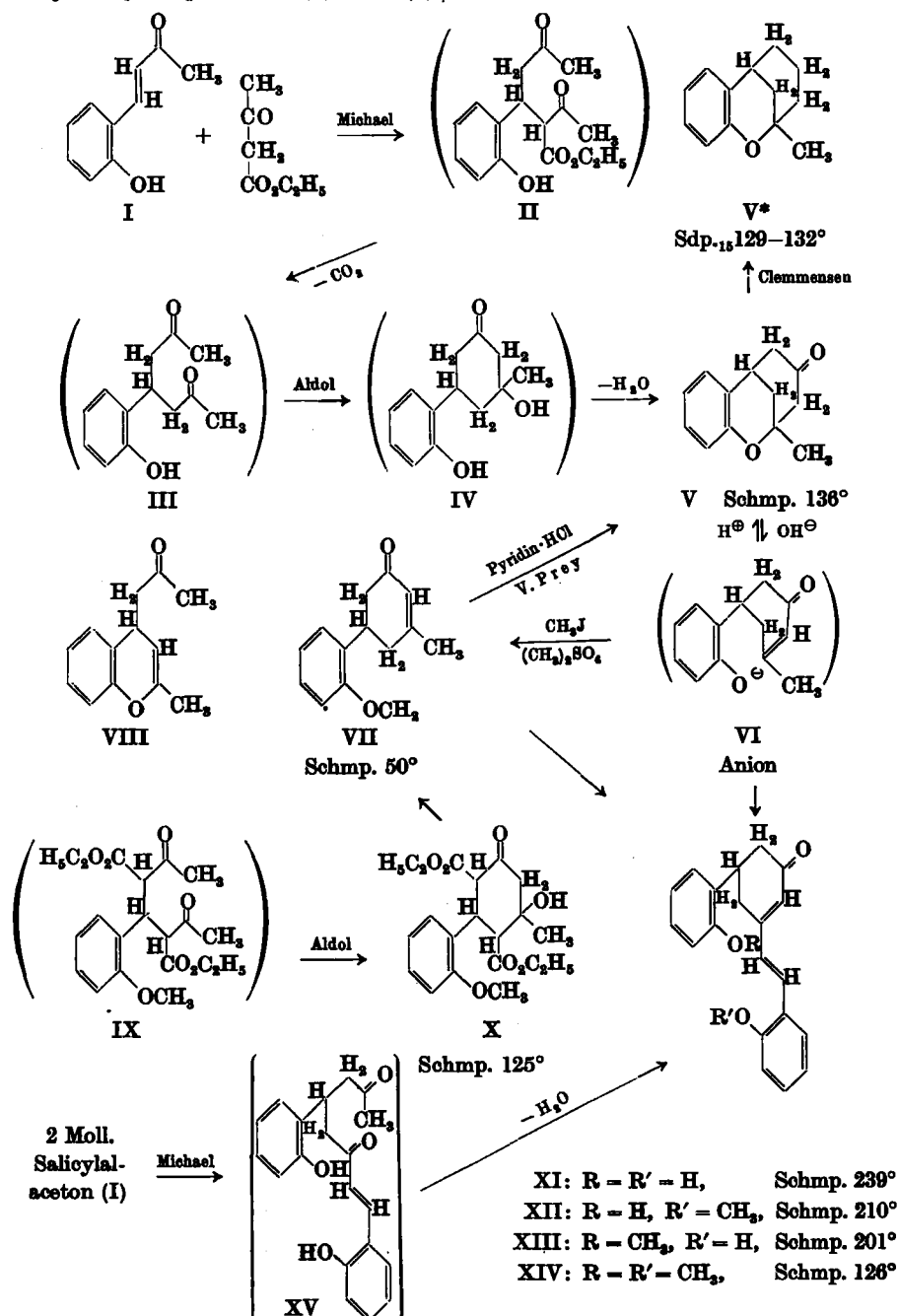
²⁾ R. Kuhn, H. Trischmann u. I. Löw, Angew. Chem. 67, 32 [1955].

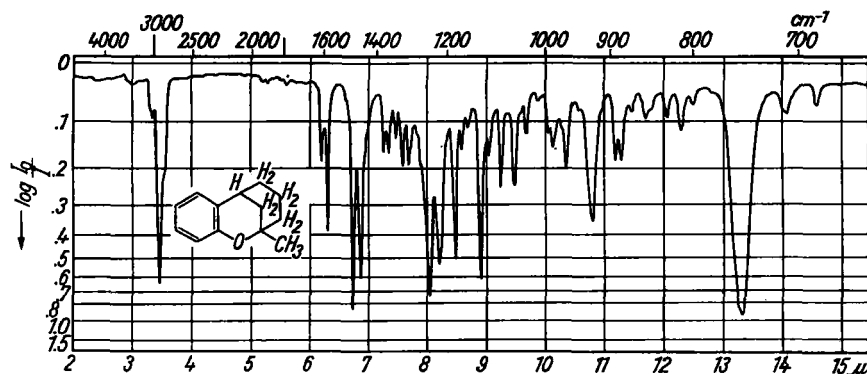
^{2a)} Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 1219 [1941].

³⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 31, 730 [1898].

⁴⁾ Liebigs Ann. Chem. 303, 250 [1898].

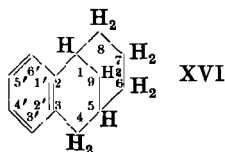
Dem Keton von T. A. Forster und I. M. Heilbron kommt nach den vorliegenden Ergebnissen die Konstitution des 5-Methyl-4-oxa-2.3-benzobicyclo-[3.3.1]-nonen-(2)-ons-(7), d. h. Formel V, zu.





