

Addukte von
Caryophyllen
an Maleinsäure-anhydrid, Acetylendicarbon-
ester und Azodicarbonester

VON DER
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN
HOCHSCHULE IN ZÜRICH

ZUR ERLANGUNG
DER WÜRDE EINES DOKTORS DER
TECHNISCHEN WISSENSCHAFTEN

GENEHMIGTE
PROMOTIONSARBEIT

vorgelegt von
LINCOLN H. WERNER
dipl. ing. chem.
aus Morristown N. J. (U. S. A)

Referent: Herr Prof. Dr. L. Ruzicka
Korreferent: Herr Prof. Dr. Pl. A. Plattner

Zürich 1945

BUCHDRUCKEREI WOLLISHOFEN G. SCHÜRCH

Leer - Vide - Empty

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. L. Ruzicka, möchte ich auch an dieser Stelle herzlich danken für die stete Förderung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Pl. A. Plattner, der mit großem Interesse diese Arbeit leitete, möchte ich für seine Bemühungen ebenfalls bestens danken.

Leer - Vide - Empty

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Theoretischer Teil	7
A. Zusammensetzung des Caryophyllen-Gemisches	7
B. Die Konstitution des Caryophyllens	8
C. Das Anlagerungsprodukt von Maleinsäure-anhydrid an Caryophyllen	11
D. Addukt aus Acetylendicarbonsäure-dimethylester und Caryophyllen	24
E. Addukt aus Caryophyllen und Azodicarbonsäure-ester	29
F. Abbau des Caryophyllen-Maleinsäure-anhydrid Addukts	31
G. Ueber die Konstitution der homologen Caryophyllensäuren	35
H. Zusammenfassung	42
Experimenteller Teil	47
A. Das Caryophyllen-Maleinsäure-anhydrid-Addukt	47
B. Caryophyllen-Acetylendicarbonsäure-ester-Addukt	52
C. Caryophyllen-Azodicarbonsäure-ester-Addukt	55
D. Oxydativer Abbau des Caryophyllen-Maleinsäure-anhydrid-Addukts	58
E. Verseifungen der Dimethylester der homologen Caryophyllensäuren	67

Leer - Vide - Empty

THEORETISCHER TEIL.

Caryophyllen ist ein Sesquiterpen, das besonders aus den Blüten und Stielen der Gewürznelken gewonnen wird. Es läßt sich jedoch auch aus den Hopfenblüten und anderen ätherischen Ölen erhalten und ist nebst dem Cadinen das in der Natur am weitesten verbreitete Sesquiterpen. Schon 1834 gelang es Ettling¹⁾, Caryophyllen aus Nelkenblütenöl in reiner Form zu isolieren und die richtige Bruttoformel $(C_5H_8)_x$ aufzustellen, die später zu $C_{15}H_{24}$ präzisiert wurde.

A. Zusammensetzung des Caryophyllen-Gemisches.

Eingehendere Untersuchungen von Kremers und Schreiner²⁾, Wallach und Walker³⁾, sowie Deussen⁴⁾ zeigten, daß das Caryophyllen nicht einheitlich ist, sondern ein Gemisch von mehreren Isomeren darstellt. Es wurden daraus verschiedene kristallisierte Verbindungen isoliert, die den einzelnen Isomeren zugeschrieben werden. Auf Grund dieser Resultate wird das Caryophyllen als Gemisch von drei verschiedenen Isomeren α -, β - und γ -Caryophyllen angesehen, wie kurz dargelegt sei. Es wird zu diesem Zwecke die Nomenklatur von Deussen⁵⁾ verwendet. Es wurden isoliert:

1. Ein Nitrosochlorid, Smp. 177°, und ein Nitrosat, Smp. 162°. Beide sind optisch inaktiv. Die Ausbeute an diesen Verbindungen ist am größten aus denjenigen Fraktionen des Rohcaryophyllens, die die geringste Drehung aufweisen. Ihre Darstellung geschieht unter Bedingungen, die eine Racemisierung unwahrscheinlich machen. Deussen führt deshalb diese Derivate auf ein optisch inaktives, als α -Caryophyllen bezeichnetes

Isomeres zurück. Dieses ist nur in geringer Menge im Nelkenblütenöl, mehr im Stielöl und am reinsten im Hopfenblütenöl enthalten.

2. Man erhält ferner ein blaues, stark optisch aktives Nitrosit, Smp. 115° , $[\alpha]_D = +1661^{\circ}$ sowie ein Dihydrochlorid, Smp. 69° , $[\alpha]_D = +56^{\circ}$, welche Deussen auf einen linksdrehenden Kohlenwasserstoff (α_D^{1dm} vermutlich = -8 bis -9°) zurückführt, der als β -Caryophyllen bezeichnet wird.

3. Um die optischen Daten verschiedener Fraktionen von Nelkenölen zu erklären, nimmt Deussen noch die Anwesenheit eines dritten, stark linksdrehenden Kohlenwasserstoffs, des γ -Caryophyllens an.

Die Tatsache, daß das Caryophyllen ein Gemisch von verschiedenen Isomeren ist, die sich weder durch Destillation noch über feste Derivate, aus denen man den ursprünglichen Kohlenwasserstoff regenerieren kann, trennen lassen, erschwert die Deutung der Abbauresultate erheblich, sodaß es nicht weiter erstaunlich ist, daß trotz einer großen Anzahl von Untersuchungen die Konstitution des Caryophyllens auch heute noch nicht mit Sicherheit angegeben werden kann.

B. Die Konstitution des Caryophyllens.

Caryophyllen läßt sich, ähnlich wie Cedren und weitere andere Sesquiterpene, nicht durch Dehydrierung in einen aromatischen Grundkörper oder in ein Azulen überführen. Zur Konstitutionsaufklärung ist man daher auf den stufenweisen Abbau des Kohlenwasserstoffs und die Untersuchung seiner physikalischen Konstanten angewiesen.

Für die eingehenderen Untersuchungen wurde meistens das Caryophyllen aus den Stielen oder Blüten der Gewürznelken verwendet.

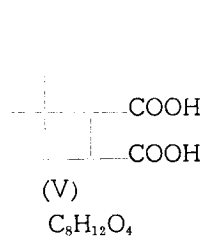
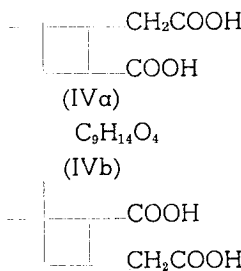
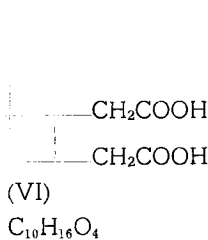
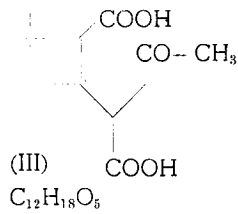
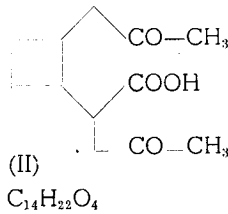
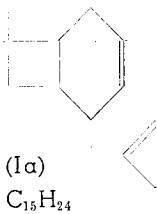
Der erste gründliche Versuch zum Abbau des Caryophyllens stammt von Semmler und Mayer⁶⁾. Eine genauere Untersuchung der beim Ozon-Abbau erhaltenen Produkte

wurde später von Ruzicka und Mitarbeiter⁷⁾) durchgeführt. Auf Grund der erzielten Resultate schlugen sie für β -Caryophyllen die Formel (Ia)⁹⁾ vor. Die Abbauresultate könnten dann wie folgt formuliert werden:

Ruzicka und Mitarbeiter erhielten an sauren Anteilen hauptsächlich eine Diketocarbonsäure (II) $C_{14}H_{22}O_4$ und in geringerer Menge eine Ketocarbonsäure $C_{11}H_{18}O_3$. An neutralen Anteilen entstanden ein Diketon $C_{13}H_{22}O_2$, das zur Caryophyllensäure (IVa) oder (IVb) abgebaut wurde und ein Monoketon $C_{10}H_{18}O$.

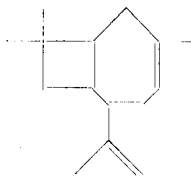
Die Diketocarbonsäure (II) konnte nach der Cyclisierung weiter abgebaut werden zu einer Ketodicarbonsäure $C_{12}H_{18}O_5$ (III). Bei der Oxydation mit Salpetersäure liefert die Diketocarbonsäure (II) zwei homologe Dicarbonsäuren, die Caryophyllensäure (IVa) oder (IVb) $C_9H_{14}O_4$ und die Norcaryophyllensäure (V) $C_8H_{12}O_4$.

Die Ketocarbonsäure $C_{11}H_{18}O_3$ läßt sich mit Bromlauge nach Ruzicka und Mitarbeiter⁷⁾ zu einer Dicarbonsäure $C_{10}H_{16}O_4$, der Homocaryophyllensäure abbauen, der wahrscheinlich Formel (VI) zukommt.

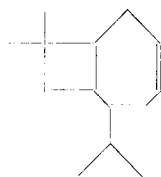


Später stellte Rydon¹⁰⁾ ohne besondere experimentelle Grundlage die Formel (Ib) für β -Caryophyllen auf. Weder die Formel (Ia) noch (Ib) ist imstande, die Bildung der Ketocarbonsäure $C_{11}H_{18}O_3$, des Diketons $C_{13}H_{22}O_2$ noch des Ketons $C_{10}H_{16}O$ zu erklären, während die Entstehung der Diketocarbonsäure (II), der Ketodicarbonsäure (III), der Caryophyllensäure (IV), der Norcaryophyllensäure (V) und der Homocaryophyllensäure (VI) ausgehend von den Formeln (Ia) und (Ib) gut erklärt werden kann. Eine weitere Reaktion des Caryophyllens, die Bildung des tricyclischen Clovens bei energischer Behandlung mit starken Säuren läßt sich ebenfalls nicht ohne Umlagerung oder Wanderung einer Doppelbindung erklären.

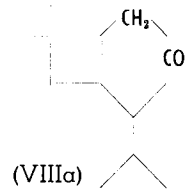
Ruzicka und Mitarbeiter¹¹⁾ einerseits und Ramage und Simonsen¹²⁾ andererseits versuchten durch Abbau die Frage zu entscheiden, ob das Caryophyllen einen Sechs- oder Siebenring besitzt. Die Ersteren gingen aus von Dihydrocaryophyllen (VII), das sie durch Aufoxydation, Cyclisierung zum Keton, erneute Aufoxydation und Cyclisierung zu einem Keton $C_{12}H_{20}O$ abbauen konnten. Diesem könnte die Formel (VIIIa) oder (VIIIb) zukommen, woraus für Dihydrocaryophyllen die Formel (VII) folgen würde. Es wäre demnach möglich, daß ein Bestandteil des Caryophyllengemisches einen Siebenring besitzt und am besten nach (Ib) formuliert wird.



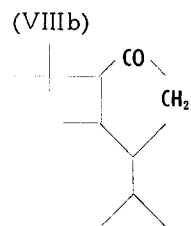
(Ib)
 $C_{15}H_{24}$



(VII)
 $C_{15}H_{26}$



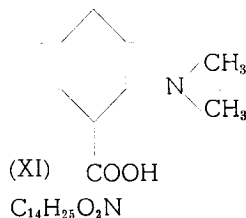
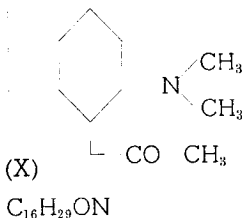
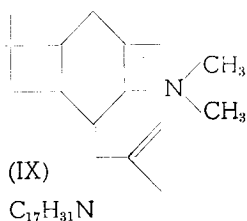
(VIIIa)
 $C_{12}H_{20}O$



(VIIIb)

Ramage und Simonsen bauten das Dimethylamino-dihydro- β -Caryophyllen (IX), das sie aus dem β -Caryophyllen-nitrosit durch Reduktion mit Natrium und Alkohol und anschließender Methylierung erhielten, mit Kaliumpermanganat ab. Dabei entstanden ein Keton (X) $C_{16}H_{29}ON$ sowie eine um zwei Kohlenstoffatome ärmere Säure (XI) $C_{14}H_{25}O_2N$, die in Form ihres Methylester $C_{15}H_{27}O_2N$ gefaßt wurde. Diese Ergebnisse schließen die Formel (Ib) für Caryophyllen von Rydon aus und stehen in Einklang mit der Formel (Ia) von Ruzicka.

Es ist dabei zu beachten, daß Ruzicka mit einem natürlichen Caryophyllengemisch, Ramage und Simonsen dagegen mit dem β -Caryophyllen-nitrosit als Ausgangsmaterial arbeiteten. Vielleicht lassen sich dadurch die widersprechenden Ergebnisse erklären.



C. Das Anlagerungsprodukt von Maleinsäure-anhydrid an Caryophyllen.

Erhitzt man Caryophyllen mit Maleinsäure-anhydrid in siedendem Benzol, so tritt Umsetzung unter Bildung eines Anlagerungsprodukts ein.

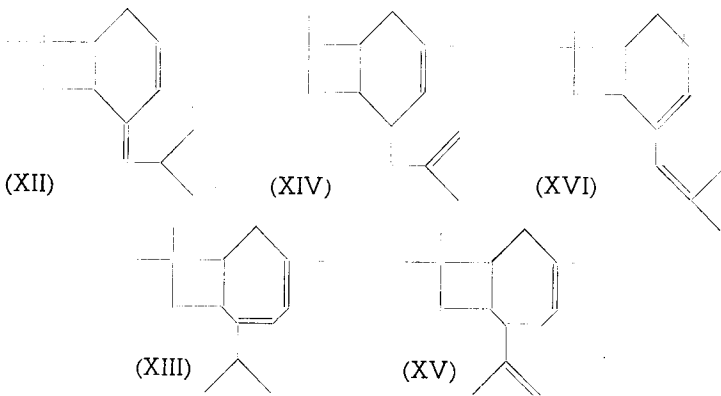
Ruzicka und Zimmermann¹³⁾ stellten fest, daß etwa 70 % des Caryophyllens ein Anlagerungsprodukt gaben. Eine etwa 50 % des Kohlenwasserstoffs entsprechende Menge reagierte dabei unter Bildung eines einheitlichen, kristallisierten Anlagerungsprodukts $C_{19}H_{26}O_3$ vom Smp. 98° , der Rest war amorph.

Die übrigen 30% konnten auch durch wiederholtes Umsetzen mit Maleinsäure-anhydrid nicht zur Reaktion gebracht werden. Das Anlagerungsprodukt wurde von ihnen als gesättigt beschrieben und die Vermutung ausgesprochen, daß es sich um eine neue Art von Anlagerung von Maleinsäure-anhydrid an doppelt ungesättigte Verbindungen handeln könnte. Spätere Untersuchungen von Ruzicka, Plattner und Balla¹⁴⁾ zeigten jedoch, daß das Anlagerungsprodukt zwei Doppelbindungen besitzt.

Die Formulierung des Anlagerungsprodukts stößt auf einige Schwierigkeiten, da keine Anzeichen dafür vorliegen, daß im Caryophyllen ein größerer Anteil an Sesquiterpenen mit konjugierter Doppelbindung anwesend ist.

Ein von Balla¹⁵⁾ aufgenommenes U.V.-Absorptionsspektrum des Caryophyllens zeigte kein Absorptionsmaximum. Der von ihm festgestellte hohe Extinktionskoeffizient $\log \varepsilon = 3,8$ bei $220 \text{ m}\mu$, schließt jedoch nicht aus, daß möglicherweise gewisse Mengen eines Kohlenwasserstoffs vorhanden sind, der konjugierte Doppelbindungen in einer aliphatischen Seitenkette besitzen würde.

Rydon¹⁶⁾ nimmt für das Addukt normale Addition an die Diene (XII) oder (XIII) an, die durch Wanderung einer Doppelbindung aus den entsprechenden Isomeren (XIV) bzw. (XV) entstehen könnten.

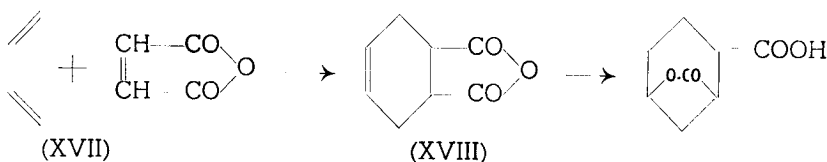


An Formel (XII), die eine ähnliche Gruppierung wie β -Phellandren besitzt, ist eine normale Dienaddition nicht zu erwarten, da das Addukt der Regel von Bredt widersprechen würde, nach der bei Brückenverbindungen Doppelbindungen nicht von Brückenköpfen ausgehen können. Rydon sieht darin eine Stütze für die von ihm vorgeschlagene Formel (XV) für Caryophyllen. Es sind jedoch noch andere Isomere denkbar, die durch Wanderung von Doppelbindungen aus den Kohlenwasserstoffen (XIV) und (XV) entstehen könnten, z.B. das Dien (XVI). Diese Formel würde ebenfalls die Bildung eines normalen Addukts erklären. Man kann daher nicht behaupten, daß durch die Anlagerungsreaktion die Formel (XIV) für Caryophyllen an Wahrscheinlichkeit verliert.

Die Anlagerung von Maleinsäure-anhydrid an eines der Diene (XII), (XIII) oder (XVI) nach dem normalen Schema der Dienanlagerung würde zu einem tricyclischen Addukt mit einer Doppelbindung führen. Dem ist entgegen zu halten, daß das Caryophyllen-Maleinsäure-anhydrid Addukt auf Grund seiner chemischen und physikalischen Eigenschaften als das Anhydrid einer bicyclischen, zweifach ungesättigten Dicarbonsäure zu betrachten ist.

