

Mitteilung aus dem Laboratorium für angewandte Chemie und Pharmazie
der Universität Leipzig

Untersuchungen in der Mono- und Sesquiterpenreihe

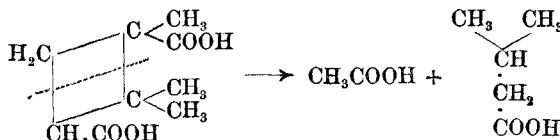
XI. Abhandlung¹⁾

Von Ernst Deußens

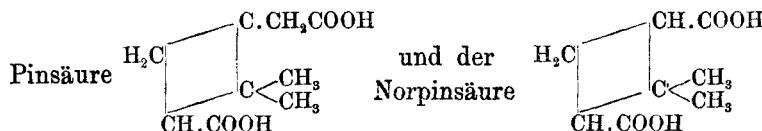
(Eingegangen am 26. Februar 1936)

I. Zur Kenntnis der Caryophyllensäure und der Pinsäure

Vor längerer Zeit²⁾ konnte ich zusammen mit Herrn Hacker nachweisen, daß die Caryophyllensäure bei der Kalischmelze bis zu etwa 65% in Essigsäure und Isovaleriansäure gespalten wird:



Um die Ringstruktur der



zu stützen, haben 1896 v. Baeyer³⁾ und 1909 Perkin und Simonsen⁴⁾ die beiden Säuren bromiert. Die letztgenannten

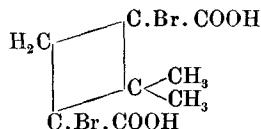
¹⁾ Die Untersuchungen wurden von 1929—1935 ausgeführt und durch äußere Gründe so weit hinausgezogen, desgleichen die Veröffentlichung dieser Abhandlung.

²⁾ Dies. Journ. (2) 122, 261 (1929).

³⁾ Ber. 29, 1908, 2788 (1896).

⁴⁾ Journ. chem. Soc., London 95, 1177 (1909).

Forscher gaben der Dibromnorpinsäure, die rein nicht erhalten werden konnte, folgende Formel:



Der endgültige Beweis für die Cyclobutanstruktur wurde durch die Synthese der Norpinsäure (trans-) durch Kerr¹⁾ und durch Guha und Gaind²⁾ erbracht.

In der X. Abhandlung³⁾ hatten wir nach der Perkin-schen Vorschrift die Caryophyllensäure bromiert; wir konnten hierbei die Bildung einer Monobrom- und einer Dibromcaryophyllensäure feststellen, genau so wie Perkin für die Norpin-säure. Um weitere Vergleichspunkte der Caryophyllensäure mit der Pinsäure und Norpinsäure zu erhalten wurde ver-sucht, von der Monobromcaryophyllensäure zur Oxycaryo-phyllensäure zu gelangen, analog der Umwandlung der Mono-brompinsäure in die krystallinische Oxypinsäure vom Schmelz-punkt 173—174° (nach A. v. Baeyer). Meine zweite Aufgabe sah ich darin, das Verhalten der Pinsäure und der Norpinsäure bei der Kalischmelze zu prüfen. Die Norpinsäure zu diesem Versuche heranzuziehen, mußte ich Abstand nehmen, wegen Mangels an Zeit und Gelegenheit, die Säure in ausreichenden Mengen herzustellen.

A. Über die Caryophyllensäure⁴⁾

Darstellung der Caryophyllensäure aus reinem γ-Caryophyllen

Aus gut ausfraktioniertem Caryophyllen wurde das blaue β-Caryophyllennitrosit nach der Schreiner-Kremersschen Vorschrift⁵⁾ mit geringen Abänderungen hergestellt. An Caryo-

¹⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 51, 614.

²⁾ Chem. Zentralbl. 1934, II, 1763. ³⁾ A. a. O. S. 266 u. 275.

⁴⁾ Wenn Evans, Ramage u. Simonsen (Journ. chem. Soc., London 1934, S. 1806) angeben, daß die Caryophyllensäure zuerst von Semmler u. Mayer 1911 und 1931 von Ruzicka, Wind u. Bardhan dargestellt worden wäre, so beruht das auf einem starken Irrtum; denn 1929 habe ich in Gemeinschaft mit Herrn Hacker die Caryophyllensäure näher untersucht, vgl. dies. Journ. 122, 272 (1929).

⁵⁾ Pharm. Arch. 2, 283 (1899); A. Klemm, Diss. Leipzig 1909, S. 37.

phyllen wurden jedesmal 40—50 ccm in Arbeit genommen. Das ausgeschiedene Nitrosit wurde auf einer Nutsche gut abgesaugt, mit eiskaltem Alkohol und des öfteren mit Wasser ausgewaschen, auf Tonteller, vor Tageslicht geschützt, abgepreßt und getrocknet: Ausbeute = 12—25 %, Schmelzpunkt des Rohproduktes bei 103—106°. Zum Reinigen wurde eine klare Lösung des Rohproduktes in Chloroform (z. B. 10 g Nitrosit + 20 ccm Chloroform) zu 10 ccm vergälltem Spiritus gegeben, die Mischung bedeckt im Dunkeln stehen gelassen. Die abgesaugten und auf Ton abgepreßten Krystalle schmolzen von 112—113°; Schmelzpunkt nach Schreiner und Kremers 113°, reinstes Nitrosit schmilzt bei 115°. Die Ausbeuten bei der Reinigung betrugen durchschnittlich etwas mehr als die Hälfte des in Arbeit genommenen Materials. Die Überführung in γ -Caryophyllen wurde durch Erhitzen des Nitrosits mit siedendem Alkohol in der früher angegebenen Weise¹⁾ vorgenommen. Größere Mengen als 20 g Nitrosit wurden nicht verarbeitet. Die Dauer der Erhitzung mit siedendem Sprit betrug bei Anwendung von 20 g etwa 3 Stunden; das mit Wasserdampf abgeschiedene Öl destillierte ich zweimal im Vakuum, das zweite Mal unter Zusatz von Na. Das so dargestellte γ -Caryophyllen zeigte $\alpha_{D\ 10\text{ cm}}$ -Werte von —23° bis —23,74°. Als höchste Drehung für γ -Caryophyllen wurde bis jetzt $\alpha = -24,07^\circ$ beobachtet. Der Siedepunkt des zur Ozonisation verwendeten Kohlenwasserstoffes betrug in dem einen Falle 131—133°_{16 mm}, in dem anderen 122—124°_{12 mm}, $d_{20} = 0,8959$ und 0,8953. Die Ozonisierung des γ -Caryophyllens wurde im wesentlichen so durchgeführt wie früher angegeben²⁾. Als Lösungsmittel diente wiederum Chloroform. Um das Verhalten des Lösungsmittels gegen Ozon kennenzulernen, ging ich vom reinsten Schering-Kahlbaumschen Chloroform aus. Vorher wurde es dreimal kräftig mit destilliertem Wasser ausgeschüttelt und darauf mit CaCl_2 getrocknet: $\text{Sdp}_{750\text{ mm}} = 61—61,8^\circ$. 80 g dieses so gereinigten Chloroforms wurden in einer Kältemischung abgekühlt, 6 Stunden ozonisiert, darauf fünfmal mit destilliertem Wasser ausgeschüttelt und schließlich mit trocknem Natrium-

¹⁾ Ann. Chem. **356**, 20 (1907); **359**, 251 (1908).

²⁾ Dies. Journ. **117**, 285 (1927); **122**, 269 (1929).

sulfat getrocknet. Der wäßrige Auszug reagierte gegen Lackmus kaum sauer, gab, mit n/10-NaOH und Phenolphthalein neutralisiert, mit Silbernitrat eine deutliche Reaktion auf Salzsäure, dagegen keine mit Sublimatlösung. Bei der Destillation des getrockneten Chloroforms (40 g) ging der größte Teil bei 61,5—62,5°_{750 mm} über, der kleinere bei 62,5—64°. Bei der Ozonisation des Chloroforms dürfte es sich darnach um die Bildung von Spuren HCl gehandelt haben.

Das γ -Caryophyllen wurde in Mengen von je 10—20 g, gelöst in frisch destilliertem Chloroform, bis zur Brombeständigkeit ozonisiert, das Chloroform darauf zum größten Teile im Vakuum abgedunstet und durch das Ozonisierungsprodukt nach Zusatz von wenig Wasser ein schwacher Wasserdampfstrom geleitet. Nach $1\frac{1}{4}$ Stunde begann langsam die Zersetzung des Ozonids, worauf der Wasserdampfstrom verstärkt wurde. Als nach etwa 6 Stunden das Destillat nur schwach sauer reagierte, wurde die Destillation abgebrochen, und der nicht flüchtige Anteil in siedendem Wasser gelöst. Beim Abkühlen dieser Lösung schied sich eine bräunlichgelbe Masse ab; sie wurde mit 25% Salpetersäure behandelt wie früher¹⁾ angegeben. Nach beendet Oxydation wurde die zurückbleibende Caryophyllensäure mit Kalilauge oder Natronlauge genau neutralisiert, das trockne Salz nach Perkin und Simonsen²⁾ mit PCl_5 zur Umsetzung gebracht und das entstandene Chlorid in der Bombe mit der für 2 Atome berechneten Brommenge behandelt. Nach beendet Reaktion strömte aus der geöffneten Bombe reichlich HBr heraus. Der Inhalt wurde mit Wasser und mit Äther herausgezogen und der Ätherauszug nach dem Trocknen mit Natr. sulf. sicc. abgedampft. Der Rückstand bildete eine dunkelbraunrote, nicht flüssige Masse, aus der das Brom nach v. Baeyer³⁾, wie er es für die Überführung der Monobrompinsäure in Oxypinsäure vorschreibt, durch siedende Barytlauge eliminiert wurde. Aus der abfiltrierten Flüssigkeit wurde das Ba durch Schwefelsäure, die Bromwasserstoffssäure durch Silbercarbonat entfernt, das Filtrat durch H_2S vom gelösten

¹⁾ Dies. Journ. 122, 273 (1929).