Abbild. 3. IR-Spektrum der Verbindung V*

Eine 1.3-Verknüpfung zweier Sechsringe ist nicht allzu häufig. Derartig gebaute Verbindungen sind aber in einigen Fällen leicht darstellbar. Als erster dürfte W. H. Perkin jr.⁵⁾ eine solche Substanz, nämlich das *cis*-Hexahydro-isophthalsäureanhydrid, in Händen gehabt haben. Unter den Naturstoffen findet sich z. B. das Pseudopelletierin, das diese Verknüpfung aufweist. Den Grundkörper, das Bicyclo-[3.3.1]-nonan, und einige seiner Derivate synthetisierten H. Meerwein und Mitarbeiter⁶⁾. Das 2.3-Benzo-bicyclo-[3.3.1]-nonen-(2) (XVI) erhielten J. W. Cook und C. L. Hewett⁷⁾ aus 2-Benzylcyclohexanol durch Umsetzung mit Diphosphorpentoxyd.



Ein 4-Oxa-Derivat dieses Kohlenwasserstoffes ist in der Literatur bisher nicht beschrieben. Überraschend ist die Leichtigkeit, mit der sich das Keton V mit diesem Grundgerüst bildet.

Vermutlich erfolgt unter der Einwirkung von Natriumäthylat zunächst eine Michael-Addition von Acetessigestern an Salicylal-aceton (I); das in Substanz nicht gefaßte Additionsprodukt (II)*) kann zum Oxydiketon (III) decarboxyliert werden, das einer innermolekularen Aldolkondensation zu (IV) unterliegt. Dieses Aldol spaltet nun interessanterweise nicht nach Art anderer Aldole Wasser ab unter Bildung der α,β -ungesättigten Carbonylverbindung, sondern die Abspaltung des Wassers führt unter Einbeziehung des phenolischen Hydroxyls zur Bildung des tricyclischen Ketons V.

Bei der alkalischen Ringöffnung des Ketons V ist mit der Bildung des Anions [VI] zu rechnen. Alkali gab kein isolierbares Phenolat, sondern nur Harze, aus denen das Keton V nicht wieder gewonnen werden konnte; methylierende Agenzien aber, wie Methyljodid bzw. Dimethylsulfat, reagieren in Gegenwart von Silberoxyd bzw. Natronlauge mit dem Anion [VI] unter Bildung des Methyläthers VII. Im Anion [VI] und im Methyläther VII ist die Methylgruppe durch die Konjugation zur Carbonylgruppe aktiviert; sie sollte daher mit Carbonylverbindungen kondensieren. Tatsächlich gelingt es, das

⁵⁾ J. chem. Soc. [London] 1891, 798.

⁶⁾ J. prakt. Chem. 104, 161 [1922]; Liebigs Ann. Chem. 398, 196 [1913].

⁷⁾ J. chem. Soc. [London] 1936, 62.

*) Man beachte, daß bei den hypothetischen, d. h. nicht isolierten bzw. nicht isolierbaren Zwischenstufen die römischen Ziffern der Formelbilder in eckige Klammern gesetzt sind.

Keton V und seinen Methyläther VII mit Salicylaldehyd-methyläther in wäßrig-alkoholischer Lösung mit verdünnter Natronlauge zu kondensieren. Salicylaldehyd selbst lieferte kein definiertes Endprodukt; sein mit Säure leicht spaltbarer Methoxymethyläther⁸⁾ jedoch unterzieht sich ohne weiteres dieser Kondensation und gibt, nach anschließender Spaltung mit Säure, die freie Hydroxylgruppe zurück. So erhält man aus dem Keton V durch Reaktion mit Salicylaldehyd-methoxymethyläther das gelbe Cyclohexenon XI, mit Salicylaldehyd-methyläther dessen Monomethyläther XII.

Aus dem Methyläther VII erhält man durch Umsetzung mit Salicylaldehyd-methoxymethyläther und anschließende Säurespaltung die Verbindung XIII, den Iso-monomethyläther des Cyclohexenons XI, und mit Salicylaldehyd-methyläther den Dimethyläther XIV.

In den gelben Kondensationsprodukten XI–XIV ist, der Erwartung entsprechend, keine C-Methylgruppe mehr durch Oxydation mit Chromsäure nachzuweisen. Sie zeigen, daß die Kondensationen des Ketons V über eine Zwischenstufe [VI] verlaufen und daß ein Cyclohexansystem bereits im Keton V vorliegt.

Das Kondensationsprodukt XI aus dem Keton V und Salicylaldehyd-methoxymethyläther und anschließender Säurespaltung erwies sich in allen Eigenschaften als identisch mit dem von I. M. Heilbron und T. A. Forster¹⁾ aus Disalicylal-aceton und Acetessigester unter dem katalytischen Einfluß von Natriumäthylat dargestellten 1-[o-Oxy-phenyl]-3-[o-oxy-styryl]-cyclohexen-(3)-on-(5) (XI) vom Schmp. 239°. Diese Bildungsweise zeigt ebenfalls, wie der Michael-Addition des Acetessigesters an eine Doppelbindung des Disalicylal-acetons eine Aldolkondensation folgt, die hier unter Wasserabspaltung und Decarboxylierung, auf Grund der Konjugation zum Phenylkern, zu XI führt.

Selbstkondensationen von Alkyl-styryl-ketonen, die zu 1-Phenyl-3-styryl-cyclohexenonen führen, wurden bereits von R. Dickinson, I. M. Heilbron und F. Irving beschrieben⁹⁾. Wir konnten aus Salicylal-aceton (I) durch Selbstkondensation mit starker Lauge in 20-proz. Ausbeute die Verbindung XI neben einer größeren Menge an Harzen erhalten. Darüber hinaus gelang es, aus einem Gemisch von Salicylaldehyd und Aceton unter gleichen Bedingungen dieselbe Substanz zu erhalten, wenn auch nur in sehr geringer Menge. Auch bei dieser Kondensation wechseln Aldolkondensation zum Salicylal-aceton, Michael-Addition zweier Moleküle Salicylal-aceton und erneute intramolekulare Aldolkondensation ab. Dabei dürften weitere intermolekulare Aldolkondensationen die Verharzungen herbeiführen.