Zur Erklärung dieser Tatsache kommen drei Möglichkeiten in Betracht: a) Entstehung des Anlagerungsproduktes aus einem monocyclischen Kohlenwasserstoff mit drei Doppelbindungen in normaler Dienanlagerung, b) Bildung aus einem bicyclischen Kohlenwasserstoff mit zwei Doppelbindungen unter Ringsprengung, c) das Anlagerungsprodukt entsteht nach dem Prinzip der substituierenden Addition unter Wasserstoff-Verschiebung.

Zu a). Das Schema a) wäre die normale und bekannte Dienanlagerung nach Diels und Alder¹⁷⁾, welche Verbindungen mit konjugierten Doppelbindungen mit geeigneten Olefin- oder Acetylen-Verbindungen, sogenannten Philodienen eingehen. Eine solche Reaktion für das Addukt von Butadien und Maleinsäure-anhydrid wird durch die Formeln (XVII) und (XVIII) versinnbildlicht.

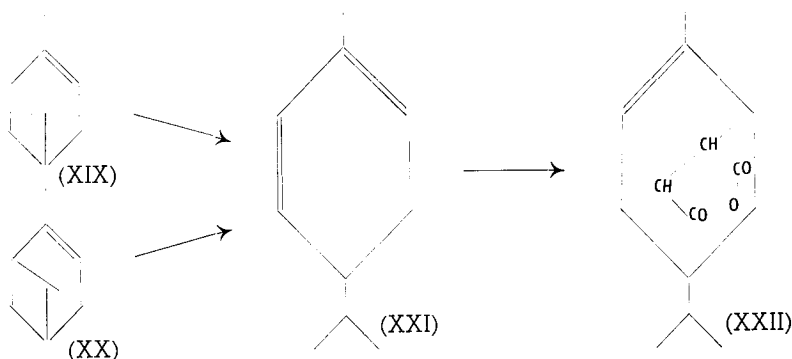


Die Reaktion tritt meistens sehr leicht ein. Es genügt oft, die Komponenten in organischen Lösungsmitteln zusammen zu bringen, sodaß die Vereinigung mit fast quantitativer Ausbeute eintritt. Diese Bildungsleichtigkeit ist ein Merkmal für die normale Addition in 1,4-Stellung.

Die nach diesem Schema entstandenen Addukte können bei der Behandlung mit Säuren unter Einbezug der γ, δ -ständigen Doppelbindung Lactone bilden. Als partiell hydrierte Phtalsäure-Derivate können die normalen Addukte ferner in trans-Säuren umgelagert werden.

Nach den in dieser Arbeit gemachten Erfahrungen reagierte bei Verwendung eines großen Überschusses an Maleinsäure-anhydrid etwa 90% des verwendeten Caryophyllens unter Bildung eines Additionsprodukts. Dies dürfte die Annahme ausschließen, daß das Additionsprodukt aus einem monocyclischen, dreifach ungesättigten Bestandteil des Caryophyllens entsteht, da die chemischen und physikalischen Eigenschaften des Caryophyllens dagegen sprechen, daß so große Mengen eines monocyclischen, dreifach ungesättigten Kohlenwasserstoffes darin enthalten sein können. Die Tatsache, daß das Caryophyllen-Maleinsäure-anhydrid Addukt nach Ruzicka, Plattner und Balla¹⁴⁾ ein Lakton bildet und die Tetrahydro-Adduktdicarbonsäure sich nach Hüchel-Goth¹⁸⁾ in eine isomere Dicarbonsäure umlagern läßt — Reaktionen, die an sich typisch sind für Addukte, die in normaler Dienanlagerung entstanden sind —, darf nicht als Beweis für die normale Dienanlagerung betrachtet werden. Addukte, die durch Wasserstoff-Verschiebung entstehen, können ebenfalls Lactone bilden und, wenigstens theoretisch, im Falle von Addukten von optisch aktiven Verbindungen in isomere Säuren umgelagert werden, wie unter c) ausgeführt ist.

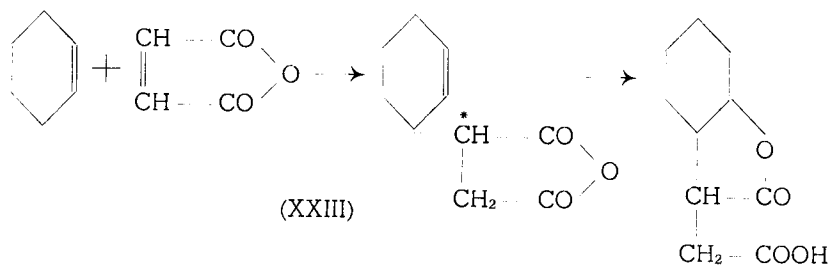
Zu b). Wahrscheinlich entsteht das Addukt auch nicht unter Ringsprengung. Wohl gelang es Hultsch¹⁹⁾ aus Δ^3 -Caren (XIX) und α -Pinen (XX) das Maleinsäure-anhydrid Addukt (XXII) des α -Phellandrens (XXI) zu erhalten; dieses entsteht jedoch nur in geringer Menge.



Als Hauptprodukt wurden einfach ungesättigte Addukte erhalten, die höchstwahrscheinlich durch Anlagerung unter Wasserstoff-Verschiebung entstanden waren. Verwendet man statt Maleinsäure-anhydrid Maleinsäure, so verläuft die Anlagerung allerdings glatt unter Ringsprengung. Käme eine Bildungsweise unter Ringsprengung für das Caryophyllen-Maleinsäure-anhydrid Addukt in Frage, so wäre wohl in erster Linie eine Sprengung des Vierrings anzunehmen; es könnten aber beim oxydativen Abbau des kristallisierten Caryophyllen-Adduktes Produkte gefaßt werden, bei denen der Vierring noch erhalten ist. Dies schließt natürlich nicht aus, daß der Sechszw. Siebenring bei der Reaktion gesprengt wird.

Zu c). Es bleibt so als dritte und wahrscheinlichste Möglichkeit die Annahme, daß das Caryophyllen-Maleinsäure-anhydrid Addukt durch Anlagerung unter Wasserstoff-Verschiebung entsteht. Nach neueren Untersuchungen von Alder, Pascher und Schmitz²⁰⁾ kann sich Maleinsäure-anhydrid auch an einfach ungesättigte Verbindungen oder an solche mit isolierten Doppelbindungen anlagern.

Beim längeren Erhitzen der Komponenten auf 180 – 250° tritt dabei Addition des Maleinsäure-anhydrids in Allyl-Stellung unter Wasserstoff-Verschiebung ein, vgl. Formel (XXIII). Neben dem einfachen Anlagerungsprodukt, das die Komponenten im Mol-Verhältnis 1:1 enthält, entstehen Mischpolymerisate noch unbekannter Konstitution.



So reagiert Cyclohexen mit Maleinsäure-anhydrid unter Bildung des Anhydrids der Δ^2 -Cyclohexenyl-1-bernsteinsäure (XXIII). Diese Säure läßt sich nun ebenfalls leicht in ein Lakton überführen, was für alle nach diesem Schema entstandenen Addukte gültig ist. Die Bildung einer Laktonsäure kann daher nicht als Kriterium für die normale Addition in 1,4-Stellung an Diene betrachtet werden. Als substituierte Bernsteinsäuren sind dagegen die unter Wasserstoff-Verschiebung entstandenen Addukte einer Umlagerung in Säuren mit trans-Konfiguration nicht zugänglich. Es ist jedoch zu beachten, daß das mit * bezeichnete Kohlenstoffatom beim Addukt (XXIII) Umlagerungen eingehen kann, die bei optisch aktiven Stoffen zur Bildung von «partiellen» Racematen oder Diastereomeren führen kann. Es muß aber festgestellt werden, daß es Hultzsch¹⁹⁾ bei der Untersuchung mehrerer, wahrscheinlich durch Wasserstoffverschiebung entstandener Addukte, so derjenigen des α -Pinens, des Limonens und des Terpinolens nicht gelang, durch Behandlung mit Natriumäthylat nach Hückel-Goth¹⁸⁾ isomere Säuren zu erhalten.

Von den anderen Philodienen zeigt nach Alder, Pascher und Schmitz²⁰⁾ Azodicarbonsäure-ester besonders große Neigung, sich unter Wasserstoff-Verschiebung an ungesättigte Verbindungen anzulagern. Acetylendicarbonsäure-ester zeigt

dagegen nach dem bis jetzt vorliegenden Versuchsmaterial wenig Neigung, in diesem Sinne zu reagieren.

Abschließend ist zu sagen, daß die vorangegangenen Überlegungen weder die normale Dien-Anlagerung nach Schema a noch die Anlagerung unter Wasserstoff-Verschiebung nach Schema c ausschließen. Die Bildung des Addukts nach Schema c ist jedoch wahrscheinlicher. Die zur Beurteilung wichtigen Tatsachen seien hier nochmals angeführt:

1) Die Anlagerung von Maleinsäure-anhydrid an Caryophyllen findet erst bei längerem Kochen in Benzollösung statt. Einerseits reagieren viele Diene mit Maleinsäure-anhydrid schon bei Zimmertemperatur nach Schema a, andererseits findet die Anlagerung nach Schema c meistens erst bei Temperaturen um 180° statt.

2) Sowohl die nach Schema a als auch die nach Schema c entstandenen Maleinsäure-anhydrid Addukte können Laktone bilden.

3) Die nach Schema a entstandenen Addukte können als partiell hydrierte Phtalsäuren in trans-Säuren umgelagert werden. Die nach Schema c entstandenen Addukte können Umlagerungen eingehen, die bei optisch aktiven Verbindungen zur Bildung von Racematen oder Diastereomeren führen können. Es ist also auch hier möglich zu isomeren Säuren zu gelangen.

4) Ein von dem Caryophyllen-Acetylendicarbonsäure Addukt aufgenommenes U.V.-Absorptionsspektrum zeigt bis 230 m μ kein Absorptionsmaximum (s. S. 27). Dies macht es wahrscheinlich, daß die zwischen den beiden Carboxylgruppen liegende Doppelbindung sich in einer Seitenkette befindet und daß somit das Addukt nach Schema c entstanden sein dürfte, womit auch die Anwesenheit von zwei Doppelbindungen im Addukt zwanglos erklärt wäre.

Anlagerungsversuche.

Im Folgenden ist eine eingehendere Beschreibung der Bedingungen gegeben, unter denen sich Maleinsäure-anhydrid

an Caryophyllen anlagert. Man hoffte durch eine genauere Untersuchung einen Einblick in den Reaktionsmechanismus und in die Isomerieverhältnisse des Caryophyllens zu gewinnen.

Zur Verfügung standen drei Caryophyllene verschiedener Herkunft. Caryophyllen A war ein von der Firma Givaudan & Cie., Vernier-Genève, Caryophyllen B ein von der Firma Firmenich & Cie., Genève, zur Verfügung gestelltes Präparat. Caryophyllen C wurde aus einem Ätherextrakt von Gewürznelken durch Wasserdampfdestillation, Waschen mit Kalilauge und Destillation im Vakuum gewonnen. Es entspricht wohl am ehesten dem natürlichen Caryophyllengemisch. Die physikalischen Konstanten der verschiedenen Präparate sind in Tabelle I zusammengestellt.

Tabelle I

Physikalische Konstanten der verwendeten Caryophyllene.

Provenienz	Sdp. 10 mm	d_4^{20}	n_D^{20}	M_D ber. 66,14	$\alpha_D^{1\text{ dm}}$
A Givaudan	119–120°	0,9002	1,4985	66,50	–7,40°
B Firmenich	120–122°	0,9022	1,4985	66,35	–8,29°
C Nelkenextr.	120–122°	0,8996	1,4985	66,55	–8,60°

Die Anlagerungsreaktion wurde nach dem von Ruzicka, Plattner und Ball¹⁴⁾ angegebenen Verfahren ausgeführt. Die beiden Komponenten, Caryophyllen und Maleinsäure-anhydrid wurden zusammen in siedendem Benzol erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand im Vakuum fraktioniert.

Man erhält dabei zuerst zwei tiefsiedende Fraktionen: Sdp. unter 72° (1 mm), das nicht umgesetzte Maleinsäure-anhydrid und das Caryophyllen, und als dritte Fraktion bei etwa 170° (1 mm) das Anlagerungsprodukt. Die polymeren Reaktionsprodukte bleiben im Rückstand.

Die Reaktionsbedingungen wurden nun systematisch variiert und die Ausbeute an den verschiedenen Fraktionen bestimmt. Zuerst wurde die Abhängigkeit des Reaktionsverlaufs von der Umsetzungsdauer untersucht. Es wurden dabei auf 200 g Caryophyllen 120 g Maleinsäure-anhydrid verwendet. Es zeigte sich dabei, daß die Ausbeute an Anlagerungsprodukt sowie an nicht destillierbaren Polymeren mit der Umsetzungsdauer zunimmt. Es konnten so 34–70 % des angewendeten Caryophyllens zur Reaktion gebracht werden (Tabelle II). Für die Versuche 1–3 wurde das in größerer Menge zur Verfügung stehende Caryophyllen A (Tabelle I, S. 18) verwendet.

Tabelle II

Einfluß der Erhitzungsdauer auf die Ausbeute an Caryophyllen-Maleinsäureanhydrid Addukt.

Versuch 1

Umsetzungsdauer	Aus 200 g Caryophyllen			Konstanten d. regen. Präparate		
	Anlager. Produkt	Poly-mere	nicht reag. Anteile	$\alpha_D^{1 \text{ dm}}$	n_D^{20}	d_4^{20}
a) 24 Std.	85,5	16	132	-6,98°	1,4985	0,8998
b) 48 Std.	107,0	33	98	-4,85	—	—
c) 96 Std.	157,0	45	60,8	-3,60	—	—

Anschließend wurde der Einfluß der bei der Reaktion verwendeten Menge Maleinsäure-anhydrid untersucht. Versuch 2, Tabelle III. Es wurden dabei 40 g Caryophyllen mit steigenden Mengen Maleinsäure-anhydrid umgesetzt: Erhitzungsdauer 24 Stunden. Es zeigte sich, daß bei Verwendung eines großen Überschusses an Maleinsäureanhydrid über 90 % des eingesetzten Caryophyllens reagiert. Es steigt dabei sowohl die Ausbeute an Anlagerungsprodukt wie an polymeren Reaktionsprodukten.

Tabelle III

Einfluß der verwendeten Menge Maleinsäure-anhydrid auf die Ausbeute an Caryophyllen-Maleinsäure-anhydrid Addukt.

Versuch 2

Malein- säure- anhydrid	Aus 40 g Caryophyllen			Konstanten d. regen. Präparate		
	Anlager. Produkt	Poly- mere	nicht reag. Anteile	$\alpha_D^{1 \text{ dm}}$	n_D^{20}	d_4^{20}
a) 25 g*	17,1	3,2	26,4	-6,98°	1,4985	0,8998
b) 50	32,8	7,4	12,5	-4,56	1,4990	0,9010
c) 100	40,8	15,0	1.** 1,28	-4,65	1,4996	0,8983
			2. 0,90	+0,61	1,4990	0,9022

*) Aus Tabelle II, Versuch 1 a ber.

1.** tiefsiedende Anteile

2. höhersiedende Anteile

Nach den Angaben von Ruzicka und Mitarbeitern¹³⁾¹⁴⁾ sollte das einmal mit Maleinsäure-anhydrid umgesetzte Caryophyllen nicht mehr oder nur in Spuren mit Maleinsäure-anhydrid reagieren. Nach den genannten Autoren gibt das aus der Umsetzung regenerierte Caryophyllen in bedeutend besserer Ausbeute das Dichlorhydrat vom Smp. 69°, welches als ein Derivat des β -Caryophyllens betrachtet wird, als das ursprüngliche Caryophyllengemisch. In dieser Weise sollte es also möglich sein, das β -Caryophyllen anzureichern.

Bei der Wiederholung dieses Versuches zeigte es sich, daß ein Caryophyllen, das bei der ersten Umsetzung mit Maleinsäure-anhydrid zu 50% reagierte, bei erneuter Umsetzung zu 55% in Reaktion trat. Das aus dieser Umsetzung regenerierte Caryophyllen reagierte nochmals zu 45% mit Maleinsäure-anhydrid. Es gelang somit nicht, wesentliche Mengen eines nicht mit Maleinsäure-anhydrid reagierenden Anteils des Caryophyllengemisches zu isolieren. Bei den Versuchen wurde

stets 60 g Maleinsäure-anhydrid auf 100 g Caryophyllen verwendet. Erhitzungsdauer 48 Stunden. Tabelle IV.

Tabelle IV

Wiederholte Umsetzung des regenerierten Caryophyllens mit Maleinsäure-anhydrid.