²⁾ Journ. chem. Soc., London 95, 1177 (1909).

³⁾ Ber. 29, 1908 (1896).

Silber befreit, das Filtrat abgedampft und mit Natronlauge neutralisiert. Die von Natriumsulfat befreite Lösung versetzte ich mit überschüssiger Bleiacetatlösung. Der entstandene gelblichweiße Niederschlag wurde auf der Nutsche mit Wasser, darauf mit Spiritus ausgewaschen und bei 105° getrocknet.

3,951 mg Subst.: 3,775 mg CO₂, 1,120 mg H₂O. — 3,296 mg Subst.: 2,494 mg PbSO₄¹⁾.

C ₇ H ₁₁ (OH)(COO) ₂ Pb	Ber. C 26,54	H 2,95	Pb 50,86
	Gef. „ 26,06	„ 3,17	„ 51,69

Liegt die Substanz auch nicht in ganz reiner Form vor, so darf aus den Analysen auf eine Oxycaryophyllensäure von der Zusammensetzung C₇H₁₁(OH)(COOH)₂ geschlossen werden. Die Abspaltung des Broms aus der bromierten Caryophyllensäure scheint aber, wie andere Beleganalysen zeigten, aus irgendwelchen Gründen nicht immer in der Weise zu erfolgen, wie man es nach der v. Baeyerschen Darstellung der Oxypinsäure aus der Monobrompinsäure erwarten sollte.

In krystallinischer Form konnte die Oxycaryophyllensäure auf folgende Weise erhalten werden. Die Roh-Oxycaryophyllensäure, wie sie aus dem Silbersalz (vgl. oben) herauskommt, wurde durch Barytwasser in das Ba-Salz übergeführt, das Ba-Salz von dem sich langsam ausscheidenden BaSO₄ getrennt und die so gereinigte Verbindung in wäßriger Lösung der langsamen Krystallisation unterworfen. Das oxycaryophyllensaure Barium schied sich in Warzenform als kleine Krystallchen ab, die nach dem Trocknen analysiert wurden.

3,769 mg Subst.: 3,892 mg CO₂, 1,307 mg H₂O. — 3,414 mg Subst.: 2,185 mg BaSO₄.

Oxycaryophyllensaures Ba	Ber. C 32,01	H 3,56	Ba 40,72
	Gef. „ 28,16	„ 3,88	„ 37,66

Trotz krystallinischer Struktur der Substanz stimmen die Analysen weniger scharf auf oxycaryophyllensaures Barium als die des Bleisalzes. Immerhin darf man annehmen, daß, wie die Pinsäure durch Bromierung und Ersatz des Broms durch die OH-Gruppe in eine Oxypinsäure übergeführt werden kann,

¹⁾ Die in dieser Abhandlung angegebenen Mikroanalysen sind mit einer Ausnahme von Fr. A. Werner, Chemisches Laboratorium der Universität Leipzig, ausgeführt worden.

so auch auf analogem Wege die Caryophyllensäure in eine Oxycaryophyllensäure.

Bei einem orientierenden Versuche wurde die Oxycaryophyllensäure mit 2-prozent. Kaliumpermanganatlösung unter Zusatz von Schwefelsäure bei Zimmertemperatur oxydiert. Die Oxydation ging scheinbar glatt von statt. Bei der Aufarbeitung der Oxydationsprodukte zeigte es sich aber an den Analysendaten, daß ein Teil der Oxycaryophyllensäure unverändert geblieben war. Ein Abbau der Säure zur Oxyisovaleriansäure ließ sich außer an den Analysen noch daran erkennen, daß das Calciumsalz, mit verdünnter Schwefelsäure erwärmt, einen butter-säureähnlichen Geruch gab.

B. Über die Pinsäure

Darstellung der Pinsäure nach v. Baeyer¹⁾

In der 10. Abhandlung²⁾ wurde angegeben, daß Caryophyllensäure bei der Kalischmelze nach der Bredtschen Vorschrift³⁾ reichlich Essigsäure und Isovaleriansäure liefert. Diese Versuche wurden, wie eingangs erwähnt, auf Pinsäure ausgedehnt, deren Darstellung nach v. Baeyer im folgenden beschrieben wird.

Es wurde vom französischen Terpentinöl ausgegangen und die bei 158—160°_{743 mm} übergehende Fraktion ($\alpha = -19^\circ$ bis -20°) für die Oxydation benutzt. Je 100 g dieser Fraktion wurden in Arbeit genommen und unter kräftigem Rühren mit einem Motor und unter Eiskühlung tropfenweise mit 233 g KMnO₄ in wässriger, warmer Lösung versetzt. Zur Entfernung der nicht sauren Anteile wird das Reaktionsprodukt zehnmal mit Äther (v. Baeyer) ausgeschüttelt; bei kräftigem Schütteln genügen auch 5—7 Ausschüttelungen. Die mit Äther behandelte Flüssigkeit wird nach Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure und nach Sättigung mit Ammonsulfat zehnmal mit Äther ausgezogen; auch hier genügen 5—7 Ausschüttelungen. Der Ätherauszug wird eingedampft, der Rückstand mit der dreifachen Menge Wasser versetzt und mit Natr. bicarbonat neutralisiert,

¹⁾ Ber. **29**, 22 (1896).

²⁾ Dies. Journ. **122**, 266 (1929).

³⁾ Ann. Chem. **299**, 159 (1898).

was einige Zeit in Anspruch nimmt. Nach Abtrennung des schwerlöslichen nopinsauren Natriums wird das Filtrat mit H_2SO_4 angesäuert, mit Ammonsulfat gesättigt und mit Äther ausgezogen. Der Ätherrückstand, aus Roh-Pinonsäure bestehend, erstarrt teilweise, worauf die flüssigen Anteile der Säure im Vakuum fraktioniert destilliert werden. Die 2., 3. und 4. Fraktion erstarrt krystallinisch. Nach Abpressen der Krystalle auf Ton wird die Säure durch Umlösungskrystallisieren aus heißem Wasser gereinigt: Schmp. 104,5—105,5° (nach v. Baeyer 103—105°). Die so erhaltene Pinonsäure war in Chloroformlösung optisch inaktiv. Die Säure auf den richtigen Grad der Reinheit zu bringen war leicht und mit wenig Verlust verknüpft. Nur in einem Falle, wo 300 g von der gleichen Pinenfraktion zu je 100 g verarbeitet worden waren, zeigte es sich, daß die Rohkrystalle sich nicht aus heißem Wasser umkrystallisieren ließen; erst nach längerem Stehen der Lösung fielen Krystalle aus, die aber bei etwa 60° unscharf schmolzen. Der Schmelzpunkt ließ sich nur bis etwa 70° erhöhen. Wurde die Substanz mit einem Gemisch von wenig absolutem Äther mit Ligroin ausgewaschen und darauf aus Benzol + Ligroin umkrystallisiert, so schmolzen die gut ausgebildeten Krystalle bei 58—60°. Ähnliche Schwierigkeiten beim Reinigen der Pinonsäure hatten auch Perkin und Simonsen¹⁾. Sie veresterten die Säure mit Alkohol und Schwefelsäure, verseiften den Äthylester und bekamen unter einigen Schwierigkeiten die Pinonsäure vom Schmp. 103—105°.

Durch Bromlauge wurde die Pinonsäure vom Schmp. 104,5 bis 105,5° in Mengen von je 5 g nach der v. Baeyerschen Vorschrift in Pinsäure übergeführt. Zu beachten ist nur, daß nach Ausscheidung des Bromoforms auf Zusatz der Bromlauge genügend Natronlauge zugegeben wird, ferner daß zur Zerlegung des pinsauren Natriums ausreichend Schwefelsäure vorhanden ist. Die Ausbeuten sind dann an Rohprodukt so, wie sie v. Baeyer angibt. Zur Reinigung der Säure benutzt man Wasser von 30°, und zwar so viel, daß die Substanz sich beim öfteren Umschütteln gerade löst. Beim langsamen Verdunstenlassen der Lösung erhält man zuerst Anteile, die bei 95—99°

¹⁾ Journ. chem. Soc., London 95, II, 1174 (1909).

(beispielsweise) schmelzen, darauf solche von 88—92°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren der gereinigten Substanz geht der Schmelzpunkt der zuerst ausfallenden Anteile auf 99—101° oder auch auf 99,5—102°. Für die Kalischmelze reinigte ich die Substanz so weit, daß sie bei 99—102° schmolz (Schmelzpunkt der reinen Pinsäure nach v. Baeyer: 101—102,5°). Die Reinigung war verlustreich.

Wie die Caryophyllensäure gegen hochprozentige Salpetersäure beständig ist, so wird auch die Pinsäure von hochprozentigen Säuren schwer oder gar nicht angegriffen¹⁾, wovon ich mich durch Versuche überzeugte. Z. B. mehrstündigiges Erhitzen mit 37% Salzsäure in der Bombe veränderte die Pinsäure nur unwesentlich.

