

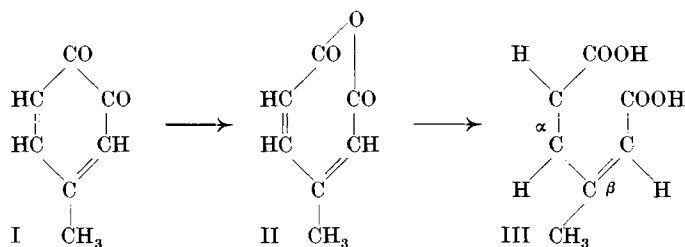
# 166. Oxydation von 4-Methyl-o-benzochinon zu cis-cis- $\beta$ -Methylmuconsäure-anhydrid

von P. Karrer, R. Schwyzer und A. Neuwirth.

(9. VI. 48.)

Die vorsichtige Oxydation von  $\alpha$ -Diketonen mit Phtalpersäure hat sich als eine nützliche Reaktion erwiesen, um in manchen Fällen bisher nicht zugängliche Carbonsäure-anhydride herzustellen. So liess sich Di- $[\omega$ -phenyl-butadienyl]-diketon auf diesem Weg in  $\delta$ -Phenylpentadien-(2,4)-säure-anhydrid überführen<sup>1)</sup> und aus dem o-Naphtochinon das Anhydrid der Allo-zimt-o-carbonsäure<sup>2)</sup> gewinnen.

In der vorliegenden Mitteilung beschreiben wir die Oxydation von 4-Methyl-ortho-benzochinon (I) mit Phtalpersäure, die uns aus verschiedenen Gründen interessierte. In einer Ausbeute von ca. 25% erhielten wir dabei cis-cis- $\beta$ -Methylmuconsäure-anhydrid (II) und aus diesem durch Verseifen mit Wasser cis, cis- $\beta$ -Methylmuconsäure (III).



$\beta$ -Methylmuconsäure kann nach der Theorie in vier verschiedenen cis-trans-isomeren Formen vorkommen: als trans-trans-, als cis-cis-, als cis-trans- und als trans-cis-Form, je nachdem ob an der  $\alpha$ - oder der  $\beta$ -Kohlenstoffbindung (in III) die eine oder andere Konfiguration verwirklicht ist. In der Literatur finden sich zwei Methylmuconsäuren beschrieben, eine hochschmelzende Form (Smp. 290—292°)<sup>3)</sup> und ein tiefer schmelzendes Isomeres (Smp. 173°)<sup>4)</sup>. Während die hochschmelzende Methylmuconsäure mit Sicherheit als die trans-trans-Form angesprochen werden darf — sie entsteht auch aus der tiefer schmelzenden Säure durch Erhitzen — konnte über die Konfiguration der Säure vom Smp. 173° bisher nichts Bestimmtes ausgesagt werden.

<sup>1)</sup> P. Karrer, Ch. Cochand, N. Neuss, Helv. **29**, 1836 (1946).

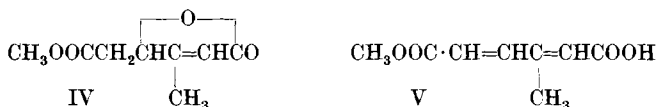
<sup>2)</sup> P. Karrer, L. Schneider, Helv. **30**, 859 (1947).

<sup>3)</sup> H. Rupe, A. **256**, 23 (1890); S. Ruhemann, M. A. und F. F. Blackman, Soc. **57**, 373 (1890); H. Meyer, M. **22**, 800 (1901); O. Doebner, B. **35**, 1147 (1902).

<sup>4)</sup> H. Pauly, R. Gilmour, G. Will, A. **403**, 119 (1914); H. Pauly, G. Will, A. **416**, 7 (1918).

Die für sie bekannt gewordenen Darstellungsmethoden sind für ihre Konfiguration nicht beweisend.

Die eine besteht in der Einwirkung von Natriummethylat auf den Methyl ester der  $\beta$ -Methyl-crotonlacton- $\gamma$ -essigsäure<sup>1)</sup> (IV), die andere beruht auf der Einwirkung von

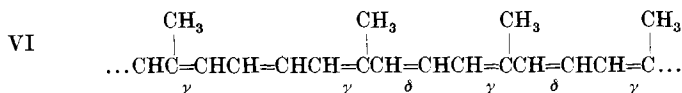


Diäthylamin auf  $\alpha, \alpha'$ -Dibrom- $\beta$ -methyladipinsäure-diäthylester, wobei u.a. auch die  $\beta$ -Methylmuconsäure vom Smp. 173° auftritt<sup>1)</sup>.