Versuch 3

Eingesetzte Menge Caryophyllen	Anlager. Produkt	Poly- mere	nicht reag. Anteile	Konstanten d. regen. Präparate		
				$\alpha_D^{1\text{ dm}}$	n_D^{20}	d_D^{20}
a)* 200 g	107	33	98	-4,85°	—	—
b) 98	48	29	44	—	—	—
c) 43	17	6	1.** 3,8	-5,66	1,4972	0,8984
			2. 17,1	-2,07	1,4984	0,8985

* Aus Tabelle II, Versuch 1b ber. ** 1. tiefsiedend; 2. höhersiedend

Die Konstanten der regenerierten Präparate zeigen mit Ausnahme der Drehung keine großen Abweichungen von denen des ursprünglichen Caryophyllengemisches. Die Beobachtung von Ball¹⁵⁾, daß die Drehung fällt, konnte bestätigt werden. Auffallend ist ferner, daß sowohl in Versuch 2 als auch in Versuch 3 das regenerierte Caryophyllen durch einfache Destillation in Fraktionen aufgetrennt werden konnte, die starke Drehungsunterschiede zeigen. Es lassen sich sonst aus einem Caryophyllengemisch, selbst bei Verwendung einer 30 cm langen Kolonne, nicht Fraktionen mit so großen Drehungsunterschieden herausdestillieren. Der Versuch wurde hier abgebrochen, da kein β -Caryophyllen isoliert werden konnte. Das aus der dritten Umsetzung mit Maleinsäure-anhydrid regenerierte Caryophyllen, das ungefähr 10% der ursprünglichen Menge ausmacht, dürfte wohl zum größten Teil aus Verunreinigungen bestehen.

Die bisher angeführten Versuche wurden alle mit dem Caryophyllen A ausgeführt. Da bei früheren Untersuchungen von Ruzicka, Plattner und Balla¹⁴⁾ ein unterschiedliches Verhalten gegen Maleinsäure-anhydrid von Caryophyllenen verschiedener Provenienz festgestellt worden war, wurden zwei andere Caryophyllen-Präparate zum Vergleich herangezogen. Es handelte sich dabei um dieselben Präparate, die den Versuchen der oben genannten Autoren zugrunde lagen. Es konnte jedoch im Gegensatz zu ihren Befunden kein prinzipieller Unterschied in dem Reaktionsvermögen der verschiedenen Caryophyllen-Präparate festgestellt werden, wie aus Tabelle V hervorgeht. Zu diesen Versuchen wurden jeweils 25 g Caryophyllen mit 15 g Maleinsäure-anhydrid während 24 Stunden in Benzollösung erhitzt.

Tabelle V

Verhalten von Caryophyllenen verschiedener Provenienz.
Versuch 4

Provenienz	Aus 25 g Caryophyllen			Konstanten d. regen. Präparate		
	Anlager. Produkt	Poly- mere	Nicht reag. Anteile	$\alpha_D^{1 \text{ dm}}$	n_D^{20}	d_4^{20}
A Givaudan	8,54	4,3	14,0	-6,98°	1,4985	0,8998
B Firmenich	9,8	5,7	12,7	-7,01	1,4980	0,8984
C Nelkenextr.	9,4	5,0	13,6	-7,07	1,4985	0,8990

Aus allen beschriebenen Versuchen wurde dasselbe Anlagerungsprodukt erhalten. Bei der Aufarbeitung erhält man es als hochviskoses Öl, das beim Behandeln mit Petroläther in etwa 70prozentiger Ausbeute das kristallisierte Addukt vom Smp. 91–94° liefert. Die weitere Reinigung bis zum höchsten Smp. von 98° war mit ziemlichen Verlusten begleitet. Aus dem Nelkenextrakt C (s. Tabellen I und V, S. 18 bzw. 22) konnte das Addukt am reinsten erhalten werden.

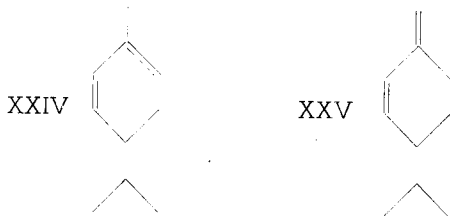
Die widersprechenden Befunde der Untersuchungen von Ruzicka, Plattner und Balla¹⁴⁾ und dieser Arbeit lassen vermuten, daß die Anlagerung von Maleinsäure-anhydrid an Caryophyllen katalytisch beeinflussbar ist, eine Tatsache, die für die substituierende Anlagerung spricht, da nach Wassermann²¹⁾ katalytische Einflüsse auf die Diensynthese nur gering sind.

Das bei dieser Arbeit erhaltene Addukt vom Smp. 98° erwies sich als identisch mit dem von Ruzicka, Plattner und Balla¹⁴⁾ beschriebenen, mit dem es in Mischung keine Schmelzpunktserniedrigung gab. Für die Drehung wurde ein etwas abweichender Wert gefunden: $[\alpha]_D = +37^\circ$ gegenüber dem früheren Wert von $[\alpha]_D = +28^\circ$ in Alkohol. Bei der Hydrierung in Eisessig mit Platindioxyd wurden zwei Mol Wasserstoff aufgenommen. Beim Kochen eines einige Monate alten Präparates mit verdünnter Sodalösung wurde die von denselben Autoren beschriebene Cyclodicarbonsäure A genannte Verbindung vom Smp. 158° erhalten, die durch Mischschmelzpunkt und Analyse identifiziert wurde. Die nicht mehr kristallisierenden Mutterlaugen des Addukts gaben beim Kochen mit verdünnter Salzsäure in etwa 30prozentiger Ausbeute die früher¹⁴⁾ beschriebene Laktoncarbonsäure $C_{19}H_{25}O_4$ vom Smp. 208°. Aus dem reinen kristallisierten Addukt wurde sie in fast quantitativer Ausbeute erhalten. Man kann daher annehmen, daß die Mutterlaugen zum Teil noch dieselbe Konstitution wie das kristallisierte Addukt aufweisen.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß die Ausbeute an Caryophyllen-Maleinsäure-anhydrid Addukt vom Sdp. 170° (1mm) sowohl von der Erhitzungsdauer wie auch von dem Verhältnis von Maleinsäure-anhydrid zu Caryophyllen abhängt, indem bei zunehmender Erhitzungsdauer und steigendem Verhältnis von Maleinsäure-anhydrid zu Caryophyllen die Ausbeute an Addukt und Polymeren zunimmt. Je nach den Versuchsbedingungen gelingt es bis zu 90 % des eingesetzten Caryophyllens zur Reaktion zu bringen. Das Vorhandensein von wesentlichen Mengen eines nicht mit Maleinsäure-anhydrid reagierenden Anteils

des Caryophyllen-Gemisches konnte nicht festgestellt werden. Das Verhältnis von polymeren Reaktionsprodukten zum einfachen Addukt ist nicht konstant und bewegt sich zwischen 20 und 60 %, je nach den Versuchsbedingungen. Die Adduktfraktion selber gibt in etwa 70 prozentiger Ausbeute das kristallisierte Addukt $C_{19}H_{26}O_3$, wobei der höchste Smp. von 98° jedoch nicht ganz erreicht wird. Die Mutterlaugen können selbst nach nochmaliger Destillation nicht mehr zur Kristallisation gebracht werden.

Möglicherweise ist die Bildung vom einfachen Addukt vom Smp. 98° , den nichtkristallisierenden Mutterlaugen und der polymeren Reaktionsprodukte auf die Anwesenheit verschiedener Isomeren im Caryophyllengemisch zurückzuführen. So würde z.B. ein Gemisch von α -Phellandren (XXIV) und β -Phellandren (XXV) ein ähnliches Verhalten gegen Maleinsäure-anhydrid zeigen, indem α -Phellandren unter Bildung eines einfachen, kristallisierten Addukts reagiert, β -Phellandren jedoch wie Goodway und West²²⁾ ausführen, ein polymeres Reaktionsprodukt gibt.



D. Addukt aus Acetylendicarbonsäure-dimethylester und Caryophyllen.

Im Zusammenhang mit den Untersuchungen über die Bildung des Caryophyllen-Maleinsäure-anhydrid Addukts wurde das Verhalten des Caryophyllens gegen Acetylendicarbonester geprüft.

Erhitzt man Caryophyllen mit Acetylendicarbon-ester kurze Zeit auf 180° , so tritt Anlagerung ein. Bei Verwendung von annähernd äquimolaren Mengen erhält man in etwa 50 proz.

Ausbeute aus dem Caryophyllen A (siehe Tab. I Seite 18) das Anlagerungsprodukt $C_{21}H_{30}O_4$. Ungefähr 40% des verwendeten Caryophyllens reagieren unter Bildung von nicht destillierbaren Polymeren. Die restlichen 10% können aus dem Reaktionsgemisch regeneriert werden. Verwendet man etwa 3 Mol Caryophyllen auf ein Mol Acetylendicarbon-ester, so erhält man im Verhältnis zum einfachen Anlagerungsprodukt geringere Mengen an Polymeren als bei der Umsetzung von äquimolaren Mengen. Es könnte dies vermuten lassen, daß die polymeren Reaktionsprodukte von einem anderen Isomeren des Caryophyllens stammen, das im zweiten Falle nicht reagiert und aus dem Reaktionsgemisch zurückgewonnen werden kann.

Durch Analyse, Molekularrefraktion, Verseifung, Methoxylbestimmung und katalytische Hydrierung konnte das durch Destillation gereinigte Anlagerungsprodukt $C_{21}H_{30}O_4$ als der Dimethylester einer bicyclischen Dicarbonsäure mit drei Doppelbindungen charakterisiert werden. Es enthält sämtliche Kohlenstoffatome des Caryophyllens. Bei der Verseifung wird die schon von Ball α ¹⁵⁾ beschriebene Dicarbonsäure $C_{19}H_{26}O_4$ vom Smp. 121° mit einer Ausbeute von ca. 25% erhalten.

Alder und Rickert²³⁾ haben bewiesen, daß Cyclohexadiene, welche mit Acetylendicarbon-ester eine Diensynthese eingehen, sich unter Abspaltung von Aethylen stabilisieren, Addukt-ester des Cyclopentadiens zerfallen bei der Destillation in ihre Komponenten. Die des Cycloheptadiens sind stabil, wie auch die Anlagerungsprodukte, welche aus aliphatischen Dienen entstehen. Acetylendicarbon-ester kann sich nach Alder, Pascher und Schmitz²⁰⁾ auch unter Wasserstoff-Verschiebung anlagern, zeigt jedoch weniger Neigung hierzu als Maleinsäure-anhydrid. Solche Addukte, die als substituierte Malein- oder Fumarsäuren zu betrachten wären, dürften ebenfalls stabil sein.

Ueberträgt man diese Ueberlegungen auf das Caryophyllen, dessen Acetylendicarbonsäure-ester Addukt sich unzersetzt destillieren läßt — wie weit dies zulässig ist, sei dahingestellt —, so kommt man zu dem Schluß, daß das Addukt aus

Caryophyllen und Acetylendicarbonsäure-ester entweder durch normale Anlagerung an ein Cycloheptadien bzw. an ein aliphatisches Dien entsteht, oder daß es sich um eine Anlagerung unter Wasserstoff-Verschiebung handelt.

Es wurde nun versucht, mit Hilfe des U.V. Absorptionsspektrums zu entscheiden, ob das Addukt in normaler Dienanlagerung oder nach dem Prinzip der substituierenden Addition entsteht.

Das spektrale Verhalten von α , β -ungesättigten Säuren und Dicarbonsäuren ist nach Dimroth²⁴⁾ prinzipiell dem der α , β -ungesättigten Ketone ähnlich. Wie bei diesen ruft jede Substitution an der α , β -ständigen Doppelbindung eine Verschiebung des Absorptionsmaximums nach längeren Wellen hervor.

Aus Tabelle VI sieht man, daß Crotonsäure, Penten-(2)-di-säure-(1,5) und Maleinsäure bei 205–210 $m\mu$ absorbieren. Eine zweifache Substitution in β -Stellung verschiebt das Absorptionsmaximum nach 220 $m\mu$, siehe Agathendisäure. Ist die Doppelbindung in α - und in β -Stellung zur Carboxylgruppe je einmal substituiert wie bei der Dehydro-nor-cedrendicarbonsäure und der 3-Acetoxy- Δ ^{5,16}-äthiocholadien-säure-(17), so liegt das Absorptionsmaximum bei 225–230 $m\mu$.

Entsteht das Caryophyllen-Acetylendicarbonsäure-ester Addukt in normaler Dienanlagerung, so würde sich eine Anordnung, wie in Formel (XXVI) dargestellt ist, ergeben. Eine solche Anordnung, die zweimal in α -Stellung substituiert ist, müßte bei noch längeren Wellen, in der Nähe von 235 $m\mu$ absorbieren. Entsteht dagegen das Addukt nach dem Prinzip der substituierenden Addition, also entsprechend Formel (XXVII), so wäre eine Absorption in der Nähe von 220–225 $m\mu$ zu erwarten. Das Spektrum des Caryophyllen-Acetylendicarbonsäure-ester Addukts zeigt bis 230 $m\mu$ kein Maximum; das Addukt dürfte somit eher nach dem Prinzip der substituierenden Addition entstanden sein.

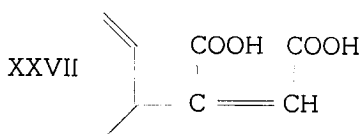
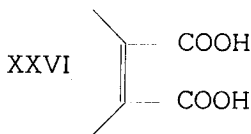


Tabelle VI

Absorptionsdaten von α, β -ungesättigten Carbonsäuren.

Säure	m/μ	$\log \varepsilon$	Autor
Crotonsäure	208	4,1	Smakula ¹⁾
Penten-(2)- disäure-(1,5)	208	4,1	
Maleinsäure	210	4,1	
Agathendi- säure	220	4,2	Bernold ²⁾
Dehydro-nor-cedren- dicarbonsäure	225	4,2	Kusserow ³⁾
3-Acetoxy- $\Delta^{5,6}$ - äthiocholadien- säure-(17)	230	4,1	Kauter ⁴⁾
Caryophyllen- Acetylendicarbon- säure-ester Addukt	kein Maximum bei 230	3,95	diese Arbeit

¹⁾ Aus Dimroth, *Angew. Chemie* **52**, 545 (1939)

²⁾ L. Ruzicka, E. Bernold und A. Tallichet, *Helv.* **24**, 225 (1941)

³⁾ Pl. A. Plattner, G. W. Kusserow und H. Kläui, *Helv.* **25**, 1350 (1942)

⁴⁾ L. Ruzicka, E. Hardegger und C. Kauter, *Helv.* **27**, 1164 (1944)

Es wurde nun versucht, das Acetylendicarbonsäure-Addukt und das Maleinsäure-anhydrid Addukt in identische Derivate überzuführen, um festzustellen, ob die beiden Addukte nach demselben Schema und aus demselben Bestandteil des Caryophyllen-Gemisches entstehen.

Durch vollständige Hydrierung des nichtkristallisierten Dimethylesters des Acetylendicarbonsäure-Addukts sowie durch Hydrierung und Veresterung der kristallisierten Säure vom Smp. 121° wurden zwei Präparate des Dimethylesters des Hexahydro-Acetylendicarbonsäure-Addukts hergestellt. Die Auf-

nahme von drei Mol Wasserstoff bei beiden Hydrierungen konnte durch Analyse dieses Derivates bestätigt werden. Die physikalischen Konstanten des Hexahydro-Addukt-esters nähern sich denen des cis-Tetrahydro-Maleinsäure-Addukt-esters von Ball^a 15). In Tabelle VII sind zum Vergleich auch die Konstanten des trans-Tetrahydro-Maleinsäure-Adduktesters angegeben.

Tabelle VII

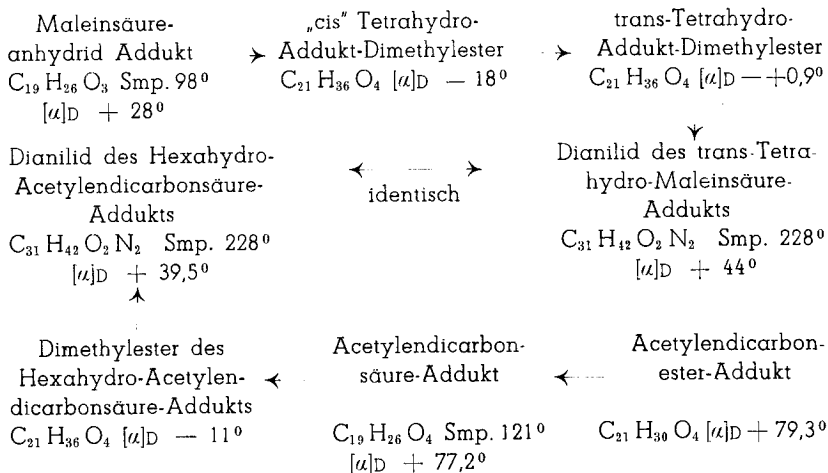
Physikalische Konstanten der aus den hydrierten Addukten erhaltenen Ester.

Ester		n_D^{20}	$[\alpha]_D$
Hexahydro-Äcetylen- dicarbonsäure Addukt- dimethylester	I *	1,4830	— 11 ^o
	II	1,4806	— 13,5 ^o
Tetrahydro-Maleinsäure Addukt-dimethylester	cis-	1,4819	— 18 ^o
	trans	1,4796	+ 0,9 ^o

*) I: Hergestellt aus kristallisierter Säure

II: Hergestellt aus Dimethylester.

Bei der Umsetzung des Dimethylesters des Hexahydro-Äcetylendicarbonsäure Addukts mit einer Anilingrignard-Lösung nach Hardy²⁵⁾ wurde in etwa 20 prozentiger Ausbeute ein kristallisiertes Dianilid $C_{31}H_{42}O_2N_2$ vom Smp. 228^o, $[\alpha]_D = +39^o$ erhalten. Dieses erwies sich als identisch mit dem trans-Dianilid des Tetrahydro-Maleinsäure Addukts, mit dem es in Analyse, Schmelzpunkt und Drehung übereinstimmt. In Mischung gaben die beiden Dianilide keine Schmelzpunktniedrigung. Ein zum Vergleich mit dem cis-Dianilid ausgeführter Mischschmelzpunkt gab eine starke Erniedrigung.