Kalischmelze. Die Versuchsanordnung war in der Hauptsache die gleiche wie bei der Kalischmelze der Caryophyllensäure²⁾. Je 3 g Pinsäure (Schmp. 99—102°) und 24 g Kali wurden in einem geräumigen Silbertiegel mit 8 g Wasser übergossen und mit fortwährend bewegter Bunsenflamme langsam auf 135° erhitzt (Thermometerkugel oben am Innenrande des Tiegels). Die ersten Gasblasen zeigten sich, ihre Zahl vermehrte sich beim weiteren Erhitzen auf 170°, bis bei 210 bis 220° ein gleichmäßiges schwaches Schäumen auftrat. Gegen Schluß der Schmelze wurde die Temperatur auf 240° und kurz noch auf 260° erhöht. Dauer des Schmelzprozesses: 3 Stunden. Die Zersetzungstemperatur der Pinsäure liegt etwas höher als die der Caryophyllensäure, welche etwa 180° betrug.

Das Material aus drei Kalischmelzen wurde vereinigt, in Wasser gelöst und die klare Lösung unter Abkühlung mit verdünnter Schwefelsäure, entsprechend 63 g konz. Schwefelsäure, versetzt und mit Wasserdampf fraktioniert destilliert. Die 5. Fraktion war nur noch schwach sauer. Die Verarbeitung der Fraktionen wird weiter unten angegeben. Der Kolbenrückstand wurde etwas abgedampft, vom ausgeschiedenen Kaliumbisulfat abfiltriert, das Filtrat mehrmals mit Äther ausgeschüttelt und der Äther verdampft. Der rein weiße Rückstand (5,4 g aus 9 g angewandter Pinsäure) war ein Gemisch von derben

¹⁾ v. Baeyer, Ber. 29, 326 (1896).

²⁾ Dies. Journ. 122, 278 (1929).

Prismen, federförmigen Krystallen und Mischkrystallen, Schmelzpunkt: 96—103°, eine Mischprobe mit Pinsäure vom Schmelzpunkt 99—101° schmolz bei 74—94°. In einem anderen Falle, wo der Rückstand 26% der angewandten Pinsäure betrug, schmolz das krystallinische Gemisch höher, und zwar bei 107 bis 109°.

Von den vielen Versuchen, die zur Trennung des Säuregemisches unternommen wurden, sollen nur zwei angeführt werden. Andere Versuche, die Identität der Säuren durch Überführung der Kalksalze in die Silbersalze zu erbringen, wie es bei der Caryophyllensäure geschah, führten nicht zum Ziel und mögen übergegangen werden.

1. Versuch. Die Fraktionen der Wasserdampfdestillation wurden mit n/10-NaOH neutralisiert, die Natronsalze zur Trockne verdampft und nach Holzmann¹⁾ mit berechneten Mengen n/1-H₂SO₄ versetzt, worauf Wasserdampf durchgeleitet wurde. In den ersten Fraktionen trat deutlicher Baldriangeruch auf. Diese Fraktionen wurden wieder in die Natronsalze verwandelt und nach Zusatz der berechneten Mengen n-H₂SO₄ mit Wasserdampf behandelt. Von den erhaltenen Fraktionen wurde u. a. auch die vierte mit n/10-NaOH genau neutralisiert und die Natronlösung mit überschüssiger 10-proz. Silbernitratlösung versetzt. Der allmählich einsetzende Niederschlag wurde in der üblichen Weise zur Analyse vorbereitet.

7,797 mg Subst.: 4,765 mg Ag = 61,11% Ag, ber. für Silberacetat 64,63% Ag.

Wie ersichtlich, stimmt die Analyse nur schlecht auf Silberacetat.

2. Versuch. Das Material aus drei Kalischmelzen wurde vereinigt, mit überschüssiger Schwefelsäure versetzt und mit Wasserdampf behandelt, wobei das Destillat in 5 Fraktionen aufgefangen wurde. Alle fünf wurden mit n/1-NaOH genau neutralisiert. Die 1. Fraktion wurde für sich allein untersucht (= a), die anderen vier zusammen (= b).

a) Die eingedampften Natronsalze betragen 5 g. Nach Zusatz von 50 ccm n/1-H₂SO₄ wurde Wasserdampf durchgeleitet, das Destillat in 6 Fraktionen aufgefangen, von denen ich nur

¹⁾ Arch. d. Pharm. 236, 429 (1898); dies. Journ. 122, 280 (1929).

die 1., 2. und 6. näher untersuchte. Nach Neutralisation der übergegangenen Säuren mit n/1-NH₃ wurden die Ammonsalze im Vakuum über Schwefelsäure auf ein Drittel des ursprünglichen Volumens eingedunstet. Machte sich jetzt eine schwache Rötung des Lackmuspapiers bemerkbar, so wurde durch wenig n/1-NH₃ die Neutralität wieder hergestellt. Zu der neutralen Flüssigkeit wurde n/2-AgNO₃ im Überschuß gegeben, wobei nur eine schwache Trübung oder Opalescenz der Lösung eintrat. Nach einem oder mehreren Tagen bildete sich ein weißer oder weißlicher Niederschlag. Den Fällungen der 1. und 2. Fraktion, von denen die erste kräftig nach Baldrian roch, waren geringe Mengen feiner bräunlichgelber Flöckchen beigemengt, die im Gegensatz zu den analogen Versuchen bei der Caryophyllensäure nicht entfernt werden konnten. Die Silberniederschläge wurden abgesaugt, mit wenig Wasser ausgewaschen, auf Ton gestrichen und schließlich 24 Stunden im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet. Die Fällung des Silbersalzes von der 1. Fraktion wurde fraktioniert vorgenommen; ich erhielt hierbei 3 Anteile, die mit α), β), γ) bezeichnet sind. Die Analysen der 1., 2. und 6. Fraktion ergaben folgende Werte:

1. Fraktion:

α) 4,861 mg Subst.: 4,329 mg CO₂, 1,430 mg H₂O. — 8,570 mg Subst.: 4,760 mg Ag = 55,54 % Ag.

β) 7,828 mg Subst.: 4,313 mg Ag = 55,10 % Ag.

γ) 8,260 mg Subst.: 4,629 mg Ag = 56,04 % Ag.

Ber. für Ag-isovalerianat	Ag-acetat	Gef.
C 28,73 %	14,39 %	α) { 24,29 %
H 4,34	1,81	3,29
Ag 51,63	64,63	55,54
		β) 55,10
		γ) 56,04

2. Fraktion:

3,365 mg Subst.: 2,133 mg Ag = 63,39 % Ag, ber. für Ag-acetat 64,63 % Ag.

6. Fraktion:

9,038 mg Subst.: 5,785 mg Ag = 64,01 % Ag, ber. für Ag-acet a 64,63 % Ag.

b) Die mit n/1-NaOH neutralisierten 4 Fraktionen wurden zusammen eingedampft und nach Zusatz von überschüssiger Schwefelsäure (hierbei Geruch nach Essigsäure!) mit Wasserdampf behandelt. Von den 5 Fraktionen, die erhalten wurden

dunstete ich die zweite nach Neutralisation mit NH₃ im Vakuum wie oben angegeben ein. Ich erhielt mit Silbernitrat einen grauweißen Niederschlag, der aus verfilzten Nadelchen bestand (= α). Die Mutterlauge von diesem Niederschlage schied nach einiger Zeit nochmals grauweiße Krystalle ab, die gleichfalls analysiert wurden (= β).

- α) 3,160 mg Subst.: 1,840 mg CO₂, 0,640 mg H₂O, 2,020 mg Ag.
 β) 3,752 mg Subst.: 2,433 mg Ag.

Ber. für Ag-acetat	Ag-isovalerianat	Gef.
C 14,39 %	28,73 %	α) 15,88 %
H 1,81	4,34	α) 2,27
Ag 64,63	51,63	α) 63,92 β) 64,85 %

Die 5. Fraktion wurde nach Neutralisation mit n/1-NaOH eingedampft, Rückstand = 0,22 g. Mit dieser Menge wurde mittels der Kakodylprobe sicher und einwandfrei Essigsäure nachgewiesen.