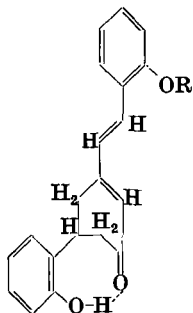
Die Verbindung XI und deren Methyläther (XII–XIV) verdienen noch in anderer Hinsicht Interesse. Setzt man das Cyclohexenon XI mit Diazomethan um, so erhält man trotz eines noch so großen Überschusses an Diazomethan stets nur den Mono-methyläther XII. Er ist identisch mit der

⁸⁾ P. Hoering u. F. Baum, C. 1909 I, 1680 (Dtsch. Reichs-Pat. 209608); s. a. J. Finkelstein u. S. M. Lindner, J. Amer. chem. Soc. 71, 1010 [1949].

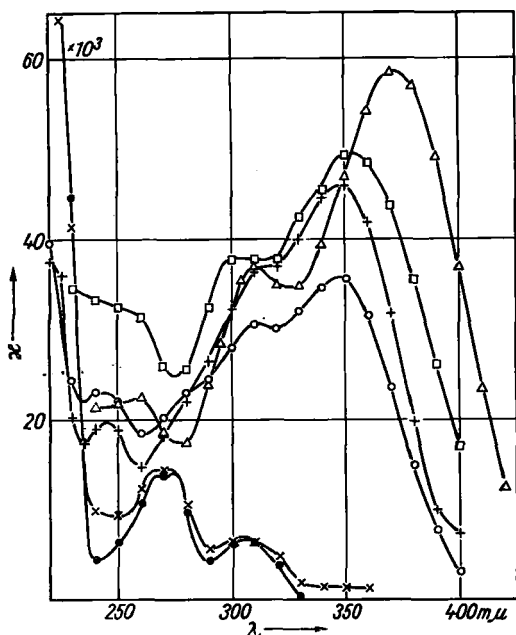
⁹⁾ J. chem. Soc. [London] 1927, 1888.

aus dem Keton V und Salicylaldehyd-methyläther erhaltenen Verbindung. Dimethylsulfat und Alkali ergibt in glatter Reaktion sowohl aus Verbindung XI, als auch aus dessen Monomethyläther XII den Dimethyläther XIV. Der Iso-monomethyläther XIII kann aus Verbindung VII durch Umsetzung mit Salicylaldehyd-methoxymethyläther erhalten werden.

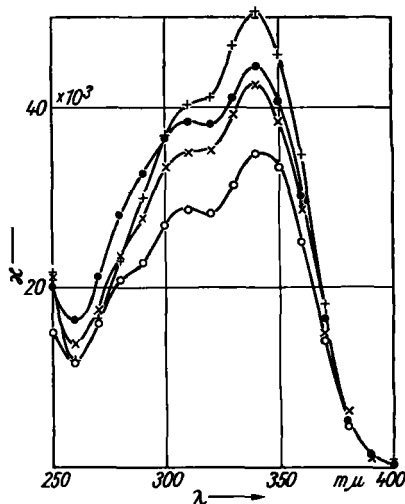
Das gelbe 1-[*o*-Oxy-phenyl]-3-[*o*-oxy-styryl]-cyclohexen-(3)-on-(5) (XI) besitzt zwei sehr verschieden reaktionsfähige Oxygruppen: die eine kann auf Grund der räumlichen Lage mit der Carbonylgruppe eine Wasserstoffbrückenbindung (Achtring, Abbild. XIa, XIIa) eingehen, was sich an einem Stuart-Kalottenmodell demonstrieren läßt. Offenbar ist dadurch eine Methylierung dieser Oxygruppe mit Diazomethan nicht durchführbar.



Überraschend sind die Verschiedenheiten des Reaktionsvermögens der isomeren Monomethyläther gegenüber Methanol. Während der Dimethyläther XIV und der Methoxystyryläther XII ihrem Chromophor entsprechende Absorptionskurven in Methanol zeigen, addieren das Cyclohexenon XI und sein Methoxy-phenyläther XIII – mit der freien, auf Grund der Konjugation zur Carbonylgruppe stärker sauren Oxygruppe am Styrylrest – unter Farbauf-



Abbild. 4. UV-Absorption (Beckman), Lösungsmittel: Methanol; ●—●—● Cyclohexenon XI; ○—○—○ Monomethyläther XII; ×—×—× Iso-monomethyläther XIII; +—+—+ Dimethyläther XIV; Δ—Δ—Δ Disalicylal-aceton; □—□—□ Disalicylal-aceton-dimethyläther



Abbild. 5. UV-Absorption (Beckman), Lösungsmittel: Dioxan; ●—●—● Cyclohexenon XI; ○—○—○ Monomethyläther XII; ×—×—× Iso-monomethyläther XIII; +—+—+ Dimethyläther XIV

hellung Methanol, wodurch das Spektrum sich völlig ändert. In einem in differenten Lösungsmittel, z. B. Dioxan, erweisen sich die Verbindungen XI–XIV in der Lage ihrer Maxima und Minima als vollkommen gleich. Nur die Höhe der Extinktionen ist etwas unterschiedlich (Abbild. 4 und 5).

Verdampft man die hellen methanolischen Lösungen von XI und XIII, so werden beide Verbindungen unverändert zurückerhalten. Die so leicht stattfindende Addition des Methanols, die vermutlich an der dem Carbonyl benachbarten Doppelbindung erfolgt, ist also umkehrbar.

Hrn. Dr. H. R. Hensel danken wir für die Überlassung größerer Mengen des Ketons $C_{13}H_{14}O_2$, Hr. Dr. W. Otting für die Aufnahme der IR-Spektren und Hr. H. Trischmann für die Ausführung katalytischer Mikrohydrierungen.

Beschreibung der Versuche

Das Oxa-benzo-bicyclo-nonenon (V) kristallisiert aus konz. methanolischer Lösung – u. U. ist Zusatz von Aktivkohle erforderlich – in langen, farblosen Nadeln, die bei längerem Verweilen in der Lösung zu dicken, miteinander gerüstartig verbundenen Balken anwachsen. Die Substanz ist sehr kristallisierfreudig. Schmp. 135–136°. Molare Schmelzpunktserniedrigung $\epsilon_g = 8.75$.