Da die physikalischen Konstanten des Dimethylesters des Hexahydro-Acetylendicarbonsäure-Addukts eher mit denen des Dimethylesters des cis-Tetrahydro-Maleinsäure-Addukts übereinstimmten, wurde versucht, aus den Mutterlaugen des Dianilids durch chromatographische Absorption ein mit dem cis-Dianilid des Tetrahydro-Maleinsäure-Addukts identisches Dianilid zu isolieren. Dieses gelang nicht. Aus dem Chromatogramm konnten nur ölige Produkte eluiert werden.

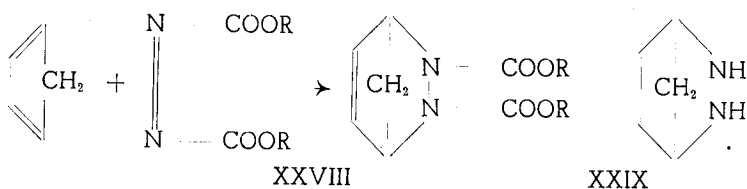
E. Addukt aus Caryophyllen und Azodicarbonsäure-ester.*

Im Zusammenhang mit den Anlagerungsversuchen von Maleinsäure-anhydrid und Acetylendicarbonsäure-ester an Caryophyllen wurde auch das Verhalten von Azodicarbonsäure-ester gegen Caryophyllen geprüft.

Nach Diels, Blom und Knoll²⁶⁾ und Diels und Alder²⁷⁾ besitzt Azodicarbonsäure-ester die Fähigkeit sich an viele Ver-

*) Die Versuche wurden von Hrn. N. Clausson-Kaas ausgeführt, dem ich für seine Mitarbeit bestens danke.

bindungen anzulagern. Die Anlagerung verläuft besonders leicht an Verbindungen mit konjugierten Doppelbindungen. In diesem Falle verläuft die Reaktion nach dem Schema der normalen Dienanlagerung in 1,4-Stellung, wie am Beispiel des Cyclopentadiens dargelegt sei.



Das Anlagerungsprodukt (XXVIII) nimmt bei der Hydrierung 1 Mol Wasserstoff auf. Bei nachfolgender Verseifung mit alkoholischer Kalilauge werden zwei Mol Kohlendioxyd abgespalten. Als Verseifungsprodukt erhält man die Base (XXIX). Dieses Verhalten ist charakteristisch für Addukte mit Azodicarbonsäure-ester.

Nach Alder, Pascher und Schmitz²⁰⁾ lagert sich jedoch Azodicarbonsäure-ester auch sehr leicht nach dem Prinzip der substituierenden Addition an einfach ungesättigten Verbindungen oder solchen mit isolierten Doppelbindungen an.

Während Maleinsäure-anhydrid erst bei höheren Temperaturen nach diesem Schema reagiert, lagert sich Azodicarbonsäure-ester schon bei Zimmertemperatur an.

Bei der Prüfung des Verhaltens von Azodicarbonsäure-ester gegen Caryophyllen zeigte es sich, daß Azodicarbonsäure-ester schon bei Zimmertemperatur mit Caryophyllen unter Bildung eines glasigen Addukts reagiert. Durch Behandeln mit Petroläther läßt sich in etwa 15 prozentiger Ausbeute ein kristallisiertes Addukt $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{N}_2$ daraus gewinnen, dessen Schmelzpunkt nach weiterem Umkristallisieren auf 139° steigt.

Bei der Hydrierung mit Platindioxyd nahm das Addukt zwei Mol Wasserstoff auf. Auf Grund der Analysendaten ist das Addukt als der Diäthylester einer bicyclischen, zweifach ungesättigten Dicarbonsäure zu betrachten und dürfte somit

nach demselben Schema wie das Caryophyllen-Maleinsäure-anhydrid Addukt und das Caryophyllen-Acetylendicarbon-säure-ester Addukt entstanden sein.

Bei der alkalischen wie auch bei der sauren Verseifung des Caryophyllen Azodicarbonsäure-ester Addukts werden ungefähr 2 Mol Kohlendioxyd abgespalten; es werden jedoch keine säure- oder alkali-löslichen Verseifungsprodukte gebildet. Nur bei der sauren Verseifung werden Produkte erhalten, die Fehlingsche-Lösung reduzieren.

Verdankt das Caryophyllen-Azodicarbonsäure-ester Ad- dukt seine Entstehung einer normalen Diensynthese, so sollte bei der Verseifung unter Kohlendioxyd-Abspaltung ein Pyri- dazin-Derivat entstehen. Dieses sollte säure-löslich sein und Fehlingsche-Lösung reduzieren.

Entsteht das Addukt jedoch nach dem Prinzip der substi- tuierenden Addition, so müßte bei der Verseifung ein substitu- iertes Hydrazin entstehen, welches ebenfalls säure-löslich sein sollte und Fehlingsche-Lösung reduzieren müßte. Offenbar wird das Addukt bei der Verseifung weitgehend verändert, da sich keine alkali- oder säure-löslichen Verbindungen bilden.

F. Abbau des Caryophyllen-Maleinsäure-anhydrid Addukts.

Auf Grund seiner Eigenschaften ist das Anlagerungspro- dukt aus Maleinsäure-anhydrid und Caryophyllen als das Anhydrid einer bicyclischen, zweifach ungesättigten Dicarbon- säure zu betrachten. Ueber die genauere Konstitution geben aber weder die früher untersuchten Reaktionen des Addukts¹⁴⁾ noch die jetzt näher untersuchten Bildungsbedingungen Aus- kunft. Es kann auch nicht mit Sicherheit gesagt werden, daß das Addukt nur aus einer Komponente des Caryophyllen-Ge- mischs entsteht, da unter gewissen Bedingungen fast quantitative Umsetzung des Caryophyllens mit Maleinsäure-anhydrid er- reicht werden kann.

Es wurde nun versucht, durch oxydativen Abbau des Addukts mit Ozon und Kaliumpermanganat einen näheren Einblick in diese Fragen zu erhalten. Vorversuche in dieser Hinsicht sind schon früher gemacht worden¹⁴⁾. In Bestätigung jener Befunde konnte auch jetzt beim Ozonisieren von größeren Mengen des Addukts keine leichtflüchtigen Spaltprodukte, wie Formaldehyd, Acetaldehyd oder Aceton erhalten werden. Bei der Zersetzung der in Eisessig hergestellten Ozonide wurden fast ausschließlich schwerflüchtige Säuren erhalten, die selbst in Form ihrer Methylester im Hochvakuum erst bei Temperaturen über 200° destillierten. Ein durch wiederholte Destillation gereinigtes Präparat dieser hochsiedenden Methylester gab eine auf $C_{20}H_{30}O_8$, mit 3 Methoxygruppen stimmende Analyse. Es konnte daraus weder ein kristallisiertes Semicarbazon noch ein Anilid erhalten werden. Wahrscheinlich war das Produkt nicht einheitlich.

Da es nicht gelang aus den Ozonisierungsprodukten kristallisierende Substanzen zu erhalten, wurden dieselben in Soda-Lösung mit Kaliumpermanganat weiter oxydiert. Bei vorsichtig geleitetem Abbau konnte so etwa ein Viertel des Ausgangsmaterials in Form von Säuren mit 8–10 Kohlenstoffatomen gefaßt werden. In Form ihrer Methylester wurden diese einer sehr sorgfältigen Fraktionierung mit Hilfe der Craig'schen Mikrokolonne²⁸⁾ unterworfen.

Die niedrigst siedenden Anteile waren optisch inaktiv oder schwach rechtsdrehend und gaben bei der Verseifung Oxalsäure als einziges kristallisiertes Produkt.

Anschließend wurde eine Reihe von 13 Fraktionen, A 5–9 und B 1–8 erhalten, bei denen die Refraktion von $n_D^{20} = 1,437$ auf 1,447 stieg und die spez. Drehung zwischen $[a]_D = +40$ und $+53^\circ$ in Methanol lag. Diese Konstanten sprachen für das Vorliegen von Norcaryophyllensäure-dimethylester ($n_D^{20} = 1,440$ $[a]_D + 57^\circ$) und Caryophyllensäure-dimethylester ($n_D^{20} = 1,445$ $[a]_D + 45^\circ$). Die Analysendaten zeigten ebenfalls, daß im wesentlichen ein Gemisch von homologen Dicarbonsäureestern $C_{10}H_{16}O_4$ und $C_{11}H_{18}O_4$ vorlag. Da eine weitere Trennung

durch fraktionierte Destillation aussichtslos schien, wurden die Ester nach Hardy²⁵⁾ in die Anilide übergeführt. Aus den niedriger siedenden Fraktionen wurden die Dianilide der d-trans-Norcaryophyllensäure und der d-trans-Caryophyllensäure erhalten; aus den höher siedenden die Dianilide der d-trans-Caryophyllensäure und der Homocaryophyllensäure. Auf Grund ihrer Kristallform, Löslichkeit, spez. Drehung und Schmelzpunkt konnten diese Verbindungen mit unabhängig davon hergestellten Präparaten mit Sicherheit identifiziert werden.

Das Vergleichsprodukt des Dianilids der d-trans-Norcaryophyllensäure vom Smp. 178–179° wurde aus reiner kristallisierter Säure vom Smp. 122–124°, von der nach den Untersuchungen Rydon's²⁹⁾ trans-Konfiguration feststeht, hergestellt.

Das beim Abbau des Addukts erhaltene Dianilid der Caryophyllensäure vom Smp. 282° weist ebenfalls trans-Konfiguration auf, da dieses Dianilid auch aus reiner kristallisierter d-trans-Caryophyllensäure vom Smp. 75–77° [a]_D + 35,5° erhalten wird. Zum Vergleich wurde auch das von Ramage und Simonsen³⁰⁾ beschriebene Dianilid der cis-Caryophyllensäure hergestellt. Es war mit keinem der aus dem oxydativen Abbau des Addukts erhaltenen Dianilide identisch.

Das Vergleichspräparat des Dianilids der Homocaryophyllensäure wurde durch Umsetzen eines frisch destillierten Präparates von Homocaryophyllensäure-dimethylester mit Anilinemagnesiumjodid erhalten. Wie seinerzeit Simonsen³¹⁾ konnten auch wir dabei die Bildung von zwei Dianiliden beobachten. Das in geringer Menge entstandene schwerlösliche Dianilid vom Smp. 282°, das von Simonsen als das Dianilid der trans-Homocaryophyllensäure betrachtet wurde, erwies sich aber als zweifellos identisch mit dem bei gleicher Temperatur schmelzenden Dianilid der trans-Caryophyllensäure, mit dem es keine Schmelzpunktserniedrigung gab. Das in größerer Menge erhaltene leichtlösliche Produkt vom Schmelzpunkt 183–184° ist das wahre Dianilid der Homocaryophyllensäure. Simonsen betrachtete es als ein Derivat der cis-Homocaryophyllensäure. Da beim Abbau des Addukts die

drei homologen Dianilide aus einer einheitlichen, kristallisierten Verbindung unter Bedingungen entstanden sind, die eine cis-trans Isomerisierung unwahrscheinlich machen, dürfte allen drei Verbindungen die gleiche Konfiguration zukommen. Man kann daher annehmen, daß das Dianilid der Homocaryophyllensäure vom Schmelzpunkt 184° und damit die Homocaryophyllensäure selbst, trans-Verbindungen sind.

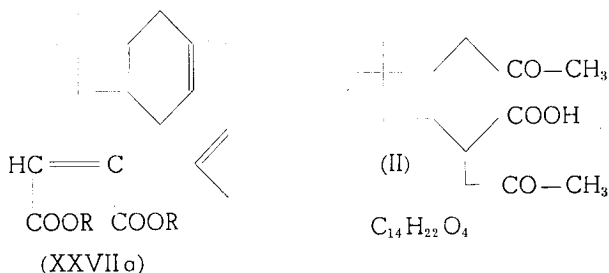
Es erhebt sich nun die schon früher von Rydon²⁹⁾ aufgeworfene Frage, ob aus der Entstehung der trans-Norcaryophyllensäure beim Abbau des Caryophyllen auch auf eine trans-Verknüpfung der Ringe im Caryophyllen geschlossen werden darf.

Simonsen³¹⁾ hat festgestellt, daß die rohe Norcaryophyllensäure ein Gemisch der cis- und trans-Form ist. Es wäre demnach möglich, daß im Caryophyllen ursprünglich cis-Verknüpfung der Ringe vorliegt, und daß bei der Oxydation mit Salpetersäure unter bevorzugter Umlagerung einer der beiden Carboxylgruppen in der Hauptsache die rechtsdrehende d-trans-Norcaryophyllensäure entsteht.

Die beim Abbau des Caryophyllen-Maleinsäure-anhydrid Addukts verwendeten Methoden schließen nach allen bisherigen Erfahrungen eine Isomerisierung der Oxydationsprodukte aus. Aus den durch Oxydation des Addukts erhaltenen Esterfraktionen A5—B8 konnten nur Dianilide von trans-Säuren erhalten werden. Die spez. Drehungen dieser Esterfraktionen zeigen ebenfalls, daß größere Mengen von cis-Dimethylester in denselben nicht enthalten sein können. Man kann daraus schließen, daß wohl zweifellos im Caryophyllen-Maleinsäure-anhydrid Addukt trans-Verknüpfung der Ringe vorliegt. Ob dieser Schluß auch für das Caryophyllen selbst gilt, kann nicht entschieden werden bevor nicht genauer bekannt ist, in welcher Weise sich das Maleinsäure-anhydrid an Caryophyllen anlagert.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß beim Abbau des Caryophyllen-Maleinsäure-anhydrid Addukts nur kristallisierte Derivate von den drei homologen Caryophyllensäuren, die

alle mit größter Wahrscheinlichkeit trans-Konfiguration aufweisen, erhalten werden konnten. Im Addukt ist somit der Vierring noch geschlossen. Die Frage, ob das Addukt durch normale Dienanlagerung oder durch Anlagerung unter Wasserstoffverschiebung entsteht, konnte nicht entschieden werden. Durch vorsichtigen oxydativen Abbau des Caryophyllen-Acetylendicarbonsäure Addukts könnte diese Frage event. entschieden werden. Entsteht das Addukt nach dem Prinzip der substituierenden Addition entsprechend Formel (XXVII) S. 26, so könnte dem Addukt Formel (XXVIIa) zukommen.



Bei der Oxydation des Addukts (XXVIIa) sollte dann unter Kohlendioxyd-Abspaltung die bekannte Diketocarbonsäure (II) entstehen. Wenn dieses Abbauprodukt gefaßt werden könnte, so wäre dies ein direkter Beweis für die substituierende Addition des Acetylendicarbon-esters und damit auch des Maleinsäure-anhydrids an Caryophyllen.

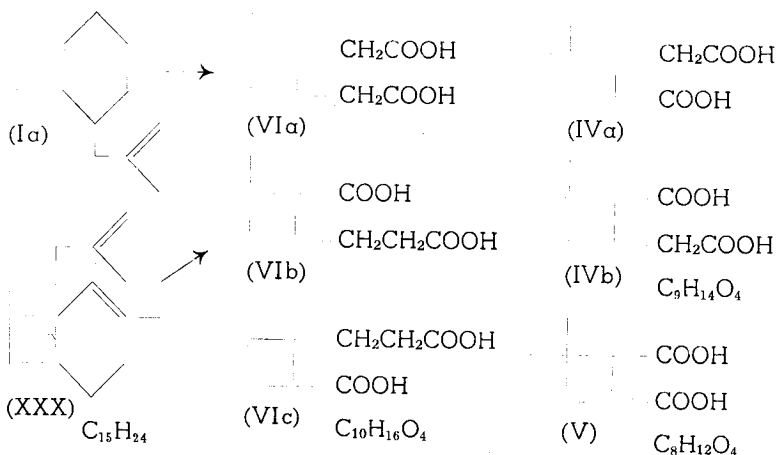
G. Ueber die Konstitution der homologen Caryophyllensäuren.

Bei energischer Oxydation verschiedener Spaltprodukte des Caryophyllen-ozonids und des Ozonids des Caryophyllen-Maleinsäure-anhydrid Addukts mittels Salpetersäure, Kaliumpermanganat oder Bromlauge erhält man, wie erwähnt, drei höchst wahrscheinlich homologe Dicarbonsäuren.

Diese werden als Norcaryophyllensäure $C_8H_{12}O_4$, Caryophyllensäure $C_9H_{14}O_4$ und Homocaryophyllensäure $C_{10}H_{16}O_4$ bezeichnet.

Die Arbeiten von Ruzicka und Mitarbeiter^{8) 13)} und Evans, Ramage und Simonsen^{32) 33)} führten zur Aufstellung der Formel (V) für die Norcaryophyllensäure, die durch die Synthese von Rydon³⁴⁾ bestätigt wurde. Die natürlich vorkommende Dicarbonsäure konnte als d-trans-Norcaryophyllensäure identifiziert werden.

Die Caryophyllensäure konnte von Ramage und Simonsen³³⁾ analog dem Abbau der Pinsäure zur Norpinsäure in die Norcaryophyllensäure überführt werden. Es muß ihr auf Grund dieses Abbauresultates Formel (IVa od. b) zugeschrieben werden. Ausgehend von der von Ruzicka^{8) 9)} aufgestellten Formel (Ia) für β -Caryophyllen scheint (IVa) wahrscheinlicher. Geht man aber aus von der von Ramage und Simonsen³⁵⁾ in Betracht gezogenen Formel (XXX) für Caryophyllen, so ist Formel (IVb) anzunehmen. Von Ramage und Simonsen³⁶⁾ unternommene Versuche zur Synthese der Caryophyllensäure haben bis heute noch nicht zum Ziel geführt.