J. Böeseken und C.F. Metz<sup>2)</sup> haben versucht, p-Kresol durch Oxydation mit Peressigsäure zu  $\beta$ -Methylmuconsäure aufzuspalten, konnten jedoch nur zwei schlecht definierte Produkte in kleiner Menge fassen, von denen das eine bei 188,5°, das andere bei 124° schmolz. Letzteres wurde mit Vorbehalt als ein Lacton aufgefasst. Keine dieser beiden Substanzen ist mit unserer cis-cis- $\beta$ -Methylmuconsäure identisch.

Das von uns aus 4-Methyl-o-benzochinon durch Oxydation mit Perphthalsäure gewonnene  $\beta$ -Methylmuconsäureanhydrid muss selbstverständlich cis-cis-Konfiguration besitzen, und dasselbe trifft für die daraus durch Hydrolyse mit Wasser erhaltene  $\beta$ -Methylmuconsäure zu. Nach dem Schmelzpunkt zu schliessen, dürfte unsere Verbindung mit der in der älteren Literatur als „tiefer schmelzende  $\beta$ -Methylmuconsäure“ bezeichneten Verbindung vielleicht identisch sein, wenn uns auch kein Vergleichspräparat der früher beschriebenen Verbindungen zur Verfügung steht.

Die Existenz der cis-cis- $\beta$ -Methylmuconsäure ist im Zusammenhang mit einer von L. Pauling<sup>3)</sup> auf dem Carotinoidgebiet aufgestellten Theorie von Interesse. Nach dieser Theorie soll in Carotinoidmolekeln nur an jenen Kohlenstoffdoppelbindungen cis-Konfiguration möglich sein, die eine Methylgruppe tragen (in Formel VI mit  $\gamma$  bezeichnet), ausserdem an der zentralen Kohlenstoffdoppelbindung der Molekel; dagegen wäre cis-Konfiguration an den übrigen Doppelbindungen (in der Formel mit  $\delta$  bezeichnet) aus sterischen Gründen ausgeschlossen.



Auf Grund dieser Theorie wurde bezweifelt<sup>4)</sup>, dass im labilen Bixin die vorhandene cis-Konfiguration an der drittletzten Kohlenstoffdoppelbindung ausgebildet ist, wie dies durch stufenweisen Abbau des Bixins in unserem Laboratorium früher wahrscheinlich gemacht

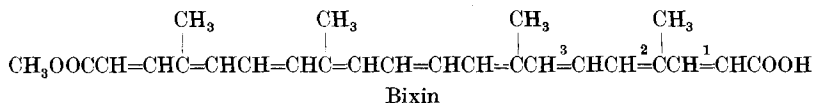
<sup>1)</sup> J. v. Braun, W. Leistner, W. Münch, B. **59**, 1955 (1926).

<sup>2)</sup> R. **54**, 345 (1935).

<sup>3)</sup> L. Pauling, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe **3**, 203 (1939).

<sup>4)</sup> L. Zechmeister, Chemical Reviews **34**, 324 u. ff. (1944).

worden war; diese Doppelbindung soll, weil nicht durch  $\text{CH}_3$  substituiert, zur *cis*-Konfiguration ungeeignet sein.



Die Existenz und Beständigkeit der *cis*, *cis*- $\beta$ -Methylmuconsäure zeigt, dass diese Theorie schwerlich richtig sein kann, besteht doch hier in einer Atomanordnung, die derjenigen der Carotinoide völlig gleich ist, an der  $-\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppe keinerlei Widerstand gegen die Ausbildung der *cis*-Konfiguration; es ist kaum zu bezweifeln, dass sich auch bei der Anreihung weiterer Kohlenstoffdoppelbindungen an diejenigen der *cis*-*cis*- $\beta$ -Methylmuconsäure an diesem Tatbestand nichts ändern würde.

Neben dem *cis*, *cis*- $\beta$ -Methylmuconsäureanhydrid der Formel III erhält man bei der Oxydation des 4-Methyl-o-benzochinons mit Phtalpersäure in bedeutenden Mengen (ca. 70%) ein Öl, das vielleicht nicht einheitlich ist und dessen Natur bisher nicht aufgeklärt werden konnte. Wenn man es mit verdünnter Natronlauge kurz verseift, so entsteht daraus eine krystalline Säure, deren Analyse mit derjenigen der *cis*, *cis*- $\beta$ -Methylmuconsäure identisch ist. Auch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit *cis*-*cis*- $\beta$ -Methylmuconsäure liegen gleich hoch. Die Gesamtausbeute an dieser Verbindung ist daher sehr gut.

Aus dem *cis*-*cis*- $\beta$ -Methylmuconsäureanhydrid stellten wir durch Einwirkung von Ammoniak ein krystallisiertes Monoamid der *cis*-*cis*- $\beta$ -Methylmuconsäure vom Smp. 147–149° her.

### Experimenteller Teil.

Oxydation von 4-Methyl-o-benzochinon mit Phtalmonopersäure.