$C_{13}H_{14}O_2$ (202.2) Ber. C 77.20 H 6.98 $C-CH_3$ 7.42 Gef. C 77.28 H 6.94 $C-CH_3$ 6.47

Das Keton ist in vielen organischen Lösungsmitteln in der Kälte nur wenig löslich, in der Hitze löst es sich gut in Methanol, Äthanol, Essigester und Benzol. Die Verbindung ist unlöslich in verd. Säure; in konz. Schwefelsäure löst sie sich mit schwach gelber Farbe. Sie ist unlöslich in verd. Lauge, konzentriertere löst beim Erhitzen mit schmutzig brauner Farbe.

Die Substanz gibt bei Einwirkung von verd. Lauge und Jodlösung Jodoform. Sie zeigt keine Reaktion mit Eisen(III)-chlorid. Bei der Zinkstaubdestillation entsteht ein stark aromatisch riechendes Öl mit blauer Fluoreszenz im UV-Licht.

Das Phenylhydrazon kristallisiert aus absol. Alkohol in weißen, zersetzlichen Nadeln vom Schmp. 198°.

$C_{19}H_{20}ON_2$ (292.4) Ber. C 78.05 H 6.90 N 9.58 Gef. C 77.70 H 6.58 N 9.25

Das *p*-Nitrophenylhydrazon erhält man aus Eisessig in tiefgelben Nadeln vom Schmp. 205°.

$C_{19}H_{19}O_3N_3$ (337.4) Ber. C 67.64 H 5.68 N 12.46 $C-CH_3$ 4.45
Gef. C 67.32 H 5.72 N 12.97 $C-CH_3$ 4.12

Das *o,p*-Dinitrophenylhydrazon kristallisiert aus Eisessig in orangefarbenen Nadeln vom Schmp. 211–212°.

$C_{19}H_{18}O_5N_4$ (382.4) Ber. C 59.68 H 4.75 N 14.65 Gef. C 60.00 H 5.04 N 14.51

Das Oxim ist durch Einwirkung von Hydroxylamin-hydrochlorid in Alkohol bei Gegenwart von Kaliumhydroxyd oder Natriumcarbonat erhältlich. Es kristallisiert aus Methanol einmal kristallmethanolfrei in farblosen, quadratischen Blättchen, zum anderen mit Kristallmethanol in durchsichtigen Nadeln, die beim Trocknen (P_2O_5/KOH , 2 Torr, 111°) unter Verlust des Kristallmethanols undurchsichtig werden. Beide Formen schmelzen bei 174°.

$C_{13}H_{15}O_2N$ (217.3) Ber. C 71.86 H 6.96 N 6.45 Gef. C 71.74 H 6.82 N 6.14

Mikrohydrierung des Ketons $C_{13}H_{14}O_2$

1. 2.132 mg Keton in 2 ccm Eisessig wurden mit 9.4 mg PdO in einer Mikroapparatur hydriert.

Nach 6 Stdn. 45 Min. waren 218 mm³ H_2 (0°C/760 Torr) \approx 0.925 Moll.

„ 94 Stdn. 0 Min. „ 900 mm³ H_2 (0°C/760 Torr) \approx 3.83 Moll.
aufgenommen.

2. 1.790 mg in 2 ccm Eisessig wurden mit 7.5 mg PtO_2 hydriert.

Nach 20 Min. waren 282 mm³ H_2 (0°C/760 Torr) \approx 1.42 Moll.

„ 1 Stde. 20 Min. waren 632 mm³ H_2 (0°C/760 Torr) \approx 3.2 Moll.

„ 39 Stdn. 50 Min. waren 725 mm³ H_2 (0°C/760 Torr) \approx 3.67 Moll.
aufgenommen.

Aus den beiden Mikrohydrierungen ist zu ersehen, daß das Keton mit PdO bzw. PtO_2 als Katalysator nahezu 4 Moll. Wasserstoff aufnimmt, davon die ersten 3 Moll. rascher als das vierte.

Präparative Hydrierung: Mit Raney-Nickel in Essigester/Dioxan (2 g mit 100 ccm Lösungsmittel) und PtO_2 in Alkohol (470 mg der Verbindung, 54 mg PtO_2 , 80 ccm Alkohol) nimmt die Substanz keinen Wasserstoff auf.

5-Methyl-4-oxa-2.3-benzo-bicyclo-[3.3.1]-nonen-(2) (V*) (Clemmensen-Reduktion des Ketons $C_{13}H_{14}O_2$): 20 g Keton, 30 g frisch amalgamierte Zinkspäne, 50 ccm 70-proz. Alkohol und 50 ccm konz. Salzsäure wurden 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach jeder Stunde wurden weitere 10 ccm konz. Salzsäure zugegeben. Nach Abkühlen wurde das ausgeschiedene Öl abgetrennt und die wäßr. Schicht nach Zugabe von 50 ccm Wasser mehrere Male mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherauszüge wurden mit dem abgetrennten Öl vereinigt und mit Calciumchlorid getrocknet. Der Äther wurde i. Vak. abdestilliert. Das zurückgebliebene Öl wurde im Wasserstrahlvak. mehrere Male fraktioniert, das letzte Mal über Natrium. Das Methyl-oxa-benzo-bicyclo-nonen V* ist ein klares Öl von anhaftendem, starkem, eigenartig gewürzigem Geruch. Ausb. 5.2 g (27.5% d. Th.); Sdp.₁₅ 129–132°. n_D^{25} : 1.5470, $d_4^{21.5}$: 1.039.