Als Homocaryophyllensäure wird die erstmals von Ruzicka und Wind⁷⁾ aus der Ketocarbonsäure $C_{11}H_{18}O_3$ durch Oxy-

dation mit Bromlauge erhaltene Dicarbonsäure $C_{10}H_{16}O_4$ bezeichnet. Auf Grund der Formel (I α) für β -Caryophyllen müßte ihr die Formel (VIa) zugeschrieben werden. Nach Simonsen würde ihr jedoch Formel (VIb) zukommen.

Die Homocaryophyllensäure gewinnt weiteres Interesse, da man sie nach Treibs³⁷⁾ ebenfalls aus Betulenol, ein in Birkenknospenöl vorkommendes Sesquiterpen, durch energischen oxydativen Abbau mit Kaliumpermanganat und Salpetersäure, erhält. Die beim Abbau des Betulenols $C_{15}H_{24}O$ erhaltene Dicarbonsäure, die Betulenolsäure $C_{10}H_{16}O_4$, wurde nach Hardy²⁵⁾ in das Dianilid überführt. Dabei wurden zwei Dianilide vom Smp. 180° und 283° erhalten, die Treibs³⁷⁾ analog den aus der Homocaryophyllensäure erhaltenen Dianiliden den cis- und trans-Isomeren der Säure zuschreibt. Die Dianilide der Betulenolsäure konnten eindeutig mit denen der Homocaryophyllensäure identifiziert werden, wodurch der Nachweis erbracht ist, daß die Betulenolsäure mit der Homocaryophyllensäure identisch ist. Bemerkenswert ist, daß auch im Falle der Betulenolsäure zwei Dianilide erhalten werden (siehe Abbau des Caryophyllen-Maleinsäure-anhydrid Addukts S. 33).

Bis jetzt ist es noch nicht gelungen die Konstitution der Homocaryophyllensäure eindeutig festzulegen. Ruzicka und Mitarbeiter⁸⁾ konnten die Homocaryophyllensäure mit Essigsäure-anhydrid zu einem Keton $C_9H_{14}O$ cyclisieren, das als Semicarbazon gefaßt wurde. Von Huber³⁸⁾ durchgeführte Versuche zum Abbau der Homocaryophyllensäure führten zu keinem Ziel.

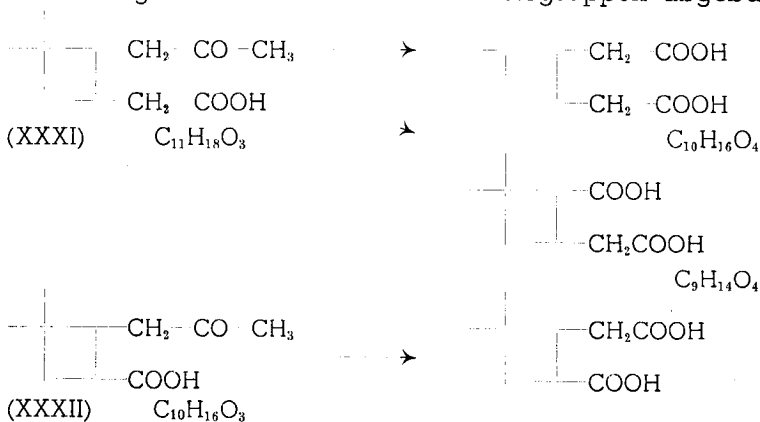
Treibs³⁷⁾ erhielt bei der energischen Oxydation der Betulenolsäure mit Salpetersäure, asymmetrische Dimethylbernsteinsäure; ein Abbau des Tetramethylglykols der Betulenolsäure führte zu *a, a', a', a'*-Tetramethylglutarsäure.

Simonsen³¹⁾ versuchte andererseits, die Konstitution der Homocaryophyllensäure durch Synthese festzulegen. Als Ausgangsmaterial benützte er *d, l*-cis-Norcaryophyllensäure, aus der er nach Reduktion zum Glykol das Dinitril herstellte.

Die daraus durch Verseifung erhaltene Dicarbonsäure wurde in das Dianilid übergeführt, wobei zwei Dianilide vom Smp. 170° und 280° erhalten wurden. Das in geringer Menge entstandene Dianilid vom Smp. 280° gab nach den Angaben Simonsens weder mit dem Dianilid der *trans*-Caryophyllensäure noch mit dem Dianilid der natürlichen Homocaryophyllensäure vom selben Schmelzpunkt eine Schmelzpunktsenkung. Leider gibt Simonsen nicht an, ob das Dianilid der *d-trans*-Caryophyllensäure mit dem natürlichen Dianilid der Homocaryophyllensäure vom Smp. 282° eine Schmelzpunktsenkung gibt. Nach den bei vorliegender Arbeit gemachten Erfahrungen ist das aus der natürlichen Homocaryophyllensäure erhaltene Dianilid vom Smp. 282° identisch mit dem Dianilid der *d-trans*-Caryophyllensäure vom Smp. 282°.

Zur Erklärung der Tatsache, daß bei der Oxydation der Ketosäure $C_{11}H_{18}O_3$ mit Bromlauge die Dianilide der Homocaryophyllensäure und der Caryophyllensäure erhalten werden, kommen folgende Möglichkeiten in Betracht:

- a) Die Ketosäure $C_{11}H_{18}O_3$ ist ein Gemisch von zwei homologen Säuren, z. B. (XXXI) und (XXXII), aus denen bei der Oxydation Homocaryophyllensäure und Caryophyllensäure entstehen.
- b) Die Ketosäure $C_{11}H_{18}O_3$ der nach Ruzicka und Mitarbeiter⁴⁾ Formel (XXXI) zugeschrieben wird, wird bei der Oxydation mit Bromlauge an beiden Seiten der Ketogruppen abgebaut.



Wäre dies der Fall, so läge hier zum ersten Mal ein Beweis vor, daß die Homocaryophyllensäure ein Homologes der Caryophyllensäure ist.

Die Tatsache, daß Simonsen auch aus der synthetischen Homocaryophyllensäure zwei Dianilide erhält, ist wohl damit zu erklären, daß Spuren von Caryophyllensäure durch die Synthese geschleppt wurden oder bei dieser entstanden sind, besonders, da wie Simonsen ausführt, kein Versuch unternommen wurde, die Zwischenprodukte zu isolieren. Eine vom selben Autor unternommene Synthese einer isomeren Homocaryophyllensäure, Formel (VIb) oder (VIc S. 36) ausgehend von cis-Caryophyllensäure-anhydrid, führte zu einem einheitlichen, optisch aktiven Dianilid vom Smp. 206°, das von dem Dianilid der natürlichen Homocaryophyllensäure deutlich verschieden war. Da nach dem jetzigen Stand der Untersuchungen der natürlichen Homocaryophyllensäure trans-Konfiguration zugeschrieben werden muß, konnte Simonsen ausgehend von cis-Norcaryophyllensäure, bezw. cis-Caryophyllensäure-anhydrid gar nicht zu einem mit der natürlichen Homocaryophyllensäure identischen Produkt gelangen.

In Anbetracht der Unsicherheit, die über die genaue Konstitution der Caryophyllen- und der Homocaryophyllensäure noch besteht, wurde der Versuch unternommen, anhand der physikalischen Daten, insbesondere der Drehungen der Säuren, Ester und Dianilide sowie der Verseifungsgeschwindigkeiten der Dimethylester, eine Entscheidung zwischen den möglichen Formeln zu treffen. Siehe Tabelle VIII.

Bei der genaueren Betrachtung der optischen Daten der homologen Caryophyllensäuren und ihrer Derivate zeigte es sich, daß die gegenseitige Beeinflussung der direkt miteinander verbundenen Asymmetrie-Zentren zu groß ist, um sichere Schlüsse auf die Konstitution und Konfiguration der Säuren ziehen zu können. Es war jedoch auf Grund folgender Ueberlegungen möglich, die trans-Konfiguration für die Homocaryophyllensäure wahrscheinlich zu machen.

Die cis-Norcaryophyllensäure hat einen mesoiden Bau.

Tabell e VIII

Physikalische Konstanten der homologen Caryophyllensäuren.

Säure	Smp.		Diamlid		Dimethylester		
	Smp.	$[\alpha]_D$	Smp.	$[\alpha]_D$	$[\alpha]_D$	n_D^{20}	Verseifung
(+) trans-Homocaryophyllensäure	1) Öl	+105°	183° -71,4° 179° -57,5°		+50,0°	1,4514	I 95,63 II 87,45 %
(+) trans-Caryophyllensäure	1) 75-77°	+35,3°	282° +19°		+44,7°	1,4434	I 98,08 II 91,0 %
(-) cis-Caryophyllensäure	1) 74-75° 3) 7,4°	-45,3° -7,4°	198° -161° 190°		-36,3°	1,4465	
(+) trans-Norcaryophyllensäure	1) 122-124° 4) 122,2°	+91,8° +122,2°	178° +170°		+57,5°	1,4400	I 77,37 II 72,51 %
(+) cis-Norcaryophyllensäure	4) 163-165°	+5°					

I: Verseift durch 30 min. Kochen mit 0,05 n KOH.

II: Verseift durch 2 1/2 stündiges Kochen mit 0,01 n KOH.

1) Eigene Beobachtungen. 2) Ramage und Simonsen, Soc. 1937, 73 3) Ramage und Simonsen, Soc. 1936, 741

4) Rydon, Soc. 1937, 1340.

Bei 2, 3 und 4: $[\alpha]_{5461}$ anstatt $[\alpha]_D$.

Die zwei Methylgruppen bedingen eine verhältnismäßig geringe Asymmetrie der Molekel. Die spezifische Drehung ist dementsprechend klein: $[a]_D$ beträgt für die Norcaryophyllensäure $+ 5^\circ$. Die trans-Norcaryophyllensäure mit einem racemoiden Bau hat dagegen eine hohe spezifische Drehung: $[a]_D = + 92^\circ$.

Die Homocaryophyllensäure weist ebenfalls eine hohe spezifische Drehung auf $[a]_D = 105^\circ$. Auf Grund dieser Tatsache ist anzunehmen, daß der Homocaryophyllensäure trans-Konfiguration zukommt. Die cis-Säure hätte, wenn ihr die Formel (VI α S. 36) zukäme, was wahrscheinlich ist, wieder mesoiden Bau und wäre somit nur schwach optisch aktiv. Kommt der Homocaryophyllensäure jedoch die Formel (VIb) zu, so ist auf Grund der bekannten Tatsachen die Auswertung der optischen Daten der Säuren für die Konfigurationsbestimmung nicht mit Sicherheit möglich.

Bei der Untersuchung der Verseifungsgeschwindigkeiten der Dimethylester der drei Caryophyllensäuren ergab sich jedoch ein Hinweis auf ihre Konstitution. Bei der Verseifung unter sehr milden Bedingungen zeigte sich ein deutlicher Unterschied in der Reaktionsgeschwindigkeit des Dimethylesters der d-trans-Norcaryophyllensäure verglichen mit den Dimethylestern der d-trans-Caryophyllensäure und der d-trans-Homocaryophyllensäure. Die dem quaternären Kohlenstoffatom benachbarte Carboxylgruppe der Norcaryophyllensäure dürfte in Analogie zu der Dihydro-cyclogeraniumsäure, welche nach Ruzicka und Mitarbeitern³⁹⁾ außerordentlich schwer verseifbar ist, stärker sterisch gehindert sein als die andere Carboxylgruppe.

Geht man von diesen Ueberlegungen aus, so müßte, wenn der Caryophyllensäure Formel (IV α) S. 36 zukäme, der Dimethylester leichter verseifbar, im Falle von (IVb) S. 36 etwa gleich schwer verseifbar sein, wie der Dimethylester der Norcaryophyllensäure.

Der Dimethylester der Homocaryophyllensäure müßte, käme ihm Formel (VI α) zu, leichter, im Falle von (VIb und

VIc) ähnlich wie der Dimethylester der Norcaryophyllensäure reagieren.

Die experimentellen Daten zeigen nun, daß sowohl der Dimethylester der Caryophyllensäure wie diejenige der Homocaryophyllensäure leichter verseifbar sind als der entsprechende Ester der Norcaryophyllensäure. Allerdings sind die Unterschiede recht gering. Bei der Beurteilung der Verseifungsgeschwindigkeiten muß man sich aber vergegenwärtigen, daß nur bei einer Carboxylgruppe wesentliche Unterschiede in der Reaktionsgeschwindigkeit vorhanden sein können, wodurch die zwischen den Verbindungen bestehende messbare Differenz relativ verringert wird.

Die leichtere Verseifbarkeit der Dimethylester der Caryophyllensäure und der Homocaryophyllensäure spricht eher für die Formeln (IV α) bzw. (VI α und c), bei denen die Carboxylgruppen nicht mehr in α -Stellung zum quarternären Kohlenstoffatom stehen. Als strenger Beweis für diese Formeln kann dies allerdings nicht betrachtet werden, da einerseits die Unterschiede in der Verseifungsgeschwindigkeit nicht sehr ausgeprägt sind und andererseits die Ueberlegungen, die für die Dihydro-cyclogeraniumsäure gemacht wurden, nicht ohne weiteres auf den Vierring der Caryophyllensäuren übertragen werden dürfen; die Formeln (IV α) für Caryophyllensäure und (VI α) für Homocaryophyllensäure gewinnen jedoch hierdurch etwas an Wahrscheinlichkeit.

H. Zusammenfassung.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit den Addukten, die aus Caryophyllen mit Maleinsäure-anhydrid, Acetylendicarbonsäure-ester und Azodicarbonsäure-ester entstehen. Das Addukt mit Maleinsäure-anhydrid wurde einem oxydativen Abbau unterworfen, der zu den homologen Caryophyllensäuren führte.

a) Anlagerungsprodukt von Maleinsäure-anhydrid an Caryophyllen.

Beim Erhitzen der beiden Komponenten in Benzol erhält man ein Gemisch von Ausgangsprodukten, dem bekannten Anlagerungsprodukt $C_{19}H_{26}O_3$ vom Smp. 98° und nicht destillierbaren Polymeren. Es zeigte sich, daß die Ausbeute an den verschiedenen Fraktionen weitgehend von den Reaktionsbedingungen abhängt. Durch Verlängerung der Umsetzungs-dauer sowie auch durch Erhöhung des Verhältnisses von Maleinsäure-anhydrid zu Caryophyllen gelingt es, die Ausbeute an Anlagerungsprodukt wie auch an polymeren Reaktionsprodukten zu steigern. Im günstigsten Fall trat ungefähr 90% des eingesetzten Caryophyllens in Reaktion, wobei etwa 70% unter Bildung des Anlagerungsprodukts $C_{19}H_{26}O_3$ reagierten. Bei den Umsetzungen konnte das Vorliegen wesentlicher Mengen eines nicht mit Maleinsäure-anhydrid reagierenden Anteils des Caryophyllen-Gemisches nicht beobachtet werden. Diese Tatsache macht es unwahrscheinlich, daß das Anlagerungsprodukt aus einem monocyclischen Anteil mit drei Doppelbindungen entsteht und spricht eher für eine Anlagerung unter Ringsprengung oder Wasserstoff-Verschiebung. Ein grundsätzlich verschiedenes Verhalten von Caryophyllenen verschiedener Provenienz wurde nicht festgestellt.

b) Anlagerungsprodukt von Acetylendicarbonsäure-ester an Caryophyllen.

Beim Erhitzen der beiden Komponenten während kurzer Zeit auf 180° bildet sich ein Anlagerungsprodukt $C_{21}H_{30}O_4$, das als der Dimethylester einer bicyclischen, dreifach ungesättigten Dicarbonsäure anzusprechen ist.

Es gelang nach Hydrierung aus dem Caryophyllen-Maleinsäure-anhydrid Addukt und aus dem Caryophyllen-Acetylendicarbonsäure-ester Addukt das gleiche, gesättigte Dianilid $C_{31}H_{42}O_2N_2$ vom Smp. 228° zu erhalten, womit nachgewiesen wurde, daß der Bildung der Addukte aus Caryophyllen und Maleinsäure-anhydrid bzw. Acetylendicarbonsäure-ester derselbe Reaktionsmechanismus zugrunde liegt.

c) Anlagerungsprodukt von Azodicarbonsäure-ester an Caryophyllen.

Caryophyllen reagiert schon bei Zimmertemperatur mit Azodicarbonsäure-ester unter Bildung eines Anlagerungsproduktes $C_{21}H_{34}O_4N_2$ vom Smp. 139° . Wahrscheinlich verläuft die Reaktion nach demselben Schema wie die Anlagerung von Maleinsäureanhydrid an Caryophyllen, da in beiden Fällen bicyclische, zweifach ungesättigte Addukte erhalten werden. Bei der alkalischen wie bei der sauren Verseifung spaltet das Caryophyllen-Azodicarbonsäure-ester Addukt ungefähr zwei Mol Kohlendioxyd ab. Die erhaltenen Verseifungsprodukte sind weder alkali- noch säure-löslich. Nur bei der sauren Verseifung werden Produkte erhalten, die Fehlingsche-Lösung reduzieren.

d) Abbau des Caryophyllen - Maleinsäure - anhydrid Addukts.