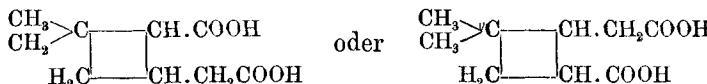
Ergebnis. Zunächst sei darauf hingewiesen, daß nach Holzmann die höher molekularen gesättigten Fettsäuren mit Wasserdampf leichter flüchtig sind als die niedermolekularen. Holzmann ging, wie in der X. Abhandlung bereits angegeben wurde, von einer wäßrigen Lösung der Natriumsalze der Säuren aus; den Salzen setzt er portionsweise abgemessene Mengen Schwefelsäure zu mit dem Ergebnis, daß die jeweils kohlenstoffreichere Säure aus dem Gemische mit Wasserdampf übergeht; bei genügender Anzahl von Fraktionen wurden gute Ergebnisse erzielt. Die Holzmannsche Arbeitsweise hat bei der Caryophyllensäure dahin geführt, daß wir die bei der Kalischmelze erhaltenen Spaltprodukte Essigsäure und Isovaleriansäure analytisch sicher nachweisen konnten. Bei der Aufarbeitung und Trennung der Spaltprodukte von der Kalischmelze der Pinsäure waren die Schwierigkeiten erheblicher. Der Nachweis der Essigsäure konnte, wie aus den Analysen unter b) ersichtlich ist, einwandfrei geführt werden. Die Werte für C und H stimmen bei dem zuerst ausgefallenen Silbersalz (α) leidlich gut, der Ag-Werte gut, besonders gut bei der β -Analyse. In den unter b) aufgeführten Fraktionen finden wir in Übereinstimmung mit der Holzmannschen Methodik die Essigsäure angereichert; die unter a) aufgeführte 1. Fraktion mußte demnach die Isovaleriansäure — nur um diese konnte es sich

bei der Konfiguration der Pinsäure handeln — besonders reichlich enthalten. Der kräftige und charakteristische Geruch nach Baldrian wies schon auf die Anwesenheit der Isovaleriansäure. Die Analysenwerte (α , 1. Fr.) liegen aber in der Mitte zwischen den für Isovaleriansäure und Essigsäure errechneten Werten, freilich näher den für Isovaleriansäure geforderten Werten. Bei der fraktionierten Fällung des Silbersalzes (a, 1. Fr., β) erhielt ich einen Ag-Wert, der nur 3,5% vom theoretischen abweicht: 55,10% Ag, theor. 51,63%. Man sieht, daß in den aus der 1. Fraktion gewonnenen 6 Fraktionen (= a) immer noch sehr erhebliche Mengen Essigsäure enthalten sind, in der ersten weniger, dagegen mehr in den folgenden, so daß die letzte 6. Fraktion fast nur Essigsäure enthält.

Bei der Kalischmelze der Pinsäure entsteht im Gegensatze zur Caryophyllensäure mehr Essigsäure als Isovaleriansäure. Wenn es sich um einen solchen Fall handelt, wird sich (das hat die vorliegende Untersuchung gezeigt) in den zuerst übergehenden Anteilen der Wasserdampfdestillation neben wenig Isovaleriansäure reichlich Essigsäure vorfinden. Eine wiederholte Wasserdampfdestillation wird dann Erfolg haben, wenn der zur Zerlegung der Na-Salze benötigte Zusatz von Schwefelsäure entsprechend dem geringen Gehalte an Isovaleriansäure gering bemessen wird.

C. Zur Konstitution der Caryophyllensäure

Untersuchungen, die Konstitution der Caryophyllensäure aufzuklären, sind 1934 von Evans, Ramage und Simonsen¹⁾, 1935 von Ramage u. Simonsen²⁾, von Ruzicka u. Wind³⁾, von Ruzicka⁴⁾ und von Rydon⁵⁾ erschienen und haben ergeben, daß dieser Säure die folgende Konstitution zugeschrieben werden muß:



¹⁾ Journ. chem. Soc., London 1934, S. 1806.

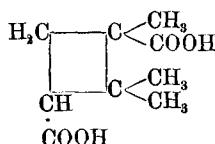
²⁾ Journ. chem. Soc., London 1935, S. 532.

³⁾ Helv. chim. Acta 18, 219 (1935).

⁴⁾ Journ. Soc. chem. Ind. 54, 519 (1935).

⁵⁾ Journ. Soc. chem. Ind. 54, 557 (1935).

Die früher aufgestellte Formel

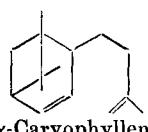


dürfte nicht mehr in Frage kommen.

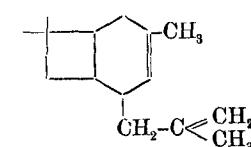
D. Über die einheitliche Zusammensetzung des γ -Caryophyllens

Ruzicka bezweifelt in seiner Arbeit über den Abbau des Caryophyllens mit Ozon¹⁾ die Einheitlichkeit des γ -Caryophyllens, das erstmalig von A. Lewinsohn und mir²⁾ dargestellt wurde. Des besseren Verständnisses wegen sei vorausgeschickt, daß man den γ -Kohlenwasserstoff 1. frei von α -Kohlenwasserstoff aus dem blauen β -Caryophyllennitrosit³⁾ durch Erhitzen einer alkoholischen Lösung desselben erhält, 2. aus der Mutterlauge, die bei der Darstellung des blauen Nitrosits zurückbleibt; dieses letztere Präparat enthält etwas α -Caryophyllen, das aber bei einer fraktionierten Destillation bis auf weniger als 1% entfert werden kann. Um das γ -Caryophylen als einheitlich zu bezeichnen, fehlt es nach Ruzickas Meinung an exakten Beweisen. Er gibt zu bedenken, ob nicht bei der Nitrosiddarstellung eine teilweise Isomerisierung der natürlichen Caryophyllene stattfindet, so daß dem γ -Caryophylen unerwünschte Begleitkörper beigegeben sein könnten.

Im α -, β - und γ -Caryophylen sind je 2 Doppelbindungen enthalten; für den β - und γ -Kohlenwasserstoff ist ihre Lage von mir folgendermaßen angenommen worden:



oder nach
Ruzicka⁴⁾



¹⁾ Helv. chim. Acta **14**, 410 (1931).

²⁾ Ann. Chem. **359**, 251 (1903).

³⁾ $[\alpha]_D = +1666$, nicht $+166^0$, wie Ruzicka angibt.

⁴⁾ Journ. Soc. chem. Ind. **54**, 519 (1935).

Daß von den beiden Doppelbindungen die eine im Sechsring liegt, die andere in der Seitenkette, wird durch folgende Versuche gestützt.

Wird gut ausfraktioniertes γ -Caryophylen mit Wasserstoff und Palladiumkatalysator nach Paal hydriert, so gelangen wir zu einem γ -Dihydrocaryophylen; genau die für eine Doppelbindung benötigte Menge Kubikzentimeter Wasserstoff wird hierbei aufgenommen. Bekannt ist, daß der durch das Palladium angeregte Wasserstoff besonders leicht Doppelbindungen aliphatischer Ketten absättigt. Dieses Dihydrocaryophylen ist dadurch gekennzeichnet, daß es mit Mercuriacetat in wäßriger Lösung bei 0° kein Anlagerungsprodukt gibt, was gleichfalls für die Absättigung der Doppelbindung in der Seitenkette spricht. Beim Grignardieren von γ -Caryophyllendihydrochlorid nach A. Hesse¹⁾ wurde ebenfalls ein γ -Dihydrocaryophylen²⁾ erhalten, das weniger stark nach links drehte als der isomere Kohlenwasserstoff und in den anderen physikalischen Daten mit ihm übereinstimmte bis auf kleine Abweichungen, die in der verschiedenen Konstitution beider begründet sind. Ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal zwischen beiden ist, daß der durch Grignardierung entstandene Kohlenwasserstoff mit Mercuriacetatlösung bei 0° ein Hg-Anlagerungsprodukt liefert, das, mit Jodkalium umgesetzt, die bei 131 — 133° schmelzende Verbindung $C_{15}H_{26}Hg(OH)J$ gibt. Daraus ist der Schluß zu ziehen, daß das Quecksilber sich an die dazu disponierte extracyclische Doppelbindung angelagert hat. Durch den Grignardierungsprozeß sind bei Anwendung von überschüssigem Magnesium die beiden Moleküle HCl glatt eliminiert worden unter Hydrierung der Ringdoppelbindung. Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, daß Caryophylen durch Platinmohr zu einem Tetrahydrocaryophylen, $C_{15}H_{28}$, hydriert worden ist (Semmler).

Es lassen sich noch weitere Beweise für die Einheitlichkeit des γ -Caryophyllens geben. γ -Caryophylen besitzt, wenn es aus der Mutterlauge von der Nitrosiddarstellung stammt, nach der fraktionierten Destillation ein Drehungsvermögen $\alpha_{10\text{ cm}}^{20}$ von rund -22° ; geht man bei der Darstellung des γ -Kohlen-

¹⁾ Ber. 39, 1127 (1906).

²⁾ Dies. Journ. 117, 281 (1927).

wasserstoffs vom blauen β -Nitrosit aus, so zeigt ein solches Präparat ein $\alpha_{10\text{ cm}}$ von -24° . Einen höheren Drehungswinkel habe ich bis jetzt nicht beobachtet. Der Unterschied in der Drehung der beiden γ -Caryophyllenpräparate ist also gering. Die Ausbeuten an Nitrosochlorid und an Dihydrochlorid sprechen ganz und gar nicht dafür, daß γ -Caryophyllen nicht einheitlich zusammengesetzt ist: an γ -Caryophyllennitrosochlorid wurden 104 % erhalten, an γ -Caryophyllendihydrochlorid 73 % erhalten¹⁾. Da β -Caryophyllen durch Säuren leicht isomerisiert wird, betragen die Ausbeuten an dem blauen β -Nitrosit nur wenig über 20 %, weil bei der Darstellung ein teilweiser Übergang des β -Kohlenwasserstoffes in den γ -Kohlenwasserstoff stattfindet. Anders liegen die Verhältnisse beim α -Caryophyllen, das in recht reiner Form im Hopfenblütenöl enthalten ist. Um das blau gefärbte, optisch inaktive Nitrosit des α -Caryophyllens herzustellen, benutzt man dieselbe Darstellungsweise wie beim blauen β -Nitrosit. Die Ausbeute ist keine gute, etwas schlechter sogar als beim β -Nitrosit. Erhöhen läßt sie sich dadurch, daß man die Mutterlauge von der Nitrosiddarstellung mit Wasser wäscht und darauf mit Wasserdampf übertreibt. Aus der so gereinigten Mutterlauge kann man wiederum blaues Nitrosit (α) herstellen und diese kurz skizzierte Behandlung mehrmals wiederholen, wobei man auf eine Ausbeute von 40 % und mehr kommt²⁾. Das röhrt davon her, daß α -Caryophyllen gegen Säurewirkung beständiger ist als der β -Kohlenwasserstoff.