$C_{13}H_{16}O$ (188.3) Ber. C 82.93 H 8.57 Gef. C 82.66 H 8.17

1-Methyl-3-[o-methoxy-phenyl]-cyclohexen-(6)-on-(5) (VII) (Methylierung des Ketons $C_{13}H_{14}O_2$): 1.4 g Keton wurden in 50 ccm Dimethylformamid gelöst, mit 15 ccm Methyljodid und 15 g frisch vorbereitetem Silberoxyd versetzt und 14 Stdn. in einer verschlossenen Flasche geschüttelt²⁾. Aufarbeitung: Man filtrierte ab und wusch mit etwas Dimethylformamid nach. Das Filtrat versetzte man mit Chloroform, bis kein weißer Niederschlag mehr ausfiel. Nach Zugabe von 200 ccm Wasser trug man soviel festes Kaliumcyanid ein, bis der weiße Niederschlag vollständig in Lösung gegangen war. Die Chloroformschicht trennte man ab und schüttelte die wäßrige Schicht noch mehrere Male mit Chloroform aus. Die vereinigten Chloroformauszüge behandelte man anschließend dreimal mit je 100 ccm Wasser, um daraus das Dimethylformamid zu entfernen.

Nach Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels hinterblieb ein schwach rötliches Öl. Dieses Öl wurde anfangs im Kugelrohr wiederholt destilliert. Bei 105–115°/10⁻³ Torr ging ein klares Öl über, das erst bei längerem Anreiben mit dem Glasstab langsam kristallisierte. Es erwies sich jedoch als günstiger, das Öl gleich in Petroläther (120–130°) heiß aufzunehmen, denn daraus kristallisiert das Cyclohexanon beim langsamen Eindunsten in Form dünner, rechteckiger Scheiben, mitunter auch in dicken Tafeln oder in feinen Nadeln. Ausb. 2 g (47% d. Th.); Schmp. 49–50°.

Der Misch-Schmelzpunkt mit der nach E. Knoevenagel^{3,4)} aus 1-Methyl-3-[o-methoxy-phenyl]-cyclohexanol-(1)-on-(5)-dicarbonsäure-(2.4)-diäthylester dargestellten Verbindung lag bei 50°.

$C_{14}H_{16}O_2$ (216.3) Ber. C 77.75 H 7.46 OCH_3 14.33 $C-CH_3$ 6.94

Gef. C 77.56 H 7.16 OCH_3 14.18 $C-CH_3$ 5.82

Für die nach E. Knoevenagels Vorschrift dargestellte Verbindung wurden folgende Werte gefunden:

C 77.38 H 7.31 OCH_3 14.32 $C-CH_3$ 4.16

Bei der Zinkstaubdestillation wurde ein aromatisch riechendes Öl mit blauer Fluoreszenz im UV-Licht erhalten.

Die Ozonisation ergab nach reduzierender Spaltung des ausgefallenen Ozonids ein tiefrotes Dinitrophenylhydrazon von sehr hohem Schmelzpunkt (>280°), welches mit alkoholischer Lauge eine kräftig blauviolette Farbreaktion gab, wie sie Osazone zeigen.

Mikrohydrierung: 1.170 mg der Verbindung VII in 2 ccm Eisessig wurden mit 7.65 mg PtO_2 hydriert. Es wurden in

72 Std. 686 mm³ Wasserstoff (0°C/760 Torr) \approx 5.67 Moll.

Wasserstoff verbraucht, wovon 5 Moll. außerordentlich rasch aufgenommen wurden.

Präparative Hydrierung: 501.5 mg des Methyläthers in 50 ccm Alkohol wurden mit 40 mg PtO_2 in einer Schüttelapparatur bei 18°C/759 Torr hydriert. Es wurden in

270 Min. 100 ccm Wasserstoff \approx 1.82 Moll.

aufgenommen.

2. 4 g Keton löste man heiß in Alkohol. Die Lösung hielt man während der Reaktion im Sieden, wenn notwendig mit schwacher Flamme. Portionsweise gab man, jeweils nach Abklingen der heftigen Reaktion, nacheinander zu:

1. 3 ccm Dimethylsulfat, 2 g Natriumhydroxyd, gelöst in der zur Lösung eben notwendigen Menge Wasser.

2. 3 ccm Dimethylsulfat, 2 g Natriumhydroxyd in wenig Wasser.

3. 8 ccm Dimethylsulfat, 3 g Natriumhydroxyd in wenig Wasser.

Anschließend wurde noch $\frac{1}{4}$ Sde. unter Rückfluß gekocht, nach Beendigung des Erhitzens mit 200 ccm Wasser verdünnt und mehrere Male mit Äther ausgeschüttelt. Das nach dem Abdampfen des Äthers hinterbliebene Öl nahm man in Petroläther (120 bis 130°C) auf und erhielt so die Verbindung in farblosen Tafeln vom Schmp. 50–51°C. Ausb. 2.8 g (65% d. Th.).

Der Misch-Schmelzpunkt mit der nach E. Knoevenagel dargestellten Verbindung lag bei 50°C.

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (216.3) Ber. C 77.75 H 7.46 OCH_3 14.33 Gef. C 78.16 H 7.19 OCH_3 14.16

Das *o,p*-Dinitrophenylhydrazon scheidet sich aus Alkohol in intensiv roten, weichen Nadeln vom Schmp. 171°C ab.