Der Abbau des Adduktes mit Ozon und Kaliumpermanganat gab neben höhermolekularen Säuren, die nicht in kristallisierte Derivate übergeführt werden konnten, eine Reihe von Dicarbonsäuren mittleren Molekulargewichts. Dieselben wurden in Form ihrer Dimethylester durch fraktionierte Destillation weitmöglichst getrennt und konnten nach Überführung in die Dianilide als d-trans-Norcaryophyllensäure, d-trans-Caryophyllensäure und d-trans-Homocaryophyllensäure identifiziert werden. Auf Grund der Tatsache, daß die drei Dicarbonsäuren aus einer einheitlichen kristallisierten Verbindung erhalten wurden, kann geschlossen werden, daß der Homocaryophyllensäure ebenfalls trans-Konfiguration zukommt.

Aus den Abbauresultaten geht hervor, daß im Caryophyllen-Maleinsäure-anhydrid Addukt der Vierring des Caryophyllens noch erhalten ist.

e) Es wurde versucht, auf Grund der Verseifungsgeschwindigkeiten der Dimethylester der d-trans-Norcaryophyllensäure, der d-trans-Caryophyllensäure und der d-trans-Homocaryophyllensäure Schlüsse auf ihre Konstitution zu ziehen. Die Bestimmung der Verseifungsgeschwindigkeiten führte zu dem

Schluß, daß sowohl bei der Caryophyllensäure wie auch bei der Homocaryophyllensäure sich keine Carboxylgruppe in α -Stellung zum quarternären, dimethylierten Kohlenstoffatom befinden dürfte.

Leer - Vide - Empty

EXPERIMENTELLER TEIL ¹⁾

Alle in dieser Arbeit verwendeten Roh-Caryophyllene wurden zuerst mehrmals mit 2n-Natronlauge gewaschen und dann im Vakuum fraktioniert. Die physikalischen Konstanten der verwendeten Fraktionen und die Herkunft der verschiedenen Caryophyllene sind in Tabelle I (vergl. S. 18) zusammengestellt.

A. Das Anlagerungsprodukt von Maleinsäureanhydrid an Caryophyllen.

Umsetzung der Caryophyllene mit Maleinsäure-anhydrid.

Die Darstellung und Aufarbeitung des Maleinsäureanhydrid-Addukts geschah nach der von Ruzicka, Plattner und Balla¹⁴⁾ angegebenen Methode. Zur genaueren Untersuchung der Reaktion wurden die Versuchsbedingungen systematisch variiert.

1. *Abhängigkeit der Ausbeute an Anlagerungsprodukt von der Erhitzungsdauer.*

200 g Caryophyllen A wurden mit 120 g Maleinsäureanhydrid in 500 cm³ absolutem Benzol auf dem Wasserbade gekocht. Dauer bei Versuch a: 24 Stunden; Versuch b: 48 Stunden; Versuch c: 96 Stunden.

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel möglichst weitgehend abgedampft und der Rückstand im Vakuum destilliert. Dabei wird als erste Fraktion (Sdp. etwa 75°; 10 mm) das überschüssige Maleinsäure-anhydrid, als zweite Fraktion (Sdp. etwa 70°; 1 mm) das nicht umgesetzte Caryophyllen und als dritte Fraktion (Sdp. etwa 170°; 1 mm) das Anlagerungsprodukt erhalten, während die polymeren Reaktionsprodukte im Rückstand verbleiben. Die den verschiedenen Versuchen entsprechenden Mengen dieser Fraktionen sind vorne in Tabelle II (S. 19) angegeben.

2. *Abhängigkeit der Ausbeute an Anlagerungsprodukt von dem Mengenverhältnis der beiden Komponenten.*

Es wurden umgesetzt:

Versuch a: 40 g Caryophyllen A mit 50 g Maleinsäure-anhydrid in 100 cm³ absolutem Benzol.

Versuch b: 40 g Caryophyllen A mit 100 g Maleinsäure-anhydrid in 100 cm³ absolutem Benzol.

Es wurde 24 Stunden auf dem Wasserbade gekocht. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches geschah wie oben angegeben. Die Mengen der verschiedenen, bei der Aufarbeitung erhaltenen Fraktionen sind vorne in Tabelle III (S. 20) angegeben.

Das nicht umgesetzte Caryophyllen (Fr. 2) wurde zur Entfernung der letzten Spuren Maleinsäure-anhydrid mit Wasserdampf destilliert und nach erneuter Vakuumdestillation zur Bestimmung der physikalischen Konstanten benützt. (vgl. Tab. III)

3. *Wiederholte Umsetzung von Caryophyllen mit Maleinsäure-anhydrid.*

Um festzustellen, ob sich ein nicht mit Maleinsäure-anhydrid reagierender Bestandteil des Caryophyllen-Gemisches anreichern lasse, wurde eine Probe Caryophyllen A wiederholt mit Maleinsäure-anhydrid umgesetzt.

Versuch a: 200 g Caryophyllen A wurden mit 120 g Maleinsäure-anhydrid in 500 cm³ absolutem Benzol 48 Stunden auf dem Wasserbade gekocht.

Das aus dem Reaktionsgemisch regenerierte Caryophyllen (Fr. 2) wurde erneut mit Maleinsäure-anhydrid umgesetzt.

Versuch b: 98 g Caryophyllen, regeneriert aus Versuch a, wurden mit 60 g Maleinsäure-anhydrid in 250 cm³ absolutem Benzol 48 Stunden auf dem Wasserbad gekocht.

Das aus dieser Umsetzung regenerierte Caryophyllen wurde nun ein drittes Mal mit Maleinsäure-anhydrid umgesetzt.

Versuch c: 43 g Caryophyllen, regeneriert aus Versuch b, wurden mit 24 g Maleinsäure-anhydrid in 100 cm³ absolutem Benzol 48 Stunden auf dem Wasserbad gekocht.

Die Aufarbeitung geschah jeweils wie oben angegeben. Die regenerierten Caryophyllene aus Versuch a und b wurden ohne weitere Reinigung zur erneuten Umsetzung verwendet. Das aus Versuch c regenerierte Caryophyllen wurde mit Wasserdampf destilliert und dann nach Destillation im Vakuum zur Bestimmung der physikalischen Konstanten benützt.

Die bei diesen Versuchen erhaltenen Ausbeuten sowie die physikalischen Konstanten der Fraktionen sind vorne in Tabelle IV (S. 21) angegeben.

4. Verhalten von Caryophyllenen verschiedenen Ursprungs gegen Maleinsäure-anhydrid.

Zur Verfügung standen drei Caryophyllene verschiedenen Ursprungs: Caryophyllen A, B und C. (Siehe Tabelle I, S. 18) Vor der Umsetzung mit Maleinsäure-anhydrid wurden die Caryophyllene frisch im Vakuum fraktioniert.

25 g des zu untersuchenden Caryophyllens wurden mit 15 g Maleinsäure-anhydrid in 75 cm³ absolutem Benzol 24 Stunden auf dem Wasserbad gekocht. Nach dem Abdampfen des Benzols wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum fraktioniert. Die den einzelnen Caryophyllen-Präparaten entsprechen-

den Mengen der Fraktionen sind in Tabelle V (S. 22) zusammengestellt.

Das nicht umgesetzte Caryophyllen wurde nach der Destillation mit Wasserdampf und im Vakuum zur Bestimmung der physikalischen Konstanten benützt. (Vergl. Tab. V, S. 22)

Anlagerungsprodukt $C_{19}H_{26}O_3$.

Die Fraktion vom Siedepunkt 170° (1 mm) aus den beschriebenen Umsetzungen kristallisiert zu etwa 70% beim Versetzen mit Petroläther. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther erhält man das Anlagerungsprodukt vom Smp. $96-98^\circ$. Aus allen Umsetzungen wurde dasselbe Anlagerungsprodukt erhalten. Untereinander und mit einem älteren Präparat von Balla gaben die Umsetzungsprodukte keine Schmelzpunktserniedrigung. Das Anlagerungsprodukt gibt mit Tetranitromethan eine Gelbfärbung und nimmt bei der Hydrierung 2 Mol Wasserstoff auf.

Hydrierung: 201 mg Substanz wurden mit 20 mg vorhydriertem Platindioxyd in 15 cm^3 Eisessig hydriert. Es wurden $30,6\text{ cm}^3$ (0° , 760 mm) Wasserstoff aufgenommen.

Ber. für $2H_2$: $29,8\text{ cm}^3$.

Aus 543 g der bei 170° (1 mm) siedenden Fraktion konnten 335 g (60%) kristallisiertes Anlagerungsprodukt vom Smp. $91-94^\circ$ erhalten werden. Die Reinigung bis zum höchsten Smp. von 98° ist infolge der leichten Löslichkeit des Anlagerungsproduktes in allen Lösungsmitteln sehr verlustreich.

Aus den Mutterlaugen konnte nach fraktionierter Destillation im Vakuum aus der bei etwa 180° (1 mm) siedenden Fraktion noch 51 g kristallisiertes Anlagerungsprodukt erhalten werden. Der Rest, 74 g, konnte nicht mehr zur Kristallisation gebracht werden. Die tiefersiedenden Fraktionen, Sdp. etwa $80^\circ-180^\circ$ (1 mm) sind ein Gemisch von Maleinsäure-anhydrid, Caryophyllen und Anlagerungsprodukt.

Laktonsäure $C_{19}H_{28}O_4$; aus nichtkristallisierenden Mutterlaugen des Caryophyllen-Maleinsäure-anhydrid Addukts.

1,45 g Mutterlaugen wurden mit 10 cm³ 2-n Salzsäure 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Das Rohprodukt wurde in Äther aufgenommen und in saure und neutrale Anteile getrennt. Aus dem sauren Anteil (1,35 g) kristallisierten beim Behandeln mit Benzol 0,4 g einer Säure aus, welche nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Benzol den Smp. 208° zeigte. Mit Tetranitromethan gab sie keine Gelbfärbung, und mit einem älteren Präparat vom selben Schmelzpunkt gab sie keine Schmelzpunktserniedrigung.

Zusammenfassend ist über die Ausbeute an Caryophyllen-Maleinsäure-anhydrid Addukt zu sagen, daß es je nach den Versuchsbedingungen gelingt, bis zu 90 % des eingesetzten Caryophyllens mit Maleinsäure-anhydrid umzusetzen. Dabei reagieren im günstigsten Falle 60—70 % des Caryophyllens unter Bildung des Adduktes vom Sdp. 170° (1 mm) und 20—30 % unter Bildung von polymeren Reaktionsprodukten.

Aus der Addukt-Fraktion vom Sdp. 170° (1 mm) kann in etwa 70prozentiger Ausbeute das kristallisierte Addukt C₁₉H₂₆O₃ gewonnen werden, dessen Smp. nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Petroläther auf 98° steigt. Die restlichen 30 % der Adduktfraktion können nicht mehr zur Kristallisation gebracht werden; sie geben jedoch beim Kochen mit verdünnter Salzsäure in etwa 30prozentiger Ausbeute die Laktocarbonsäure C₁₉H₂₈O₄ vom Smp. 208°.

Cyclodicarbonsäure A, C₁₉H₂₈O₄; aus gelagertem Anlagerungsprodukt.

20 g 4 Monate altes Anlagerungsprodukt wurden mit 100 cm³ 2-n Sodalösung 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Die Lösung wurde abgekühlt und mit Essigsäure angesäuert. Die ausgefallene Säure wurde in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen und eingedampft. Nach Zugabe von Petroläther wurden 11,3 g einer kristallisierten Säure erhalten, die aus Benzol-Petroläther umkristallisiert bei 158° schmolz und mit einem Präparat der von Balla Cyclodicarbonsäure A genannten Verbindung keine Schmelzpunktserniedrigung gab.

3,770 mg Substanz gaben 9,848 mg CO₂ und 2,981 mg H₂O

C ₁₉ H ₂₈ O ₄	Ber.:	C 71,22 %	H 8,81 %
	Gef.:	C 71,29 %	H 8,85 %

B. Caryophyllen - Acetylendicarbonsäure - Addukt.

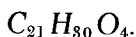
Umsetzung von Caryophyllen mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester

Versuch 1. 3,02 g Caryophyllen A wurden mit 0,9 g Acetylendicarbonsäure-dimethylester langsam auf 180° erhitzt und 15 Min. auf dieser Temperatur gehalten. Nach beendeter Reaktion wurde im Vakuum fraktioniert. Dabei erhält man als erste Fraktion das überschüssige Caryophyllen (Sdp. etwa 70°, 1 mm) und als zweite Fraktion das Addukt (Sdp. 170 – 180°, 1 mm). Die polymeren Reaktionsprodukte verbleiben im Rückstand. Es wurden so erhalten: Fr. 1 0,82 g; Fr. 2 1,68 g; Rückstand 0,40 g.

Versuch 2. 1,0 g Caryophyllen A wurde mit 0,8 g Acetylendicarbonsäure-ester in der oben beschriebenen Weise umgesetzt und anschließend destilliert. Es wurden erhalten: Fr. 1 0,23 g; Fr. 2 0,89 g; Rückstand 0,69 g.

Es hat sich als günstig erwiesen, einen großen Überschuß an Caryophyllen zu verwenden, vgl. Versuch 1, da dann der Acetylendicarbon-ester fast quantitativ mit dem Caryophyllen reagiert und die Bildung von Polymeren geringer ist.

Addukt aus Acetylendicarbon-ester und Caryophyllen



Das durch Destillation gereinigte Addukt gab mit Tetranitromethan eine deutliche Gelbfärbung und zeigt keinerlei Neigung zur Kristallisation.

3,752 mg Substanz gaben 10,020 mg CO₂ und 2,950 mg H₂O

3,955 mg Substanz verbrauchten 6,772 cm³ 0,02-n Na₂S₂O₃

C ₂₁ H ₃₀ O ₄	Ber.:	C 72,80	H 8,73	OCH ₃ 17,92 %
	Gef.:	C 72,88	H 8,80	OCH ₃ 17,71 %

Hydrierung: 10,910 mg Substanz wurden mit 11 mg PtO₂ in 3 cm³ Eisessig hydriert. Es wurden 2,208 cm³ H₂(0°, 760 mm) aufgenommen. Doppelbindungszahl: 3,13.

Verseifung: 27,713 mg Substanz wurden mit 1,0 cm³ 0,5-n alkoholischer Kalilauge 16 Stunden gekocht. Der Überschuß an Lauge wurde mit 0,1-n Schwefelsäure zurücktitriert.

Verbrauch: 1,453 cm³ 0,1-n KOH.

Äquivalentgewicht: Ber. 173,2 Gef. 190,7.

Molekularrefraktion: $d_4^{21,6} = 1,0542$; $n_D^{21,6} = 1,5063$

M_D ber. 96,68; M_D gef. 97,66

$[\alpha]_D = +79,3^{\circ}$ (c = 1,26 in Chloroform)

Caryophyllen-Acetylendicarbonsäure-Addukt C₁₉H₂₆O₄.

3,0 g Caryophyllen-Acetylendicarbon-ester-Addukt wurden mit 30 cm³ 1-n methanolischer Kalilauge 4 Stunden auf dem Wasserbad gekocht. Durch Eindampfen der Lösung konnte 3,2 g schwerlösliches Kaliumsalz isoliert werden, das nach dem Zersetzen mit verdünnter Säure 1,85 g Säuren gab. Hiervon kristallisierten beim Übergießen mit Petroläther 0,74 g. Nach viermaligem Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther wurde der konstante Schmelzpunkt von 122—123° erreicht.

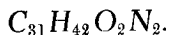
3,989 mg Substanz gaben 10,49 mg CO₂ und 2,99 mg H₂O

C₁₉H₂₆O₄ Ber. C 71,67 H 8,23 %

Gef. C 71,77 H 8,39 %

$[\alpha]_D = +77,2^{\circ}$ (c = 1,45 in Chloroform)

Dianilid des Hexahydro-acetylendicarbonsäure-Addukts



α) Aus Ester.

Hydrierung: 768 mg des durch Umsetzung von Caryophyllen mit Acetylendicarbon-ester erhaltenen, durch Destillation gereinigten Adduktesters wurden mit 30 mg vorhydriertem Platindioxyd in 25 cm³ Eisessig hydriert. Innert fünf Stunden wurde die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. (Ber. für

3 H₂ 149 cm³, gef. 146 cm³ 0°; 760 mm.) Zur Reinigung wurde im Vakuum destilliert.

Physikalische Konstanten: Sdp. etwa 170° (1 mm) $n_D^{20} = 1,4807$
 $[\alpha]_D = -13,5^\circ$ (c = 2,30 in Alkohol)

Dianilid: 350 mg des durch Destillation gereinigten Hexahydroaddukt-esters wurden zu einer Grignard-Lösung gegeben, welche aus 0,25 g Magnesiumspäne, 1,5 g Methyljodid und 0,8 g Anilin in 50 cm³ Äther bereitet worden war. Nach dem Aufarbeiten wurden 400 mg neutrale Anteile erhalten, wovon beim Behandeln mit Petroläther 85 mg kristallisierten. Nach viermaligem Umkristallisieren aus Benzol wurde der konstante Schmelzpunkt von 228° (Vak.) erreicht.

3,644 mg Substanz gaben 10,448 mg CO₂ und 2,884 mg H₂O

2,863 mg Substanz gaben 0,166 cm³ N₂ bei 16° und 718 mm

C₃₁H₄₂O₂N₂ Ber. C 78,44 H 8,92 N 5,90%

Gef. C 78,25 H 8,86 N 6,47%

$[\alpha]_D = +39^\circ$ (c = 0,48 in Aceton)

b) Aus kristallisierter Säure.

Hydrierung: 193,8 mg der Adduktsäure vom Smp. 122–123° wurden mit 30 mg vorhydriertem Platindioxyd in 15 cm³ Eisessig hydriert. Es wurden 40,1 cm³ (0°; 760 mm) aufgenommen. Berechnet für 3 Mol Wasserstoff 41,0 cm³.