Bei der Besprechung der beiden Nitrosite des β - und α -Caryophyllens gibt Ruzicka seiner Verwunderung darüber Ausdruck, daß trotz gleichem Schmelzpunkte die Mischprobe beider Verbindungen eine erhebliche Schmelzpunktserniedrigung zeigt (17—20 %³⁾). Zunächst unterscheiden sich die beiden Nitrosite durch ihre Krystallform: das β -Nitrosit besteht aus langen, dünnen, blauen, prismenförmigen Nadeln, das α -Nitrosit aus prächtig blau gefärbten viereckigen Täfelchen⁴⁾. Dann ist es auch als wahrscheinlich anzunehmen, daß α - und β -Caryophyllen keine chemisch identische Körper sind. Von einer optischen Isomerie der beiden Nitrosite kann keine Rede sein.

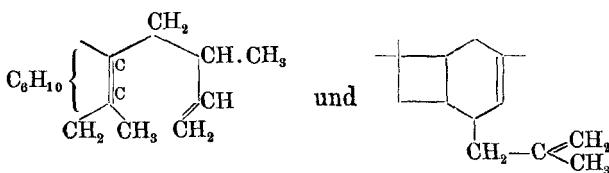
¹⁾ Ann. Chem. 388, 154 (1912); K. Meyer, Diss. Leipzig 1912, S. 28.

²⁾ Ann. Chem. 388, 148 (1912).

³⁾ Dies. Journ. 120, 141 (1928).

⁴⁾ Dies. Journ. 83, 487 (1911).

Noch aus einem anderen Grunde als den oben erwähnten glaubt Ruzicka die Einheitlichkeit des γ -Caryophyllens in Zweifel ziehen zu müssen. In Gemeinschaft mit Herrn Hacker habe ich ein Spaltprodukt des γ -Caryophyllozenoids, ein Keton, $C_{10}H_{18}O$, erhalten. Dieses Abbauprodukt ließe sich nach Ruzickas Meinung nicht mit den von uns in Vorschlag gebrachten Caryophyllenformeln in Einklang bringen. Ohne näher auf diesen Punkt einzugehen, will ich nur auf eine Arbeit von A. Verley¹⁾ hinweisen über die Umlagerung der Ozonide. Dieser Autor weist erneut darauf hin, daß die Lage von Doppelbindungen nicht immer ohne weiteres aus der Zersetzung der Ozonide abgeleitet werden darf, weil diese Umlagerungen erleiden können. Noch andere Umlagerungen sind möglich, bedingt durch zahlreiche Faktoren wie Temperatur, Ozonkonzentration und besondere Zersetzungssart. Da wir im Caryophyllenmolekül 2 Doppelbindungen haben, so werden erst recht Umlagerungen schwer kontrollierbarer Art entstehen. Nicht unbedenklich scheint mir die lange Erhitzung bei der Zersetzung des von Ruzicka erhaltenen Ozonids in Eisessig zu sein. Vielleicht lässt es sich so erklären, daß er im Laufe eines Jahres (1935) zwei verschiedene Formeln für Caryophyllen aufgestellt hat:



Was die Semmler-Deußenschen Formeln für β - (= I) und γ - (= II) Caryophyllen (vgl. S. 43) anbetrifft, so halte ich auch jetzt noch die Formulierung der aliphatischen Seitenkette für diejenige, die den bekannten Reaktionen am besten gerecht wird, und zwar aus folgenden Gründen.

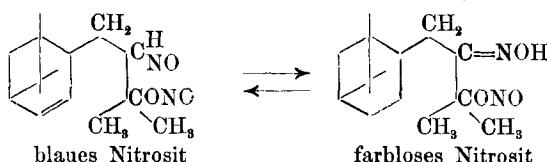
Daß I und II identische Dihydrochloride geben, ist einleuchtend. Durch Anlagerung von N_2O_3 an I entsteht das blaue β -Nitrosit; die Umwandlung desselben in das farblose monomolekulare Nitrosit und seine Rückverwandlung in das

¹⁾ Chem. Zentralbl. 1928, II, 2000.

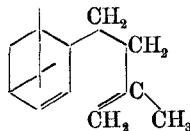
blaue Nitrosit sind ausführlich früher¹⁾ beschrieben worden. Jul. Schmidt hat die Verhältnisse beim Trimethyläthylen-nitrosit folgendermaßen formuliert²⁾:



Durch Kalilauge geht a), eine blaugefärbte Flüssigkeit, in b), eine farblose Verbindung, über; durch Eisessig läßt sich b) wieder in die blau gefärbte Verbindung zurückverwandeln. Auf gleiche Weise gelang Herrn E. Bauke³⁾ die Überführung des blauen β -Caryophyllennitrosits in das farblose Nitrosit und dessen Rückverwandlung in das blaue. Die Formulierung dieses Vorganges besteht auch jetzt noch zu Recht (a. a. O. S. 75):



Schließlich ist die Bildung von Bernsteinsäure bei der Ozonisierung von γ -Caryophyllen nur so recht zu verstehen, wenn der Seitenkette dieses Kohlenwasserstoffs die folgende Struktur zukommt:



E. Über A. Ch. Chapmans „Humulen“

Nachdem ich 1928⁴⁾ ausführlich die Identität des α -Caryophyllens mit Chapmans Humulen begründet habe, vertritt Chapman noch weiter seinen Standpunkt von der chemischen Verschiedenheit des Humulens von α -Caryophyllen⁵⁾. Aber auch

¹⁾ Dies. Journ. 114, 74 u. 108 (1926).

²⁾ Eine Zusammenstellung der Literatur hierüber findet man a. a. O. S. 74.

³⁾ Diss. Leipzig 1925; a. a. O. S. 108.

⁴⁾ Dies. Journ. 120, 133—142 (1928).

⁵⁾ Journ. Chem. Soc., London 1929, S. 359.

andere englische Forscher wie Evans, Ramage und Simonsen¹⁾ wenden in einer gemeinschaftlichen Arbeit für das α -Caryophyllen die Bezeichnung Humulen an z. B. Nitrosohumulen, Aminodihydrohumulen. Die tabellarische Übersicht, die ich auf S. 142 dieses Journals (a. a. O.) von den Derivaten des Caryophyllens und „Humulens“ (aus Hopfenblütenöl) gegeben habe, genügte Chapman nicht, seinen Standpunkt zu ändern. Nach seiner Ansicht kann Humulen aus folgenden Gründen nicht identisch mit Caryophyllen (d. i. α -Caryophyllen) sein: 1. liefert das Humulen keinen krystallinischen Alkohol, 2. ist das Nitrosit verschieden von dem des Caryophyllens (d. i. β -Caryophyllen).

Chapman hat bei der fraktionierten Destillation einer größeren Menge Caryophyllen keinen inaktiven Kohlenwasserstoff erhalten, der die Eigenschaften eines Caryophyllens besaß²⁾. Seine Ansicht ist, daß Humulen und Caryophyllen (d. i. α -Caryophyllen) nahe verwandt seien; es sei nicht unmöglich, daß bei gewissen Reaktionen intramolekulare Verschiebungen auftreten könnten, die den einen Kohlenwasserstoff in den anderen überführen.

Vorausschicken will ich, daß in dem Nelkenölsesquiterpen-gemisch β - und wohl auch γ -Caryophyllen neben wenig α -Caryophyllen³⁾, dem Humulen Chapmans, enthalten sind, außerdem in den höchst- und niedrigstsiedenden Anteilen Kohlenwasserstoffe mit stärkerer optischer Drehung. In den höchstsiedenden Anteilen der Nelkenblütenölsesquiterpene reichert sich neben dem inaktiven α -Caryophyllen ein Kohlenwasserstoff an, der eine ziemlich starke Linksdrehung aufweist, wodurch die optische Inaktivität des α -Caryophyllens verdeckt wird. Die Hauptsache ist und bleibt, daß in den höchstsiedenden Anteilen die Ausbeute an α -Caryophyllennitrosochlorid zunimmt, ein Beweis für mich, daß der Gehalt an inaktivem α -Caryophyllen (Chapmans Humulen) zunimmt. Würden wir die höchstsiedenden Fraktionen, die in den Tabellen meiner IX. Abhandlung von 1928 S. 137 und 138 wiedergegeben sind, noch 6—12 mal durch fraktioniert

¹⁾ Journ. chem. Soc., London 1934, S. 1806.

²⁾ Im Original: No inactive hydrocarbon having all the properties of Caryophyllen has ever been obtained . . .

³⁾ Sein Siedepunkt liegt etwas höher als der des β - und γ -Kohlenwasserstoffs.

haben, so würde die optische Drehung wie bei den Versuchen der Herren Lewinsohn und Loesche (S. 134 u. 135) auf $\alpha = -4^\circ$ heruntergegangen sein.