2,8 g (23 Millimol) 4-Methyl-o-benzochinon löste man in 20 cm<sup>3</sup> Chloroform und goss dazu unter Kühlung 115 cm<sup>3</sup> einer 0,072-molaren und 170 cm<sup>3</sup> einer 0,095-molaren Lösung von Phtalmonopersäure in getrocknetem Äther (ca. 25 Millimol = 10% Überschuss des Oxydationsmittels). Die zunächst vom Chinon tiefrot gefärbte Lösung hatte sich nach 2-stündigem Stehen bei 0° bis auf eine schwach gelbe Farbe entfärbt. Nach 20 Stunden dekantierte man sie von wenig ausgeschiedener Phtalsäure und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum bis auf 25 cm<sup>3</sup>. Nach Zusatz von 20 cm<sup>3</sup> Benzol destillierte man weiter, bis sich der Äther und das Chloroform verflüchtigt hatten, und fügte nochmals Benzol zu. Die Phtalsäure, die sich bei diesen Operationen abgeschieden hatte, filtrierte man ab und verdampfte das Filtrat im Vakuum. Es hinterblieb als Rückstand ein rötliches Öl, das von Krystallnadeln durchsetzt war und 2,5 g wog.

Dieses Öl extrahierte man 8mal mit je 40 cm<sup>3</sup> Petroläther (40–60°) und 4mal mit je 20 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Benzol und Petroläther im Verhältnis 1:2. Beim Einengen und Abkühlen schieden diese Extrakte 0,7 g langer, mit Öl verunreinigter Nadeln ab. Der Extraktionsrückstand war ein rötliches Öl, das nicht krystallisierte.

*Cis*-*cis*- $\beta$ -Methylmuconsäureanhydrid.

Die 0,7 g Krystalle löste man aus Benzol-Petroläther um. Eine Probe der so erhaltenen Krystalle wurde der Hochvakuumdestillation unterworfen, wobei etwa die Hälfte der

eingesetzten Menge bei 85—90° Badtemperatur unter einem Druck von 0,05 mm Hg in Nadeln sublimierte, der Rest aber verharzte. Zur Analyse krystallisierte man die Substanz noch 3mal aus Äther um und erhielt sie dabei in Form farbloser, derber Krystallnadeln, die sich am Licht mit der Zeit gelb färben. Nach 12-stündigem Trocknen im Hochvakuum bei Zimmertemperatur wies das Produkt einen Schmelzpunkt, der von Zersetzung begleitet wurde, bei 75—76° (unkorr.) auf, wenn man das Schmelzpunktsröhrchen in das auf 70° vorgeheizte Bad tauchte. Wenn man die Substanz langsam erhitzt, beginnt sie sich schon bei 55° zu zersetzen. Die Nadeln sind in Alkohol und Benzol leicht, in Äther mittel-schwer, in Petroläther schwer löslich. In kalter Hydrogen-carbonatlösung lösen sie sich nur äusserst langsam auf.

$C_7H_6O_3$	Ber. C 60,87	H 4,34%
(138)	Gef. „ 60,95	„ 4,29%

#### Cis-cis- $\beta$ -Methyl-muconsäure.

Eine Probe des Anhydrids löste man in einigen Tropfen siedenden Wassers (Dauer des Siedens ca. 10—15 Sek.). Beim Erkalten schieden sich in fast quantitativer Ausbeute farblose Krystallblättchen ab. Man krystallisierte sie aus wenig Alkohol um und erhielt farblose Blättchen vom Schmelzpunkt 170,5—171,5° (unkorr., in ein Bad von 165° getaucht). Beim langsamen Erhitzen erweichen die Krystalle bei 160° und verflüssigen sich in der Gegend von 175°. Zur Analyse trocknete man 12 Stunden lang im Hochvakuum bei Zimmertemperatur. Die Säure ist in Hydrogen-carbonatlösung schnell und leicht löslich, in Benzol und Äther ist sie schwer löslich.

$C_7H_8O_4$	Ber. C 53,84	H 5,16%
(156)	Gef. „ 54,20	„ 5,13%

#### Mikrokrystalline $\beta$ -Methyl-muconsäure.

Einen Teil des nach den Extraktionen des rohen Oxydationsproduktes im Rückstand anfallenden Öles (das sauer reagiert und sich in Hydrogen-carbonat leicht löst) löste man in 2 cm<sup>3</sup> 2-n. NaOH und erwärmte während 15 Minuten auf 80°. Man kühlte danach die Lösung ab und säuerte sie mit 2,1 cm<sup>3</sup> 2-n. HCl an, worauf die Krystallisation einer farblosen Substanz begann. Aus Wasser und aus Alkohol erhielt man sie in Form kleiner Krystallnadelbüschel, die nach wiederholtem Umkrystallisieren im Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit cis-cis- $\beta$ -Methyl-muconsäure übereinstimmen.