Da das Hydrierungsprodukt keinerlei Neigung zur Kristallisation zeigte, wurde es mit Diazomethan verestert und im Vakuum destilliert. Es wurden 180 mg Hexahydroadduktester erhalten.

Sdp. etwa 180° (1 mm); $n_D^{20} = 1,4830$; $[\alpha]_D = -11^\circ$ (c = 2,19 in Alkohol)

3,560 mg Substanz gaben 9,35 mg CO₂ und 3,24 mg H₂O

C₂₁H₃₆O₄ Ber. C 71,55 H 10,30%

Gef. C 71,67 H 10,18%

Dianilid: 140 mg des Hexahydroadduktesters wurden zu einer Grignard-Lösung gegeben, die aus 0,12 g Magnesiumspänen, 0,8 g Methyljodid und 0,4 g Anilin bereitet worden war. Nach dem Aufarbeiten wurden 180 mg neutrale Anteile erhalten,

wovon mit Petroläther 25 mg kristallisierten. Nach viermaligem Umkristallisieren aus Benzol wurde der Schmelzpunkt von 228° (Vak.) erreicht. In Mischung mit dem obigen direkt aus Adduktester bereiteten Dianilid trat keine Schmelzpunktserniedrigung ein.

3,800 mg Substanz gaben	10,94 mg CO ₂	und	2,97 mg H ₂ O
5,161 mg Substanz gaben	0,227 cm ³ N	bei 16°	und 724 mm
C ₃₁ H ₄₂ O ₂ N ₂	Ber. C 78,44	H 8,92	N 5,90 %
	Gef. C 78,57	H 8,75	N 6,03 %

Das Dianilid gab mit dem «trans»-Dianilid des Tetrahydro-Caryophyllen Maleinsäure-anhydrid Addukts von Balla keine Schmelzpunktserniedrigung.

0,12 g Mutterlaugen des Dianilids wurden in 5 cm³ Petroläther unter Zugabe eines Tropfens Benzol gelöst und an 3,5 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Alle Eluate waren braune Öle, die nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten.

C. Addukt aus Azodicarbonsäure-ester und Caryophyllen.

20,9 g (0,12 Mol) Azodicarbonsäure-diäthylester wurden im Vakuum mit 24,8 g Caryophyllen A (s. Tab. I, S. 18) gemischt. Dabei stieg die Temperatur bis über 100°. Die gelbe Farbe des Azodicarbonsäure-esters verschwand nach kurzer Zeit. Nachdem das Reaktionsgemisch 15 Stunden lang bei Zimmertemperatur gestanden war, wurde in Petroläther aufgenommen. Nach 2 Tagen bei -10° schieden sich Kristalle aus, die abfiltriert und einmal aus 70 prozentigem, wässrigem Methanol umkristallisiert wurden. Dabei erhielt man 6,91 g (15 %) Addukt vom Smp. 112–122°. Nach weiterem Umkristallisieren aus Petroläther-Essigester und Petroläther wurde der konstante Schmelzpunkt von 139° erreicht. Aus den Mutterlaugen ließen sich selbst durch chromatographische Reinigung keine kristallisierten Verbindungen isolieren.

Caryophyllen-Azodicarbonsäure-diäthylester Addukt, Smp. 139°

3,624 mg Substanz gaben 8,850 mg CO₂ und 2,941 mg H₂O
 4,372 mg " " " 0,291 cm³ N₂ (16°/728 mm)
 3,137 mg " verbrauchten 4,940 cm³ 0,02-n Na₂S₂O₃
 4,240 mg " nahmen 0,500 cm³ H₂ (0°/760 mm) auf.
 C₂₁H₃₄O₄N₂ Ber. C 66,63 % H 9,05 % N 7,40 % OC₂H₅ 23,80 %
 Gef. C 66,64 % H 9,08 % N 7,53 % OC₂H₅ 23,64 %
 Doppelbindungszahl: Gef. 1,99. [α]_D = +39° (c = 1,64 % in Chloroform)

Bei einem anderen Ansatz von 3,65 g Azodicarbonsäure-ester und 4,30 g Caryophyllen wurde das glasige Reaktionsgemisch zuerst durch Destillation gereinigt.

Fraktionierung des Caryophyllen-Azodicarbonsäure-ester Addukts. Druck 1 mm.

Fr.	Sdp.	Gewicht	Bemerkungen
1	bis 165°	0,92 g	
2	165 – 170°	1,49 g	Analyse
3	184 – 187°	3,66 g	Analyse

Caryophyllen-Azodicarbonsäure-diäthylester Addukt

C₂₁H₃₄O₄N₂ Ber. C 66,63 % H 9,05 % N 7,40 %

Analysen:

Fr. 2. 3,890 mg Substanz gaben 9,424 mg CO₂ und 3,079 mg H₂O

Gef.: C 66,11 % H 8,86 %

Fr. 3. 3,735 mg Substanz gaben 9,107 mg CO₂ und 2,996 mg H₂O

3,080 mg " " " 0,213 cm³ N₂ (20°/734 mm)

Gef. C 66,54 % H 8,98 % N 7,78 %

Aus der Fr. 3 ließen sich durch Behandeln mit Petroläther 0,45 g (12,5 %) der vorn beschriebenen kristallisierten Substanz isolieren, deren Schmelzpunkt nach mehrmaligem Umkristallisieren auf 139° stieg.

*Verseifung des durch Destillation gereinigten
Caryophyllen-Azodicarbonsäure-ester-Addukts.*

a) Alkalisch.

0,3726 g Addukt wurden mit 100 cm³ 0,1-n Natronlauge 4 Stunden auf dem Wasserbad unter Kohlensäureausschluß gekocht.

Das ausgefallene Natriumcarbonat wurde abfiltriert, gewaschen, getrocknet und gewogen.

Gefunden: 0,161 g Na₂CO₃.

Berechnet: 0,209 g Na₂CO₃ für 2 Mol CO₂.

b) Sauer.

0,9920 g Addukt wurden mit 8,00 cm³ 0,918-n alkoholischer Schwefelsäure 23 Stunden unter Rückfluß im Stickstoffstrom gekocht. Die bei der Verseifung freiwerdende Kohlensäure wurde in zwei Natronkalkröhren unter Vorschaltung eines Chlorcalciumrohres aufgefangen.

Es wurden 0,198 g CO₂ aufgefangen.

Berechnet 0,225 g CO₂ für 2 Mol CO₂.

In beiden Fällen werden somit annähernd 2 Mol Kohlensäure abgespalten.

Die Verseifungsprodukte waren weder bei der alkalischen noch bei der sauren Verseifung alkali- oder säure-löslich und konnten auch nicht zur Kristallisation gebracht werden.

Nur die Produkte der sauren Verseifung reduzierten Fehlingsche-Lösung.

Hydrierung des Caryophyllen-Azodicarbonsäure-ester-Addukts.

a) Des durch Destillation gereinigten Addukts. Sdp. 184–187° (1 mm). 0,1334 g Substanz wurden in 1,4 cm³ Alkohol mit 3,75 mg Platindioxyd hydriert. Innert 6 Stunden wurden 12,6 cm³ H₂ (0°, 760 mm) aufgenommen. Berechnet: 15,8 cm³ H₂ für 2 Mol Wasserstoff. Die Wasserstoff-Aufnahme entspricht ca. 1,61 Mol.

b) Des kristallisierten Addukts. Smp. 138–139°.

194,9 mg Addukt wurden in 2,5 cm³ Alkohol mit 14 mg Platindioxyd hydriert. Innert 3½ Stunden wurden 26,3 cm³ H₂ (28°, 735 mm) aufgenommen. Berechnet: 26,3 cm³ H₂ für 2 Mol. Wasserstoff.

Weder das Hydrierungsprodukt der Hydrierung a, noch dasjenige der Hydrierung b konnte zur Kristallisation gebracht werden.

Verseifung der Hydrierungsprodukte.

a) der Hydrierung a.

130 mg des hydrierten Addukts wurden mit 2,5 cm³ 1-n alkoholischer Natronlauge 6 Stunden gekocht, mit 5 cm³ 2-n Salzsäure angesäuert und ausgeäthert. Die nach dem Abdampfen des Äthers zurückbleibende Substanz reduzierte weder Fehlingsche-Lösung noch gab sie ein Pikrat. Nach dem Alkalischemachen fielen einige Milligramm einer flockigen Substanz aus, die ausgeäthert wurden. Die Substanz konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden.

b) Der Hydrierung b.

190 mg des hydrierten Addukts wurden 22 Stunden mit 2 cm³ 1-n alkoholischer Kalilauge in Stickstoffatmosphäre unter Rückfluß gekocht. Es wurden dann 1,4 cm³ Wasser zugegeben, wobei ein Öl ausfiel. Nach Zugabe von 3,8 cm³ 1-n Salzsäure wurde zweimal mit Äther ausgeschüttelt. Die wässrige Lösung wurde durch Zusatz von 2,8 cm³ 1-n Natronlauge alkalisch gemacht; dabei fielen Spuren einer festen Substanz aus. Durch Ausäthern der Lösung konnten etwa 5 mg Substanz isoliert werden. Die Substanz reagierte alkalisch und reduzierte Fehlingsche-Lösung nicht.

D. Oxydativer Abbau des Caryophyllen-Maleinsäureanhydrid-Addukts.

Ozonisierung des Adduktes.

30 g Addukt wurden in 300 cm³ Eisessig gelöst. Durch die Lösung wurde ein ca. 5 proz. Ozonstrom mit einer Geschwindig-

keit von 0,02 Mol Ozon pro Stunde geleitet. Nach etwa 8 Stunden entfärbte die Lösung Brom nicht mehr und absorbierte Ozon nur mehr sehr schwach. Nach 26 Stunden Dauer der Ozonisierung wurde die Lösung mit 30 cm³ Wasser versetzt und 8 Stunden auf 60–80° erwärmt. Sie zeigte dann nur noch sehr schwache Peroxydreaktion. Die Prüfungen auf leichtflüchtige Produkte, wie Aceton, Acetaldehyd und Formaldehyd gaben negative Resultate. Der Eisessig wurde nun im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in saure und neutrale Anteile getrennt. An letzteren waren nur sehr geringe Mengen entstanden (0,3) g. Sie wurden nicht untersucht.

Aufarbeitung der sauren Anteile: Kleinere Proben der Säuren wurden einerseits mit Methanol und Salzsäure, andererseits mit Diazomethan verestert und der Destillation unterworfen. In beiden Fällen wurden praktisch keine tiefsiedenden Ester erhalten. 75 % der rohen Ester destillierten bei ca. 235–260° (1 mm); der Rest bildete einen nicht mehr destillierbaren Rückstand. Die Analyse des Destillats entsprach etwa der Zusammensetzung C₂₀H₃₀O₈ mit 3 Methoxylgruppen. Das Produkt war aber wahrscheinlich nicht einheitlich und ließ sich auch nicht in kristallisierte Derivate überführen.

Sdp. ca 200° (1 mm) $n_D^{20} = 1,4795$

3,748 mg Substanz gaben 8,247 mg CO₂ und 2,616 mg H₂O

3,184 mg Substanz v. rbrauchten 7,382 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃.

C ₂₀ H ₃₀ O ₈	Ber.	C 60,28	H 7,59	3 OCH ₃	23,36 %
	Gef.	C 60,05	H 7,81	3 OCH ₃	23,98 %

Oxydation der sauren Anteile mit Kaliumpermanganat.

Proben der bei der Ozonisierung erhaltenen rohen Säuren wurden in verdünnter Soda gelöst und mit steigenden Mengen von Kaliumpermanganat bei Temperaturen von 20–50° nachoxydiert. Der Braunstein wurde durch Einleiten von Schwefeldioxyd in Lösung gebracht. Anschließend wurden die Reaktionsprodukte verestert und die Ester fraktioniert. Neben sehr tiefsiedenden Estern und unverändert hochsiedenden Anteilen

wurden so wechselnde Mengen von Estern mittleren Molekulargewichts gewonnen. Die besten Ausbeuten an diesen wertvollen Anteilen wurden bei Verwendung von 2,5 g Kaliumpermanganat auf 1 g roher Säuren und langsamer Oxydation bei Zimmertemperatur erhalten, wobei nur gegen den Schluß kurz auf 30–40° erwärmt wurde. Die Ausbeute an Esterfraktionen vom Sdp. ca. 50–100° (1 mm) betrug dabei etwa 20 % vom Gewicht des verwendeten Adduktes, während etwa die gleiche Gewichtsmenge in Form der hochsiedenden Anteile (Sdp. 200–250°, 1 mm) zurückgewonnen wurde.

Den wichtigsten Teil der Aufarbeitung bildete die sorgfältige Fraktionierung der Methylester. Es standen dazu 5,65 g (Sdp. 50–100°, 1 mm) zur Verfügung, die zuerst in 2 Portionen von 3,6 bzw. 2,05 g in 3 Hauptanteile mit folgenden Konstanten getrennt wurden:

A Sdp. (1 mm) bis 75°; $n_D^{20} = 1,429 - 1,441$

B Sdp. „ 75 „ 100°; $n_D^{20} = 1,444 - 1,448$

C Sdp. „ über 100°

Zur weiteren Fraktionierung von A und B wurde eine Mikrokolonne nach Craig²⁸⁾ benützt. Der Anteil C wurde nicht näher untersucht.

Fraktionierung des Anteils A (1,84 g)

Druck 6 mm.

Nr.	Ölbad Temp.	Mantel Temp.	Gewicht	n_D^{20}	$[\alpha]_D^{21}$ in Methanol	Bemerkungen
A 1	bis 110°	70°	160 mg	1,4214	0° c=0,91	Verseifung
2	„ 113°	80°	210 „	1,4234		
3	„ 115°	80°	190 „	1,4257	+13,3° 1,13	
4	„ 120°	90°	220 „	1,4304		
5	„ 125°	90°	180 „	1,4369	+49,7° 2,11	Analyse Anilid
6	„ 130°	100°	170 „	1,4399		
7	„ 135°	110°	180 „	1,4409	+50,0° 2,08	
8	„ 140°	120°	310 „	1,4419		Analyse
9	„ 140°	120°	110 „	1,4439	+44,0° 1,07	

Fraktionierung des Anteils B
Druck 1 mm.

Nr.	Ölbad Temp.	Gewicht	n_D^{20}	$[\alpha]_D^{21}$ in Methanol	Bemerkungen
B 1	90—92°	110 mg	1,4418	+53,2° c = 3,42	
2	bis 92°	160 "	1,4434		
3	" 96°	180 "	1,4448	+44,1° 2,79	Analyse
4	" 100°	170 "	1,4459		
5	" 100°	230 "	1,4459	+43,5° 5,75	Analyse
6	" 100°	250 "	1,4465		Anilid
7	" 105°	230 "	1,4470		Anilid
8	" 105°	220 "	1,4470	+40,8° 4,36	Analyse

Norcaryophyllensäure-dimethylester	$C_{10}H_{16}O_4$	Ber. C 59,98	H 8,05%
Caryophyllensäure-dimethylester	$C_{11}H_{18}O_4$	" " 61,66	" 8,47%
Homocaryophyllensäure-dimethylester	$C_{12}H_{20}O_4$	" " 63,13	" 8,83%

Fraktion A 5: 3,770 mg Substanz gaben 8,161 mg CO₂ und 2,658 mg H₂O
Gef. C 59,08 H 7,89%

Fraktion A 8: 4,075 mg Substanz gaben 8,979 mg CO₂ und 2,995 mg H₂O
Gef. C 60,13 H 8,22%

Fraktion B 3: 4,122 mg Substanz gaben 9,213 mg CO₂ und 3,123 mg H₂O
Gef. C 60,99 H 8,48%

Fraktion B 5: 4,028 mg Substanz gaben 8,982 mg CO₂ und 3,043 mg H₂O
Gef. C 60,85 H 8,45%

Fraktion B 8: 3,638 mg Substanz gaben 8,209 mg CO₂ und 2,801 mg H₂O
Gef. C 61,58 H 8,62%

Herstellung der Anilide.

Da aus den verschiedenen Esterfraktionen keine kristallisierten Säuren erhalten werden konnten, wurden ausgehend von einigen Esterfraktionen nach Hardy²⁵⁾ die Anilide hergestellt.

Fraktion A 6:

Zu einer Grignard-Lösung aus 100 mg Magnesiumspänen und 650 mg Methyljodid wurden 350 mg Anilin in 5 cm³ absolutem Äther hinzugetropft und 15 Minuten am Wasserbad gekocht. Die Lösung wurde abgekühlt und dann 85 mg des Dimethylesters der Fraktion A 6 in 5 cm³ absolutem Äther dazu gegeben. Nun wurde 1 Stunde am Wasserbad gekocht. Nach dem Aufarbeiten wurden zwei Anilide erhalten: ein in Äther fast unlösliches und ein in diesem Lösungsmittel leichtlösliches Anilid. Das letztere (65 mg) wurde aus Benzol-Petroläther umkristallisiert und schmolz dann konstant bei 178–179°.

3,818 mg Substanz gaben 10,408 mg CO₂ und 2,320 mg H₂O

C ₂₀ H ₂₂ O ₂ N ₂	Ber.	C 74,51	H 6,88 %
	Gef.	C 74,40	H 6,80 %

$[\alpha]_D^{22} = + 165^\circ$ (c = 1,03 in Chloroform)

Das Präparat ist identisch mit dem weiter unten beschriebenen Dianilid der d-trans-Norcaryophyllensäure, mit dem es keine Schmelzpunktserniedrigung gibt.