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{N}_4$ (396.4) Ber. C 60.60 H 5.09 N 14.14 OCH_3 7.82

Gef. C 61.09 H 5.32 N 14.43 OCH_3 7.94

1-[*o*-Oxy-phenyl]-3-[*o*-oxy-styryl]-cyclohexen-(3)-on-(5) (XI)

1. 2 g Keton V und 2 g Salicylaldehyd-methoxymethyläther – dargestellt aus dem Natriumsalz des Salicylaldehyds und Chlormethyläther in trockenem Toluol – wurden in 30 ccm Alkohol gelöst. Nach Hinzufügung von 15 ccm Wasser und 5 ccm 10-proz. Natronlauge wurde das Reaktionsgemisch drei Tage bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen. Aufarbeitung: Bei Ansäuern mit 2*n*HCl fiel ein bräunliches Öl aus. Die überstehende Lösung wurde dekantiert, das Öl noch zweimal mit etwas Wasser durchgeschüttelt und das Wasser jeweils vorsichtig abgegossen. Das Öl wurde mit 25 ccm 50-proz. Essigsäure und 2 ccm 15-proz. Schwefelsäure 5 Min. gekocht, wobei es sich löste. Beim Eingießen der Lösung in 150 ccm Wasser fiel das Cyclohexenon als halbfeste Masse aus. Zur Gewinnung der reinen Verbindung wurde mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherauszüge wurden zur Entfernung von Essigsäure mit 2*n* Na_2CO_3 und anschließend mit Wasser behandelt. Nach dem Trocknen des Äthers wurde dieser i. Vak. abdestilliert. Das zurückbleibende Öl ließ sich in wenig heißem Methanol aufnehmen. Das Cyclohexenon XI wurde daraus in Form von zu Büscheln vereinigten, gelben Nadeln vom Schmp. 239°C erhalten. Ausb. 1.6 g (52% d. Th., bezogen auf das Keton).

Der Misch-Schmelzpunkt mit dem nach I. M. Heilbron und T. A. Forster¹⁾ aus Disalicylal-aceton und Acetessigester dargestellten Cyclohexenon vom Schmp. 239°C lag bei 238°C.

Das IR-Spektrum ist identisch mit dem IR-Spektrum der nach I. M. Heilbron und T. A. Forster¹⁾ synthetisierten Verbindung $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_3$.

Die Verbindung ist leicht löslich in Äther, schwerer in Methanol und Äthanol, unlöslich in Benzol und Petroläther.

Das Cyclohexenon XI löst sich in 2*n*NaOH mit gelboranger Farbe. Die Lösung in konz. Schwefelsäure ist tieforange.

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (306.3) Ber. C 78.41 H 5.92 C-CH_3 4.9 akt. H_2 (2) 0.65

Gef. C 78.45 H 5.94 C-CH_3 0.0 akt. H_2 0.74

Das *o,p*-Dinitrophenylhydrazon kristallisiert aus Eisessig in dunkelweinroten, kleinen, weichen Nadeln vom Schmp. 224°.

$C_{26}H_{22}O_6N_4$ (486.5) Ber. C 64.19 H 4.56 N 11.52 Gef. C 63.85 H 4.86 N 11.67

2. 24.5 g Salicylaldehyd, 11.6 g Aceton, 120 ccm absol. Alkohol und 20 g Natriumhydroxyd – gelöst in der zur Lösung eben notwendigen Menge Wasser – wurden zusammen in einem Kolben 2 Tage sich selbst überlassen. Die während der Reaktion ausgeschiedenen dunkelroten Kristalle lösten sich beim Auffüllen der Lösung mit Wasser auf 3 l. Nach dem Filtrieren wurde mit 2*n* HCl angesäuert. Der ausgefallene, schwach gelbliche Niederschlag wurde abgesaugt und mehrere Male mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen wurde wiederholt mit jeweils frischem Benzol ausgekocht, bis sich nichts mehr löste. Das in Benzol praktisch unlösliche Cyclohexenon XI blieb ungelöst zurück und wurde in wenig Methanol heiß aufgenommen, woraus es in kleinen, gelben Nadeln vom Schmp. 237° kristallisierte. Ausb. 1 g (3% d.Th.).

Der Misch-Schmelzpunkt mit der auf anderem Wege erhaltenen Verbindung wurde zu 236–237° gefunden.

Das IR-Spektrum ist mit dem des bereits beschriebenen Cyclohexenons XI identisch.

3. 6 g Salicylal-aceton, 25 ccm Alkohol und 5 g Natriumhydroxyd in 5 ccm Wasser wurden zusammen in einem Erlenmeyer-Kolben zwei Tage stehengelassen.

Aufarbeitung: Nach dem Auffüllen mit Wasser auf 500 ccm Lösung wurde filtriert und darauf mit 2*n* HCl angesäuert. Der ausgefallene Niederschlag wurde nach Absaugen, Nachwaschen mit Wasser und Trocknen erschöpfend mit Benzol ausgekocht. Der zurückbleibende Anteil kristallisierte aus Methanol in nadeligen Büscheln. Ausb. 1 g (17% d.Th.); Schmp. 235°.

Der Misch-Schmelzpunkt mit dem bereits beschriebenen Cyclohexenon vom Schmp. 237° lag bei 236°.

1-[*o*-Oxy-phenyl]-3-[*o*-methoxy-styryl]-cyclohexen-(3)-on-(5) (Monomethyläther XII des Cyclohexenons $C_{20}H_{18}O_3$)

1. 3.25 g Keton V, 2.2 g Salicylaldehyd-methyläther, 35 ccm Alkohol, 20 ccm Wasser und 5 ccm 10-proz. Natronlauge wurden zusammen in einem Kolben 3 Tage sich selbst überlassen. Aufarbeitung: Die braune Lösung wurde nach Verdünnen mit 200 ccm Wasser mit 2*n* HCl angesäuert, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und heiß in Methanol gelöst. Nach einiger Zeit schieden sich blaßgelbe, rhombische Platten ab, die beim Trocknen (P_2O_5/KOH , 15 Torr, 111°) offenbar unter Verlust von Kristallmethanol, zu einem schwach gelben Pulver zerfielen. Aus Äthanol erschien die Verbindung in derben, kleinen Kristallen, jedoch ohne Kristallalkohol. Ausb. 3 g (61% d.Th., bezogen auf das Keton); Schmp. 209–210°.

$C_{21}H_{20}O_3$ (320.4) Ber. C 78.72 H 6.29 OCH_3 9.69 $C-CH_3$ 4.68

Gef. C 78.73 H 6.85 OCH_3 9.34 $C-CH_3$ 0.0

Die Verbindung ist leicht löslich in Äther, wenig in Methanol, Äthanol, Benzol. Sie zeigt keine $FeCl_3$ -Reaktion. In 2*n* Lauge löst sie sich nur langsam mit oranger Farbe. Konzentrierte Schwefelsäure löst den Monomethyläther tiefrot, Eisessig orange.