Von den Einwänden, die Chapman für seine Ansicht vorbringt, daß Humulen nicht identisch ist mit α -Caryophyllen, sind die folgenden drei bemerkenswert: 1. Humulen liefert keinen krystallinischen Alkohol, 2. das Humulennitrosit ist verschieden von dem Caryophyllennitrosit, 3. Chapman hält es nicht für ausgeschlossen, daß bei der Darstellung gewisser Derivate des Caryophyllens intramolekulare Verschiebungen auftreten können, die den einen Kohlenwasserstoff in den anderen (Humulen \rightleftharpoons Caryophyllen) überführen.

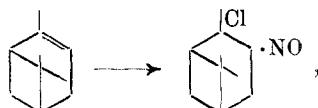
Nach Chapman ist das Humulen nicht befähigt, einen krystallinischen Alkohol zu bilden, wie Caryophyllen den krystallinischen Isocaryophyllenalkohol, $C_{15}H_{25}OH$. Bekanntlich gibt Caryophyllen beim Erhitzen mit Schwefelsäure-Eisessig den optisch inaktiven Isocaryophyllenalkohol, $C_{15}H_{25}OH$ vom Schmp. 95—96°, dagegen bei Behandlung mit einem Schwefelsäure-Äthergemisch nach Asahina und Tsukamoto¹⁾ einen optisch inaktiven α -Isocaryophyllenalkohol vom Schmp. 116 bis 117° und einen optisch schwach linksdrehenden β -Isocaryophyllenalkohol vom Schmp. 95,5°. Ob dieser β -Isocaryophyllenalkohol vom Schmp. 95,5 und einem $[\alpha]_D$ von $-5,86^\circ$ identisch ist mit dem optisch inaktiven Isocaryophyllenalkohol vom Schmelzpunkt 95—96°, ist ungewiß, ebenso ungewiß, von welchem Caryophyllenkohlenwasserstoff er sich ableitet. Alle diese Verbindungen gehören dem tricyclischen System an, sind also nicht ohne weiteres zur Entscheidung vorliegender Frage geeignet, dagegen der zweite Einwand Chapmans, daß das Humulennitrosit von dem des Caryophyllens verschieden sei. Dieser zweite Einwand ist mit dem dritten zugleich abzuhandeln, es sei nicht unmöglich, daß bei gewissen Reaktionen intramolekulare Verschiebungen auftreten könnten, die den einen Kohlenwasserstoff in den anderen überführen.

Zunächst ist Chapman darin durchaus beizustimmen, daß Humulennitrosit verschieden ist von dem Caryophyllennitrosit;

¹⁾ Vgl. Schwechten, Diss. Leipzig 1927; dies. Journ. 114, 120 (1926).

außer durch ihre Krystallform unterscheiden sie sich durch ihr optisches Verhalten: Humulennitrosit ist optisch inaktiv, polarimetrisch einwandfrei nachgewiesen mit Hilfe des bekannten Beckmannschen Intensivbrenners (Blaufärbung der Lösung!). Die Mischprobe der beiden Nitrosite ergab eine Schmelzpunktserniedrigung von 17—20°. Weitere Angaben auf S. 45!

Die krystallinischen Anlagerungsverbindungen des Caryophyllens wie das Nitrosochlorid (Schmp. 177°), Nitrosat und Nitrosit unterscheiden sich in einem Punkte: Nitrosochlorid und Nitrosat sind optisch inaktiv und geben identische Nitrolbenzylaminbasen; das Nitrosit dagegen ist optisch aktiv, $[\alpha]_D = + 1666^\circ$. Nitrosochlorid und Nitrosat werden bei einer Temperatur von — 15° bis — 20° dargestellt, wobei eine intramolekulare Umlagerung nicht so leicht eintritt. Bekanntlich gibt auch der optisch inaktive labile Kohlenwasserstoff, α -Pinen, mit Nitrosylchlorid bei tiefer Temperatur das α -Pinennitrosochlorid



ohne daß eine intramolekulare Umlagerung eintritt. Da das Sesquiterpengemisch des Caryophyllens optisch inaktives Nitrosochlorid, Nitrosat und daraus eine optisch inaktive Nitrolaminbase liefert, sind wir durchaus berechtigt anzunehmen, daß der Kohlenwasserstoff, der diesen Anlagerungsverbindungen zugrunde liegt, optisch inaktiv sein muß, er wurde von mir α -Caryophyllen genannt. Nun haben wir ein Nitrosochlorid und Nitrosat in analoger Weise aus den Sesquiterpenen des Hopfenblütenöles dargestellt¹⁾ und haben diese Verbindungen und die aus ihnen gewonnene Nitrolaminbase für völlig identisch, auch in optischer Beziehung, mit dem Nitrosochlorid, dem Nitrosat und der Nitrolaminbase des α -Caryophyllens gefunden. Der logische Schluß hieraus ist: der Kohlenwasserstoff, der diesen aus den Hopfenblütenölsesquiterpenen abgeschiedenen Anlagerungsverbindungen, dem Nitrosochlorid und dem Nitrosat zugrunde liegt, muß das optisch inaktive α -Caryophyllen sein.

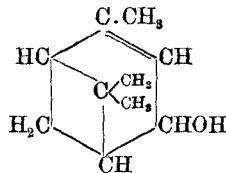
Nun noch der letzte Einwand Chapmans! Das „Humulen“-

¹⁾ Dies. Journ. 83, 485 (1911); Ann. Chem. 388, 147—151 (1912).

nitrosit ist verschieden von dem Caryophyllennitrosit, genauer β -Caryophyllennitrosit, da dieses sich von dem optisch aktiven β -Caryophyllen ableitet. Daß dem „Humulen“-nitrosit der bis jetzt noch nicht rein dargestellte optisch inaktive Kohlenwasserstoff, das α -Caryophyllen, zugrunde liegt, dafür brauche ich nur meine Worte zu wiederholen, die ich 1912 in den Annalen 388, 149 gesagt habe: „Wenn also eine Fraktion vom Sdp. $_{10\text{ mm}}$ 118 bis 119° und $\alpha_{10\text{ mm}}$ von etwa 25' 108% Nitrosochlorid (= 82% α -Caryophyllenkohlenwasserstoff) und rund je 40% Nitrosat und Nitrosit liefert, wenn ferner die genannte Fraktion außer α -Caryophyllen noch ungefähr 4% aktives β - bzw. γ -Caryophyllen enthält, wenn man schließlich den Umstand in Betracht zieht, daß Reaktionen wie die Anlagerung von NOCl, N_2O_4 , N_2O_3 usw. nie völlig quantitativ verlaufen, so läßt sich sehr wohl der Schluß ziehen, daß das blaue bei 116° schmelzende, inaktive Nitrosit ebenfalls ein Derivat des inaktiven α -Caryophyllens ist; es ist deshalb als α -Caryophyllennitrosit zu bezeichnen.“

F. Versuch, dem Caryophyllenmoleköl ähnlich zusammengesetzte Verbindungen zu synthetisieren (mit E. Rottsahl)

In der Annahme, daß das für die aktiven Caryophyllene vorgeschlagene Ringsystem dem des Pinens mit seinem in einem Sechsring eingelagerten Tetramethylenring gleicht, kommen in erster Linie für synthetische Versuche in Betracht: Verbenol und Pinocampheol, als Pinenabkömmlinge von der Struktur des Pinens. Besonders das Verbenol, ein sekundärer Alkohol, $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$, schien sich für unsere Zwecke zu eignen. Seine Formel ist folgende:



Uns stand ein Quantum rechtsdrehendes Roh-Verbenol zur Verfügung, das uns in dankenswerter Weise Herr Prof. Wienhaus überlassen hatte. Folgende Tabelle gibt über die Zusammensetzung des Roh-Verbenols einen Einblick. Es wurden

118 g davon der fraktionierten Vakuumdestillation unterworfen, von den einzelnen Fraktionen die Menge und die optische Drehung im 10 cm-Rohre ermittelt.

Fraktion	1	2	3	4	5	6
Siedetemp. bei 10 mm D . .	90—92°	92—93,5°	93,5—94,5°	94,5—98°	98—105°	über 105°
$\alpha_{10 \text{ cm}}$	+25,64°	+31,15°	+36,86°	+48,87°	51,05°	—
Menge in g . .	4,3	33,3	19,7	47,3	8,9	2,5 = 116 g

Versuche¹⁾), das Roh-Verbenol durch Veresterung mit Bor-säure oder mit Benzoylchlorid in Pyridinlösung zu reinigen, mögen übergangen werden, da sie ergebnislos verliefen. Nach mancherlei Vorversuchen gingen wir dazu über, aus den höchst-drehenden Fraktionen das Verbenol durch katalytische Hydrierung in Verbanol überzuführen. Mit dem Paalschen Palladium-katalysator gelang dies nur unvollkommen; erst bei Anwendung des Willstätter-Fokinschen Pt-Präparates wurden 2 Atome Wasserstoff quantitativ aufgenommen. 10 g dieses so gewonnenen Roh-Verbanols wurden in Anlehnung an die Vorschrift von Blumann und Zeitschel²⁾ unter Eiskühlung mit einer Lösung von 6 g CrO₃ in 12 g 75-prozent. Essigsäure tropfenweise versetzt. Nach einstündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und 4-mal ausgeäthert, der Ätherlösung feste Soda zugegeben und nach der Wasserdampfdestillation das Rohprodukt getrennt und dieses sofort ins Semicarbazon übergeführt. Aus 32 g Roh-Verbanon erhielten wir 18,8 g Semicarbazon (Schmp. 225° u. Zers.). 15 g des Semicarbazons wurden mit einer heißgesättigten Lösung von Oxalsäure zum Sieden erhitzt. Bei der darauffolgenden Wasserdampfdestillation ging das Keton über, das ausgeäthert wurde. Nach dem Trocknen des Äthers mit Chlorcalcium und Abdampfen des Äthers ging das Verbanon im Vakuum von 8—9 mm bei 93—94° über: Ausbeute = 9,5 g und $\alpha_{10 \text{ cm}} = +49,46^\circ$. Der Vorlauf von 0,7 g bei 90—93° wurde abgetrennt. Das Verbanon versuchten wir mit Hilfe der Grignardschen Reaktion mit Isoamylbromid zu kuppln. Das Isoamylbromid wurde

¹⁾ Die Versuche wurden 1931 durchgeführt.