$C_7H_8O_4$	Ber. C 53,84	H 5,16%
(156)	Gef. „ 53,70	„ 5,30%

#### Monoamid der cis-cis- $\beta$ -Methyl-muconsäure.

92 mg cis-cis- $\beta$ -Methyl-muconsäure-anhydrid wurden in 3 cm<sup>3</sup> trockenem Benzol gelöst und unter Kühlung während 10 Minuten der Einwirkung von trockenem Ammoniak-gas ausgesetzt. Schon während des Einleitens des Gases schied sich aus der Flüssigkeit ein farbloser Niederschlag aus. Nach einiger Zeit haben wir das Lösungsmittel im Vakuum verdunstet, den Rückstand in trockenem Äthanol gelöst und durch vorsichtigen Zusatz von Äther wieder gefällt. Hierauf wurde er aus wenig Äthanol zweimal umkrystallisiert. Die Verbindung schied sich in grossen Tafeln aus, die bei etwa 126° erweichten und bei 147—149° unter Zersetzung schmolzen. Ausbeute 32 mg cis-cis- $\beta$ -Methyl-muconsäure-amid.

$C_7H_8O_3N$	Ber. N 9,03%	Gef. N 9,35%.
--------------	--------------	---------------

Bei der Einwirkung von Ammoniak auf cis-cis- $\beta$ -Methyl-muconsäure-anhydrid können sich zwei verschiedene cis-cis- $\beta$ -Methyl-muconsäure-monoamide bilden. Anhaltspunkte für die Uneinheitlichkeit des von uns erhaltenen Reaktionsproduktes haben wir bisher nicht feststellen können. Die Frage nach der Konstitution der erhaltenen Substanz ist noch offen.

### Zusammenfassung.

Durch Oxydation von 4-Methyl-o-benzochinon mit Phtalpersäure wurde das cis-cis- $\beta$ -Methyl-muconsäure-anhydrid und aus diesem die cis-cis- $\beta$ -Methyl-muconsäure hergestellt. Diese Verbindungen besitzen im Zusammenhang mit Erörterungen über die Existenzfähigkeit cis-trans-isomerer Formen in der Carotinoidreihe einiges Interesse.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

---

### 167. Über ein Vorkommen von Purinen und eines Pterins in einer Ascidienart (*Microcosmus polymorphus*)

von P. Karrer, C. Manunta und R. Schwyzer<sup>1</sup>).

(9. VI. 48.)

Die inneren Organe (inklusive Muskelmasse) einer Ascidienart, *Microcosmus polymorphus*, enthalten eine Substanz, die ihnen eine hellgelbe Farbe verleiht und sich durch kochendes Wasser extrahieren lässt. Beim Abkühlen der heissen Lösungen fällt sie in mikrokristallinem Zustand aus und kann dann abgenutscht werden. Diesen Stoff haben wir aus ca. 2000 Exemplaren extrahiert und einer chemischen Untersuchung unterzogen. Von dem getrockneten Rohprodukt standen 4,0 g zur Verfügung.

Dieses Rohprodukt ist ein Gemisch. Versuche zu dessen Zerlegung führten zur Isolierung von drei Verbindungen, zwei Purinen und einem Pterin, neben denen wir keine anderen Stoffe nachweisen konnten. Beim Ausziehen des Rohproduktes mit warmem, verdünntem Ammoniak ging ein beträchtlicher Teil des Substanzgemisches in Lösung, und diese färbte sich dabei gelb. Während die wässrige Lösung des ursprünglichen Rohproduktes im Ultraviolett starke Fluoreszenz besass, fehlte diese bei dem mit Ammoniak behandelten, nicht in Lösung gegangenen Rückstand. Der Rückstand war in verdünnter Natronlauge leicht löslich und konnte daraus durch Ansäuern mit Salzsäure wieder ausgefällt werden. So gereinigt stellte die Substanz ein farbloses, mikrokristallines Pulver dar, das sich erst oberhalb 380° zersetzte, ammoniakalische Silbernitratlösung reduzierte, die *Folin-Denis*-Probe auf Harnsäure und die Murexidreaktion zeigte. In ihren Eigenschaften und der Analyse entsprach sie dem 2-Amino-6,8-dioxy-purin (II), das vor längerer Zeit von E. Fischer<sup>2</sup>) dargestellt worden war. Dass

<sup>1</sup>) Die Extraktion des Rohmaterials aus den Ascidien wurde von Frl. Prof. Manunta in Sassari ausgeführt, die chemische Bearbeitung von Dr. R. Schwyzer in Zürich. P. Karrer.

<sup>2</sup>) B. 59, 2067 (1926).