Die Methylierung mit Dimethylsulfat/Alkali ergab den Dimethyläther $C_{22}H_{22}O_3$ (XIV) des Cyclohexenons XI vom Schmp. 126°.

Das *o,p*-Dinitrophenylhydrazon bildet aus Eisessig kleine, rote Nadeln vom Schmp. 245°.

$C_{27}H_{24}O_6N_4$ (500.5) Ber. C 64.79 H 4.83 N 11.20 OCH_3 6.19

Gef. C 65.09 H 5.06 N 11.36 OCH_3 6.15

Präparative Hydrierung: 1.5 g Substanz XII wurden in 100 ccm Essigester/Dioxan gelöst und, mit Raney-Nickel unter Schütteln hydriert. Innerhalb von 40 Min. wurden bei 20°/750 Torr 370 ccm Wasserstoff aufgenommen. Danach kam die Hydrierung zum Stillstand. Für 3 Moll. Wasserstoff berechnen sich auf 1.5 g der Verbindung unter den obigen Bedingungen 366 ccm Wasserstoff.

Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels hinterblieb ein zähes Öl, das wiederholt im Kugelrohr destilliert wurde. Bei 192–195°/10⁻² Torr ging ein farbloses Öl über, das beim Erkalten glasig erstarrte und bei Zimmertemperatur eine zwar feste, aber äußerlich klebrige Substanz bildete. Schmp. 29–30°.

Die Verbindung ist in den meisten organischen Lösungsmitteln löslich, ausgenommen Petroläther. In konz. Schwefelsäure löst sie sich mit orangeroter Farbe. Mit Dinitrophenylhydrazin zeigt sie keine Carbonylreaktion mehr.

$C_{21}H_{26}O_3$ (326.4) Ber. C 77.27 H 8.03 OCH_3 9.80 Gef. C 77.55 H 7.63 OCH_3 9.83

2. 5 g des Cyclohexenons XI wurden in 450 ccm Äther/Dioxan (1:1) warm gelöst und unter Eiskühlung mit einer äther. Diazomethan-Lösung versetzt, die aus 2.5 g Nitrosomethylharnstoff mit 8 ccm 40-proz. Kalilauge und 25 ccm Äther bereitete worden war. Nach 2-tägigem Stehenlassen konnte kein Diazomethan mehr nachgewiesen werden. Deshalb wurde nochmals eine Lösung von Diazomethan, aus 1 g Nitrosomethylharnstoff dargestellt, zugegeben. 24 Stdn. später war dieses noch nicht vollständig verbraucht. Aufarbeitung: Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abdestilliert und das zurückgebliebene Öl heiß in Methanol aufgenommen. Die Verbindung kristallisierte daraus in blaßgelben Kristallen vom Schmp. 209°. Ausb. 3 g (59.6% d.Th.).

Der Misch-Schmelzpunkt mit dem aus dem Keton V durch Kondensation mit Salicylaldehyd-methyläther erhaltenen Monomethyläther lag bei 208°. Die IR-Spektren beider Verbindungen sind identisch.

5-Methyl-4-oxa-2.3-benzo-bicyclo-[3.3.1]-nonen-(2)-on-(7) (V) aus 1-Methyl-3-[o-methoxy-phenyl]-cyclohexen-(6)-on-(5) (VII) (Ätherspaltung nach V. Prey^{2a}): 2.5 g Cyclohexenon VII wurden mit 10 g reinem, trockenem Pyridinhydrochlorid unter Ausschluß von Feuchtigkeit 6 Stdn. bei 180° gehalten. Die Reaktionsmasse wurde nach dem Erkalten in Wasser eingetragen, wobei ein größerer Teil ungelöst blieb, der nach dem Absaugen und Trocknen im Kugelrohr destilliert wurde. Bei 120 bis 130°/10⁻³ Torr sublimierte ein Teil in Form weißer Nadeln über, während der größere, in Alkali lösliche Teil erst bei über 200° zu destillieren begann und nicht identifiziert werden konnte. Der sublimierte Anteil kristallisierte aus Essigester in kleinen, farblosen Nadeln vom Schmp. 133°. Ausb. 0.47 g (20% d.Th.). Der Misch-Schmelzpunkt mit reinem Keton V betrug 134°.

1-[o-Methoxy-phenyl]-3-[o-oxy-styryl]-cyclohexen-(3)-on-(5) (Iso-monomethyläther XIII des Cyclohexenons $C_{20}H_{18}O_3$): 1 g 1-Methyl-3-[o-methoxy-phenyl]-cyclohexen-(6)-on-(5) (VII), 1 g Salicylaldehyd-methoxymethyläther, 15 ccm Alkohol, 8 ccm Wasser und 3 ccm 10-proz. Natronlauge wurden zusammen in einem Erlenmeyer-Kolben drei Tage sich selbst überlassen. Von dem ausgefallenen Öl wurde am vierten Tage die überstehende Flüssigkeit abgesehen und noch zweimal mit Wasser nachgewaschen; nach dem Trocknen wurde es heiß in Benzol aufgenommen und mit Petroläther (70–80°) versetzt. So ließen sich kleine, derbe Kristalle erhalten, die aus Methanol erst bei mehrtägigem Stehenlassen wieder erschienen. Im Gegensatz zu den blaßgelben Kristallen des Monomethyläthers XII sind die des Iso-monomethyläthers XIII kräftig gelb. Schmp. 201°; Ausb. 650 mg (44% d.Th., bezogen auf das Keton).

$C_{21}H_{20}O_3$ (320.4) Ber. C 78.72 H 6.29 OCH_3 9.69 Gef. C 78.65 H 6.12 OCH_3 9.39

Die Verbindung löst sich in 2*n*-NaOH in der Kälte schwer, besser beim Erwärmen. Die Lösung ist gelb. Konz. Schwefelsäure löst mit orangegelber Farbe.