²⁾ Ber. 46, 1178 (1913).

nach der Vorschrift von Kamm und Marvel¹⁾ hergestellt, Sdp. 116—120°. Das Grignardreagens aus Isoamylbromid, Magnesium und Äther ließen wir auf Verbanon nach den Angaben von Wienhaus und Schumm²⁾ einwirken.

In einem Zerstörungskolben mit aufgesetztem Tropftrichter und Rückflußkühler (beide Öffnungen mit einem Chlorcalciumrohr verschlossen) wurden 80 ccm sorgfältig gereinigter und getrockneter Äther, mit 15 g Isoamylbromid vermischt, auf 2,4 g Magnesiumspäne gegossen. Nach wenigen Minuten begann eine sichtbare Reaktion, die durch Eintauchen des Gefäßes in kaltes Wasser gemäßigt wurde. Nachdem der Äther auch ohne Kühlung zu sieden aufgehört hatte, wurden aus dem Tropftrichter 5 g Verbanon, in der doppelten Menge Äther gelöst, zugegeben. Da keine erhebliche Erwärmung eintrat, wurde gleich nach dem Zusatze des Ketons auf dem Wasserbade etwa 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt und darauf die Reaktionsflüssigkeit die Nacht über sich selbst überlassen. Durch die Flüssigkeit wurde Wasserdampf geleitet, wobei ein Öl überging, das nicht weiter untersucht wurde. Der Kolbenrückstand von der Wasserdampfdestillation wurde angesäuert und ausgeäthert; eine geringe Menge Öl blieb nach dem Verdunsten des Äthers zurück, das in der Hauptsache aus hochsiedenden Anteilen bestand. Die Vakuumdestillation lieferte 2 Fraktionen:

Vorlauf 50—110°_{9 mm}, Hauptfraktion 110—150°_{8 mm}.

Die Hauptfraktion wurde nochmal bei 8 mm D destilliert:

Vorlauf 100—120°, Hauptfraktion 120—125°.

Die so gereinigte Fraktion vom Sdp. 120—125_{8 mm} (= 0,8 g) stellte ein dickflüssiges, farb- und geruchloses Öl dar, das auch in einer Kältemischung nicht erstarrte. Die Vorläufe rochen mehr oder minder nach Amylalkohol und auch terpenartig. Die physikalischen Daten der Hauptfraktion (Sdp. 120—125_{8 mm}) waren: $d_{19} = 0,93424$, $n_{D,19,4} = 1,48150$, Mol.-Refr. = 68,29, ber. für $C_{15}H_{28}O = 68,99$ (+ Inkrement für den Vierring). Das dickflüssige Öl setzte allmählich einen hellen Tropfen ab, der kry-

¹⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 42, 299 (1920).

²⁾ Ann. Chem. 439, 20 (1924).

stallinisch erstarrte. Der feste Anteil wurde so weit als möglich von dem flüssigen getrennt. Die Mikroanalyse der beiden Anteile gab folgende Werte (ausgeführt von Herrn Herrler, Physiolog. chemisches Institut d. Univ. Leipzig):

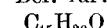
I. Analyse des festen Anteiles

3,875 mg Subst.: 11,70 mg CO₂ und 4,230 mg H₂O.

II. Analyse des flüssigen Anteiles

3,896, 4,310 mg Subst.: 11,380, 12,610 mg CO₂, 4,300, 4,800 mg H₂O.

Ber. für:



C 80,35%

H 12,50%

Gefunden:



78,57%

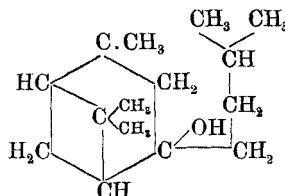
12,21%

79,66%

12,35%

12,46%

Die Analysen des flüssigen Anteiles (II) stimmen verhältnismäßig gut auf eine Verbindung C₁₅H₂₈O, deren Strukturformel nach dem Gange der Synthese folgende sein muß:



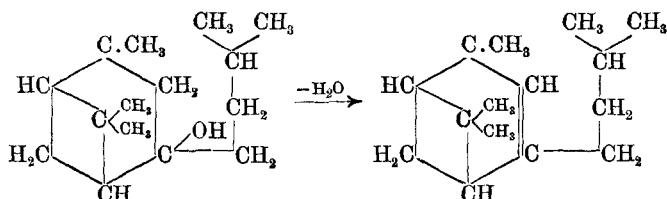
Der Versuch, aus diesem tertiären Alkohol Wasser abzuspalten, wurde in folgender Weise ausgeführt. Der Rest des dicken Öles (II = 0,7 g) wurde in einem kleinen Rundkolben mit 3,5 g KHSO₄ langsam bis auf 175° im Ölbad erhitzt; als sich weißliche Dämpfe entwickelten, wurde der Versuch abgebrochen. Das Reaktionsprodukt, das einen brenzlichen, stechenden Geruch zeigt, wurde mit Wasserdampf übergetrieben, es ging ein hellgelbliches Öl über, das einige wenige weiße Partikelchen enthielt. Nach Abtrennung des Öles im Scheidetrichter wurde es in Äther aufgenommen und nach dem Verdunsten des Äthers im Vakuum destilliert. Es ging bei etwa 135°_{17 mm} als schwachgelbliches Öl über, das fast ohne Geruch war.

3,955 mg Subst.: 12,360 mg CO₂, 4,190 mg H₂O.

C₁₅H₂₆ Ber. C 87,29 H 12,71 Gef. C 85,23 H 11,85

Wenngleich die Analyse nicht gut auf den zu erwartenden Kohlenwasserstoff C₁₅H₂₆ stimmt, so zeigt sie doch, daß eine H₂O-Abspaltung aus dem tertiären Alkohol eingesetzt hat. Die

geringe Substanzmenge erlaubte nur noch folgenden Versuch. 0,15 g des so erhaltenen Kohlenwasserstoffes wurden aus einer Mikrobürette tropfenweise unter Eiskühlung mit einer Chloroformlösung versetzt, die in 10 ccm 0,12 g Brom enthielt. Brom wurde sofort entfärbt, nach Zugabe von 10 ccm der Bromlösung (= 0,12 g Br) blieb die Farbe 5—10 Minuten lang bestehen, ohne daß HBr-Entwicklung eintrat. Bei weiterer Bromzugabe zu dem eisgekühlten Reaktionsgemische blieb die Farbe lange Zeit bestehen. Daraus ist zu entnehmen, daß der durch Abspaltung von Wasser aus dem tertiären Alkohol entstandene Kohlenwasserstoff $C_{15}H_{26}$ eine Doppelbindung besitzt. Die Wasserabspaltung dürfte vermutungsweise in der folgenden Weise vor sich gegangen sein:



Die synthetischen Versuche werden fortgesetzt.

II.

A. Beitrag zur Kenntnis des chemischen Verhaltens des Isocaryophyllenalkohols¹⁾

Aus früheren Versuchen war mir die Beständigkeit des des Isocaryophyllenalkohols $C_{15}H_{25}OH$ gegen starke Oxydationsmittel bekannt. Folgender orientierender Versuch soll dies zeigen: 1 g des Alkohols vom Schmp. 90—92° wurde in einer Bombenröhre unter starker Kühlung mit 10 ccm rauchender Salpetersäure versetzt. Als bei langsamem Erhitzen auf 100° keine merkbare Reaktion eintrat, wurde die Bombenröhre zugeschmolzen und diese dann 3 Stunden auf etwa 60°, darauf 2 Stunden auf 90—100° und schließlich 4 Stunden auf 100° erhitzt. Beim Öffnen der Bombe zeigte sich ziemlicher Druck. Die Säurelösung wurde eingedampft, mehrmals mit rauchender

¹⁾ Nach dem Bertramschen Verfahren mittels Schwefelsäure und Eisessig dargestellt, Schmp. 95—96°.

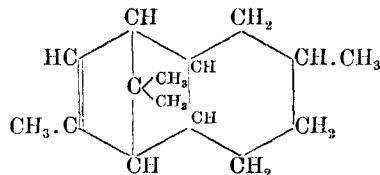
Salpetersäure bei 100° behandelt, die dann durch öfteres Eindampfen mit Wasser entfernt wurde. Mit Sodalösung wurde der Rückstand alkalisch gemacht, wobei bis auf 0,05° sich alles in Wasser löste. Die filtrierte Lösung wurde zur Trockne eingedampft und in 50% Sprit gelöst, vom Ungelösten abfiltriert und das Filtrat eingedunstet. Die wäßrige Lösung, die gegen Lackmus schwach alkalisch reagierte, gab weder mit BaCl₂ noch mit ZnSO₄ noch Uranylacetat Niederschläge, dagegen mit Pb-acetat eine kräftige gelbe Fällung, die getrocknet 1,1 g betrug und mikrokristallinische Struktur zeigte. Auf weitere Untersuchung wurde vorläufig verzichtet.