Das o,p-Dinitrophenylhydrazon erhält man aus absol. Alkohol in dunkelweinstrotzen, in der Aufsicht metallisch glänzenden Blättchen vom Schmp. 247°.

$C_{27}H_{24}O_4N_4$ (500.5) Ber. C 64.79 H 4.83 N 11.20 OCH_3 6.19

Gef. C 64.25 H 4.93 N 11.40 OCH_3 5.98

Als Misch-Schmelzpunkt der beiden isomeren Monomethyläther (XII und XIII) des Cyclohexenons $C_{20}H_{18}O_3$ wurde 183–187° gefunden.

1-[o-Methoxy-phenyl]-3-[o-methoxy-styryl]-cyclohexen-(3)-on-(5) (Dimethyläther XIV des Cyclohexenons $C_{20}H_{18}O_3$): 0.5 g 1-Methyl-3-[o-methoxy-phenyl]-cyclohexen-(6)-on-(5) (VII) wurden mit 0.4 g Salicylaldehyd-methyläther in 8 ccm Alkohol und 2 ccm Wasser gelöst, mit 2 ccm 10-proz. Natronlauge versetzt und 2 Tage stehengelassen. In dieser Zeit fiel ein bräunliches Öl aus. Die überstehende Lösung wurde abgesehen. Nach zweimaligem Waschen mit Wasser wurde das Öl in wenig Alkohol heiß gelöst. Der Dimethyläther XIV kristallisierte daraus in blaßgelben

weichen Nadeln vom Schmp. 126–127°. Ausb. 0.7 g (nahezu 90% d. Th., bezogen auf das eingesetzte Keton).

$C_{22}H_{22}O_3$ (334.4) Ber. C 79.01 H 6.63 OCH_3 18.54 Gef. C 78.96 H 6.49 OCH_3 17.88

Die Substanz ist unlöslich in 2*n*-NaOH. Sie löst sich in konz. Schwefelsäure mit orangeroter Farbe.

Der Dimethyläther XIV des Cyclohexenons $C_{20}H_{18}O_3$ (XI) konnte auch durch Methylierung mit Dimethylsulfat/Alkali aus 1-[*o*-Oxy-phenyl]-3-[*o*-oxy-styryl]-cyclohexen-(3)-on-(5) (XI) und 1-[*o*-Oxy-phenyl]-3-[*o*-methoxy-styryl]-cyclohexen-(3)-on-(5) (XII) erhalten werden.

Das *o,p*-Dinitrophenylhydrazon des Dimethyläthers kristallisiert aus Eisessig in feinen, ziegelroten Nadeln vom Schmp. 239°.

$C_{28}H_{26}O_6N_4$ (514.5) Ber. C 65.36 H 5.09 N 10.89 OCH_3 12.05

Gef. C 65.36 H 5.36 N 11.50 OCH_3 11.79

Präparative Hydrierung: 2 g der Verbindung wurden in 75 ccm Essigester/Dioxan unter Schütteln mit Raney-Nickel hydriert. Es werden in 120 Min. nahezu 3 Moll. Wasserstoff aufgenommen, davon die ersten zwei sehr rasch.

Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde das zurückgebliebene Öl wiederholt im Kugelrohr destilliert. Es wurde so ein hochviscoses, farbloses Öl erhalten, das zwar bei der Temperatur einer Eis/Kochsalz-Mischung erstarrte, sich jedoch bei Zimmertemperatur wieder verflüssigte. Die Substanz ist in den meisten organischen Lösungsmitteln leicht löslich. In konz. Schwefelsäure löst sie sich mit oranger Farbe. Sie zeigte mit Dinitrophenylhydrazin keine Carbonylreaktion mehr. n_D^{25} : 1.5691.

$C_{22}H_{28}O_3$ (340.4) Ber. C 77.61 H 8.29 OCH_3 18.21 Gef. C 77.74 H 7.99 OCH_3 17.88

Sämtliche Schmelzpunkte wurden in einem Berl-Block bestimmt.

228. Rudolf Tschesche, Hans-Werner Sarau und Kurt Sellhorn: Über pflanzliche Herzgifte, XXXI. Mitteil.¹⁾: Neue herzwirksame Verbindungen aus den Zwiebeln von *Bowiea volubilis* Harvey

[Aus der Biochemischen Abteilung des Chemischen Staatsinstituts der Universität
Hamburg]

(Eingegangen am 11. Juli 1955)

Es wird über die Isolierung von 4 neuen herzwirksamen Verbindungen aus den großen grünen Zwiebeln von *Bowiea volubilis* Harvey berichtet, von denen eine ein Thevetosid ist, alle übrigen aber wahrscheinlich Derivate eines noch unbekannten sauerstoffreichen Grundstoffes von 7 C-Atomen sind. Es werden neue Namen für die isolierten Verbindungen vorgeschlagen.

Im Jahre 1952 haben wir über herzwirksame Verbindungen aus den großen grünen Zwiebeln von *Bowiea volubilis* Harvey berichtet²⁾. Damals wurden Kilimandscharogenin A, Bovosid D und Bovogenin E isoliert. Es gab aber schon Anhaltspunkte, daß noch eine größere Zahl weiterer herzwirksamer Verbindungen darin existieren muß; über die Reindarstellung von 4 weiteren aktiven Inhaltsstoffen soll in dieser Arbeit berichtet werden. Darüber hinaus dürften wenigstens noch 3 unbekannte Verbindungen dieses Typs vorhanden sein, über die später eine Mitteilung erfolgen soll.

Die große Zahl von herzwirksamen Inhaltsstoffen dieser Pflanze läßt es wünschenswert erscheinen, von der Nomenklatur durch zugefügte große Buchstaben abzugehen und die

¹⁾ XXX. Mitteil.: R. Tschesche u. G. Grimmer, Chem. Ber. 88, 1569 [1955].

²⁾ R. Tschesche u. K. Sellhorn, Chem. Ber. 86, 54 [1953].