Auch gegen Erhitzen mit Braunstein und verdünnter Schwefelsäure erwies sich Isocaryophyllenalkohol ähnlich beständig wie Cedren, das 1927 von P. Hille und mir durch Braunstein und 50% Schwefelsäure zu o-Phthalsäure oxydiert wurde¹⁾.

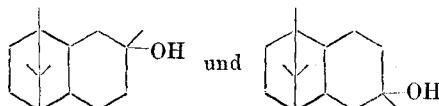
Bromierung des Isocaryophyllenalkohols

1. Versuch. 4,4 g Isocaryophyllenalkohol vom Schmp. 92 bis 94° wurden in Eisessiglösung mit 6,4 g Brom, ebenfalls in Eisessig gelöst, unter Zusatz eines Körnchens Jod in einem Eikolben mit eingeschliffenem Steigrohr zum Sieden erhitzt. Da eine HBr-Entwicklung nicht einsetzte, wurde noch etwas Jod als Katalysator hinzugegeben und wieder zum Sieden erhitzt, worauf nach einiger Zeit sich Bromwasserstoff entwickelte.

¹⁾ Dies. Journ. 117, 298 (1927). Auf Grund dieser Versuche stellte ich folgende Formel für Cedren auf:



W. Treibs veröffentlichte 1935 (Ber. 68, 1041) die Ergebnisse seiner Oxydationsversuche beim Cedren, ohne unsere Arbeit mit einem einzigen Worte zu erwähnen. Er stellte für das Cedrol, den tertiären Alkohol des Cedrens, folgende in Frage kommenden Formeln auf:



Nach 3-stündigem Erhitzen der Reaktionsflüssigkeit wurden noch 3,2 g Brom, in Eisessig gelöst, zugegeben. Die Gesamtmenge an Brom betrug danach 9,6 g, entsprechend 6 Atomen Brom. Nach 3-stündigem Sieden der Flüssigkeit war eine merkliche Entwicklung von HBr nicht mehr zu beobachten. Das erkaltete Reaktionsprodukt wurde in viel Wasser gegossen und mit Soda alkalisiert. Der sich abscheidende halbfeste braune Klumpen wurde mit Wasser gewaschen, in Äther gelöst und die Ätherlösung nach dem Trocknen derselben verdunstet. Die braune Krystallmasse betrug nach dem Auswaschen mit kaltem Alkohol und Trocknen auf Ton 3,7 g. Durch öfteres Umkrystallisieren des Produktes aus Alkohol stieg der Schmelzpunkt auf 61°. Eine Mischprobe mit reinem Isocaryophyllenbromid vom Schmp. 61—62° gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Eine Brombestimmung nach Carius lieferte folgenden Wert.

$$0,0994 \text{ g Subst.} : 0,0655 \text{ g AgBr} = 0,02787 \text{ g Br} = 28,04\% \text{ Br.}$$

$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{Br}$ Ber. Br 28,07 Gef. Br 28,01

Mithin gab Isocaryophyllenalkohol mit überschüssigem Brom nur das einfach bromierte Isocaryophyllenbromid.

2. Versuch. Bei diesem (= b) und dem folgenden Versuche (= c) war die Anordnung die gleiche wie beim ersten, nur mit dem Unterschiede, daß in dem einen Falle (= b) die 50 Atomen entsprechende Menge Brom zugegeben wurde, in dem anderen Falle (= c) die 52 Atomen entsprechende. Die Versuche waren in 5 bzw. 6 Tagen beendet. Einzelheiten der Darstellung mögen übergegangen werden. Bei dem Versuch b wurden aus 4,4 g Isocaryophyllenalkohol vom Schmp. 92—94° 10,9 g hellbraun gefärbtes trocknes Bromprodukt erhalten, dessen Bromgehalt, nach Pringsheim bestimmt, 59,28% betrug. Eine Bromverbindung von der Zusammensetzung $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{Br}_4$ enthält 61,3% Br, von der Zusammensetzung $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{B}_3$ 54,17% Br. Danach scheint es sich um ein unreines Tribromprodukt oder ein nicht sehr beständiges Tetrabromprodukt zu handeln.

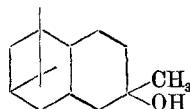
Bei dem Versuch c) wurden aus 4,4 g Isocaryophyllenalkohol 10 g eines bräunlichen Bromproduktes erhalten, beigemengt war noch etwas Monobromessigsäure, die sich beim Bromierungsprozesse aus Essigsäure gebildet hatte. Sie war trotz Auswaschen mit Wasser und ammoniakhaltigem Wasser

nicht vollständig zu entfernen. Brombestimmungen nach Pringsheim ergaben einen Bromgehalt von 58,25%, es lag also ein unreines Tetra- oder Tribromprodukt vor. Aus dieser Bromverbindung wurden durch Erhitzen derselben mit 50% Sodalösung auf 100° nur etwa 2 Atome Brom herausgelöst. Läßt man 20% alkoholische Kalilösung 4 Stunden lang in der Siedehitze auf die Bromverbindung einwirken, wurde ein Produkt mit einem Gehalt von 22,50% Br erhalten. Diese bromärmere Verbindung war durch ihre glatte Löslichkeit in verdünnter Natronlauge ausgezeichnet, aus der Natronlösung durch überschüssige Säure wieder fällbar. Amylalkoholische Kalilösung löste aus dem Tetra- bzw. Tribromprodukt fast das gesamte Brom in der Siedehitze heraus.

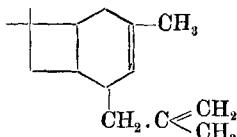
Die Tetra- oder Tribromverbindung war in Petroläther zum größeren Teil unlöslich, der unlösliche Anteil erstarrte nach Wochen zu warzenförmigen Krystallen, die in zäher Masse eingebettet waren. In der Annahme, daß das Bromprodukt aus zwei verschiedenen Bromverbindungen zusammengesetzt sein könnte, wurde es im Soxhletapparat mit leicht siedendem Petroläther erhitzt und dadurch in einen in Petroläther löslichen und unlöslichen Anteil zerlegt; alle beide besaßen einen Bromgehalt von 55,80%. Untersuchungen über die Abspaltung des gesamten Broms stehen noch aus.

Bei der großen Beständigkeit des Isocaryophylenalkohols gegen oxydierende Mittel ist anzunehmen, daß das Kohlenstoffgehalt, welches dem Isocaryophylenalkohol, Isocaryophyllen-chlorid usw. zugrunde liegt, ein festgefügtes sein muß. Das Verhalten des Alkohols erinnert an das des Cedrens gegen Braunstein aus 50% Schwefelsäure in der Siedehitze. Bekanntlich wird der optisch inaktive Isocaryophylenalkohol vom Schmp. 95—96° aus Caryophylen durch Erhitzung mit Schwefelsäure-Eisessig gewonnen. Die verdünnte Schwefelsäure wird es sein, die das bicyclische System entscheidend beeinflußt, nicht aber in dem Sinne, wie Henderson, Mc Crone und Robertson¹⁾ annehmen, daß dem β -Caryophylenalkohol (durch Einwirkung eines Gemisches von Äther-Schwefelsäure auf Caryophylen gewonnen) die folgende Strukturformel zukommen soll:

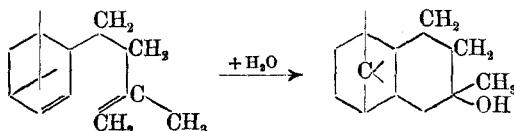
¹⁾ Journ. chem. Soc., London 1929, S. 1368.



Ebenso dürfte die 1935 von Ruzicka¹⁾ für Caryophyllen aufgestellte Formel



den Übergang des bicyclischen Kohlenwasserstoffes in ein tricyclisches System nur gezwungen erklären. Der Ringschluß würde sich nach der von mir aufgestellten γ -Caryophyllenformel zwangloser gestalten:



B. Über Schmelzpunkterscheinungen in der Caryophyllenreihe

Wenn man Isocaryophyllenchlorid (Schmp. 63°) mit Isocaryophyllenbromid (Schmp. 61—62°) mischt und den Schmelzpunkt dieses Gemisches bestimmt, so erreicht die Substanz bei 58° etwas, um dann glatt bei 60° zu schmelzen. Verfährt man in der gleichen Weise mit α -Caryophyllennitrosochlorid (Schmp. 144—145°) und α -Bromcaryophyllennitrosochlorid (Schmp. 146°), so zeigt das Gemisch einen Schmelzpunkt von 143,5°²⁾. Es sind bis jetzt in der chemischen Literatur nur sehr wenige Fälle bekannt geworden, bei denen man eine so geringfügige Schmelzpunktserniedrigung bei Gemischen chemisch verschiedener, aber gleich schmelzender Körper kry stalliner Struktur beobachtet hat.

Für die bereitwillige Unterstützung vorliegender Arbeit habe ich der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft meinen besten Dank auszusprechen.

¹⁾ Journ. Soc. chem. Ind. **54**, 509 (1935).

²⁾ Dies. Journ. **90**, 333 (1914).