Das zweite, in Äther unlösliche Anilid (20 mg) war identisch mit dem Dianilid vom Smp. 282° der d-trans-Caryophyllensäure.

Fraktion B 6 und B 7:

400 mg dieser vereinigten Fraktionen gaben 290 mg eines in Äther unlöslichen und 130 mg eines ätherlöslichen Anilids.

a) Das erstere wurde zur Reinigung mit Alkohol ausgekocht, dann im Hochvakuum sublimiert und schließlich aus Cyclohexanon umkristallisiert. Smp. 282–283°.

3,870 mg Substanz gaben 10,635 mg CO₂ und 2,490 mg H₂O

C ₂₁ H ₂₄ O ₂ N ₂	Ber.	C 74,97	H 7,19 %
	Gef.	C 74,99	H 7,20 %

$[\alpha]_D^{51,5} = + 19^\circ$ (c = 1,19 in Pyridin)

Das Produkt ist identisch mit dem Dianilid der d-trans-Caryophyllensäure. Mischschmelzpunkt.

b) Das zweite, leicht ätherlösliche Anilid aus diesen Esterfraktionen wurde aus Benzol-Petroläther umkristallisiert. Smp. 183–184°.

3,846 mg Substanz gaben 10,618 mg CO₂ und 2,553 mg H₂O
 2,900 mg Substanz gaben 0,214 cm³ N₂ (21°, 726 mm)

C ₂₂ H ₂₆ O ₂ N ₂	Ber.	C 75,40	H 7,48	N 8,00%
	Gef.	C 75,34	H 7,43	N 8,18%

$$[\alpha]_D^{23} = -73,6^\circ \quad (c = 1,40 \text{ in Chloroform})$$

Das Produkt ist identisch mit dem Dianilid der Homocaryophyllensäure.

Derivate der d-trans-Norcaryophyllensäure.

Ein aus Benzol-Petroläther bis zur Schmelzpunktkonstanz umkristallisiertes Präparat von d-trans-Norcaryophyllensäure zeigte folgende Konstanten: (Smp. 122–124,5°)

$$[\alpha]_D^{15} = +91,8^\circ \quad (c = 2,80 \text{ in Benzol})$$

$$[\alpha]_D^{15} = +89,0^\circ \quad (c = 2,98 \text{ in Chloroform})$$

Weiteres Umkristallisieren änderte weder den Schmelzpunkt noch die spez. Drehung.

3,878 mg Substanz gaben 7,917 mg CO₂ und 2,459 mg H₂O

C ₈ H ₁₂ O ₄	Ber.	C 55,80	H 7,03%
	Gef.	C 55,71	H 7,10%

Methylester, Präparat α: aus obiger Säure mit Diazomethan.

$$n_D^{20} = 1,4395 \quad [\alpha]_D^{15} = +57,5^\circ \quad (c = 7,44 \text{ in Benzol})$$

3,832 mg Substanz gaben 8,422 mg CO₂ und 2,763 mg H₂O

C ₁₀ H ₁₆ O ₄	Ber.	C 59,98	H 8,05%
	Gef.	C 59,98	H 8,07%

Methylester, Präparat b: aus früheren Untersuchungen frisch destilliert.

Sdp. 100° (14 mm); $n_D^{20} = 1,4400$; $[\alpha]_D = +59,5^\circ$ (c = 4,92 in Methanol).

In Substanz: $[\alpha]_D^{20} = +48,6^\circ$ (Schichtdicke 1 dm)

Dianilid: (aus dem Dimethylester Präparat a) Smp. 178—179°

$$[\alpha]_D^{15} = +170^{\circ} \quad (c = 1,03 \text{ in Chloroform})$$

$$[\alpha]_D^{15} = +81,3^{\circ} \quad (c = 1,34 \text{ in Pyridin})$$

Dianilid: (aus Dimethylester Präparat b)

Aus 600 mg dieses Esters wurden 630 mg eines Dianilids erhalten, das nach Umkristallisieren aus Benzol konstant bei 178—179° schmolz.

3,652 mg Substanz gaben 9,991 mg CO₂ und 2,224 mg H₂O

3,992 mg Substanz gaben 0,312 cm³ N₂ (21°, 727 mm)

C₂₀H₂₂O₂N₂ Ber. C 74,51 H 6,88 N 8,69%

 Gef. C 74,66 H 6,81 N 8,84%

$$[\alpha]_D^{22} = +178^{\circ} \quad (c = 1,19 \text{ in Chloroform})$$

Derivate der d-trans-Caryophyllensäure.

Ein altes Präparat von Caryophyllensäure-dimethylester zeigte nach erneuter Destillation folgende Konstanten:

Sdp. 85° (1 mm); $n_D^{20} = 1,4442$; $[\alpha]_D^{22} = 44,5^{\circ}$ (c = 4,27 in Methanol).

Das daraus hergestellte Dianilid schmolz bei 281—283°.

$$[\alpha]_D^{51,5} = +19^{\circ} \quad (c = 1,07 \text{ in Pyridin})$$

3,774; 3,852 mg Substanz gaben 10,396; 10,611 mg CO₂ und

2,441; 2,501 mg H₂O

C₂₁H₂₄O₂N₂ Ber. C 74,97 H 7,19%

 Gef. C 75,17; 75,18 H 7,24; 7,27%

Ein älteres Caryophyllensäure-Präparat wurde zuerst über das in Methanol schwerlösliche Kaliumsalz gereinigt und dann acht mal aus Benzol-Petroläther umkristallisiert. Smp. 75—77°.

3,874 mg Substanz gaben 8,208 mg CO₂ und 2,679 mg H₂O

C₉H₁₄O₄ Ber. C 58,05 H 7,58%

 Gef. C 57,82 H 7,74%

$$[\alpha]_D^{21} = +35,3^{\circ} \quad (c = 6,0 \text{ in Benzol})$$

65 mg der obigen Säure wurden mit Diazomethan verestert und dann destilliert.

$$n_D^{20} = 1,4436 \quad [\alpha]_D^{15} = +44,7^{\circ} \quad (c = 3,20 \text{ in Benzol})$$

$$[\alpha]_D^{15} = +41,3^{\circ} \quad (c = 4,12 \text{ in Methanol})$$

3,663 mg Substanz gaben 8,274 mg CO₂ und 2,760 mg H₂O

C ₁₁ H ₁₈ O ₄	Ber.	C 61,66 %	H 8,47 %
	Gef.	C 61,64 %	H 8,43 %

Dieser Ester wurde in der beschriebenen Weise ins Dianilid übergeführt, das den Smp. 282° zeigte.

Derivate der cis-Caryophyllensäure.

1,82 g trans-Caryophyllensäure wurden mit 12 g Acetanhydrid und 0,6 g wasserfreiem Natriumacetat 3 1/2 Stunden zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Äther aufgenommen, gründlich mit Wasser gewaschen, im Vakuum abgedampft und der Rückstand destilliert. Es wurden 1,12 g Caryophyllensäureanhydrid erhalten. Durch Kochen mit Wasser wurde daraus die cis-Säure erhalten, die nach Umkristallisieren aus Cyclohexan bei 74–75° schmolz.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -45,3^{\circ} \text{ (c = 5,03 in Benzol)}$$

Der daraus mit Diazomethan hergestellte Methylester zeigte folgende Konstanten:

Sdp. 85° (1 mm); $n_{\text{D}}^{20} = 1,4465$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -36,3^{\circ}$ (c = 3,86 in Benzol)

Das aus dem Ester hergestellte Dianilid schmolz nach dem Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther bei 198–199°.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -161^{\circ} \text{ (c = 1,04 in Chloroform)}$$

3,704 mg Substanz gaben 10,167 mg CO₂ und 2,356 mg H₂O

C ₂₁ H ₂₄ O ₂ N ₂	Ber.	C 74,97	H 7,19 %
	Gef.	C 74,91	H 7,12 %

Derivate der Homo-caryophyllensäure.

Verwendet wurde ein frisch destilliertes Präparat von Homocaryophyllensäure-dimethylester, das folgende Konstanten zeigte:

Sdp. 73° (1 mm); $n_{\text{D}}^{20} = 1,4517$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +43,1^{\circ}$ (c = 3,04 in Methanol)

3,914 mg Substanz gaben 9,080 mg CO₂ und 3,106 mg H₂O

C ₁₂ H ₂₀ O ₄	Ber.:	C 63,13	H 8,83 %
	Gef.:	C 63,31	H 8,88 %

Bei der Umsetzung von 250 mg dieser Fraktion mit einer Grignard-Lösung, die aus 0,25 g Magnesiumspänen, 1,5 g Methyljodid und 0,8 g Anilin in 20 cm³ absolutem Äther bereitet worden war, wurden zwei Anilide erhalten:

30 mg Caryophyllensäure-dianilid Smp. 282–283°

3,872 mg Substanz gaben	10,648 mg CO ₂ und	2,473 mg H ₂ O
3,697 mg Substanz gaben	10,165 mg CO ₂ und	2,365 mg H ₂ O
C ₂₁ H ₂₄ O ₂ N ₂	Ber. C 74,97	H 7,19 %
	Gef. C 75,05	H 7,15 %
	75,03	7,16 %

110 mg Homocaryophyllensäure-dianilid.

$$[\alpha]_D^{22} = -71,4^\circ \quad (c = 1,36 \text{ in Chloroform})$$

3,865 mg Substanz gaben	10,667 mg CO ₂ und	2,577 mg H ₂ O
3,804 mg Substanz gaben	10,519 mg CO ₂ und	2,577 mg H ₂ O
C ₂₂ H ₂₆ O ₂ N ₂	Ber. C 75,40	H 7,48 %
	Gef. C 75,32; 75,46	H 7,46; 7,58 %

570 mg Homocaryophyllensäure-dianilid wurden mit 10 cm³ Eisessig, 1 cm³ Wasser und 1 cm³ konz. Schwefelsäure 10 Stunden gekocht. Bei der Aufarbeitung wurden 280 mg Säure erhalten, die zur Reinigung im Hochvakuum destilliert wurden. Die Säure konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden.

$$[\alpha]_D^{15} = +105^\circ \quad (c = 2,52 \text{ in Benzol})$$

3,975 mg Substanz gaben	8,708 mg CO ₂ und	2,813 mg H ₂ O
C ₁₀ H ₁₆ O ₄	Ber. C 59,98	H 8,05 %
	Gef. C 59,78	H 7,92 %

Dimethylester: Die Säure wurde mit Diazomethan verestert.

Sdp. 90° (1 mm), $n_D^{20} = 1,4514$ $[\alpha]_D^{15} = +50,0^\circ$ (c = 3,56 in Benzol)

3,724 mg Substanz gaben	8,611 mg CO ₂ und	2,963 mg H ₂ O
C ₁₂ H ₂₀ O ₄	Ber. C 63,13	H 8,83 %
	Gef. C 63,10	H 8,90 %

E. Verseifungen der Dimethylester der Norcaryophyllensäure, der Caryophyllensäure und der Homocaryophyllensäure.

a) *d-trans-Norcaryophyllensäure-dimethylester* $C_{10}H_{16}O_4$.

21,593 mg Substanz wurden mit 50 cm³ 0,01-n alkoholischer KOH 2 1/2 Stunden gekocht. Zurücktitriert mit 0,1-n H₂SO₄.

Verbraucht theoretisch für Totalverseifung 2,157 cm³ 0,1-n KOH. Verbrauch 1,564 cm³ 0,1-n KOH.

Verseift 72,51 %.

21,502 mg Substanz wurden mit 11 cm³ 0,05-n alkoholischer KOH 30 Min. gekocht. Zurücktitriert mit 0,1-n H₂SO₄. Verbraucht theoretisch für Totalverseifung 2,148 cm³ 0,1-n KOH. Verbrauch 1,662 cm³ 0,1-n KOH.

Verseift 77,37 %.

b) *d-trans-Caryophyllensäure-dimethylester* $C_{11}H_{18}O_4$.

14,160 mg Substanz wurden mit 50 cm³ 0,01-n alkoholischer KOH 2 1/2 Stunden gekocht. Zurücktitriert mit 0,1-n H₂SO₄. Verbraucht theoretisch für Totalverseifung 1,322 cm³ 0,1-n KOH. Verbrauch 1,203 cm³ 0,1-n KOH.

Verseift 91 %.

19,568 mg Substanz wurden mit 11 cm³ 0,05-n alkoholischer KOH 30 Min. gekocht. Zurücktitriert mit 0,1-n H₂SO₄. Verbraucht theoretisch für Totalverseifung 1,827 cm³ 0,1-n KOH. Verbrauch 1,792 cm³ 0,1-n KOH.

Verseift 98,08 %.

c) *trans-Homocaryophyllensäure-dimethylester* $C_{12}H_{20}O_4$.

21,196 mg Substanz wurden mit 50 cm³ 0,01-n alkoholischer KOH 2 1/2 Stunden gekocht. Zurücktitriert mit 0,1-n H₂SO₄. Ver-

braucht theoretisch für Totalverseifung $1,857 \text{ cm}^3$ 0,1-n KOH.
Verbrauch $1,624 \text{ cm}^3$ 0,1-n KOH.

Verseift 87,45 %.

20,370 mg Substanz wurden mit 11 cm^3 0,05-n alkoholischer KOH 30 Min. gekocht. Zurücktitiert mit 0,1-n H_2SO_4 . Verbrauch theoretisch für Totalverseifung $1,785 \text{ cm}^3$ 0,1-n KOH.
Verbrauch $1,707 \text{ cm}^3$ 0,1-n KOH.

Verseift 95,63 %.

Die Analysen, Verseifungen und Absorptionsspektren wurden in der mikroanalytischen Abteilung des organisch-chemischen Instituts der Eidgenössischen Technischen Hochschule ausgeführt. Leitung Hs. Gubser und W. Manser.

Literaturverzeichnis

- 1) Ettling A **9**, 68 (1834)
- 2) Kremers und Schreiner, Pharm. Arch. **2**, 293 (1899)
- 3) O. Wallach und W. Walker A. **271**, 288 (1892)
- 4) E. Deussen A. **356**, 1 (1907)
- 5) E. Deussen J. pr. (2) **120**, 133 (1929)
- 6) F. W. Semmler und E. W. Mayer B. **44**, 3657 (1911)
- 7) L. Ruzicka und Alida H. Wind. Helv. **14**, 410 (1931)
- 8) L. Ruzicka u. W. Zimmermann, K. Huber. Helv. **19**, 343 (1936)
- 9) L. Ruzicka J. Soc. chem., Chem. and Ind. **54**, 509 (1935)
- 10) H. N. Rydon J. Soc. chem., Chem. and Ind. **57**, 123 (1938)
- 11) L. Ruzicka, K. Huber, Pl. A. Plattner, S. S. Deshapande und S. Studer Helv. **22**, 716 (1939)
- 12) G. R. Ramage und J. L. Simonsen J. Soc. chem., Chem. and Ind. **58**, 447 (1939)
- 13) L. Ruzicka und W. Zimmermann Helv. **18**, 219 (1935)
- 14) L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und G. Balla Helv. **24**, 1219 (1941)
- 15) G. Balla, Diss. E. T. H. 1942
- 16) H. N. Rydon Soc. **1939**, 537
- 17) O. Diels und K. Alder A. **460**, 98 (1928)
- 18) W. Hüchel und E. Goth B. **58**, 447 (1925)
- 19) K. Hultsch B. **72**, 1173 (1939)
- 20) K. Alder, F. Pascher und A. Schmitz B. **76**, 27 (1943)
- 21) A. Wassermann Soc. **1935**, 828
- 22) N. F. Goodway und T. F. West Soc. **1938**, 2028
- 23) K. Alder und H. F. Rickert A. **524** 180 (1936) B. **70**, 1364 (1937)
- 24) K. Dimroth Z. ang. Chem. **52**, 545 (1939)
- 25) D. V. N. Hardy Soc. **1936**, 398
- 26) O. Diels, J. H. Blom und W. Knoll A. **443**, 242 (1925)
- 27) O. Diels und K. Alder A. **450**, 237 (1926)
- 28) L. C. Craig Ind. Eng. Chem., Anal. Ed. **9**, 441 (1937)
- 29) H. N. Rydon Soc. **1937**, 1340
- 30) G. R. Ramage und J. L. Simonsen Soc. **1936**, 741

- ³¹⁾ G. R. Ramage und J. L. Simonsen Soc. 1937, 73
- ³²⁾ W. C. Evans, G. R. Ramage und J. L. Simonsen Soc. 1934 1806
- ³³⁾ G. R. Ramage und J. L. Simonsen Soc. 1935, 532
- ³⁴⁾ H. N. Rydon Soc. 1936 593
- ³⁵⁾ G. R. Ramage und J. L. Simonsen Soc. 1935, 1581
- ³⁶⁾ M. D. Owen, G. R. Ramage und J. L. Simonsen Soc. 1938 1211
- ³⁷⁾ W. Treibs B. 69, 41 (1936); B. 71, 612 (1938)
- ³⁸⁾ K. Huber Diss. E. T. H. 1940
- ³⁹⁾ L. Ruzicka, H. Waldmann, P. J. Meier und H. Hösli Helv. 16
169 (1933)

Für die ältere Caryophyllen-Literatur siehe: J. L. Simonsen, *The Terpenes*, Bd. II, S. 513 (1932) University Press, Cambridge. Eine Zusammenstellung der neueren Literatur findet sich in den Arbeiten von K. Huber, Diss. E. T. H., Zürich 1940, und G. Balla, Diss. E. T. H., Zürich 1942.

Lebenslauf

Am 19. Februar 1918 wurde ich in New York (U. S. A.) geboren und besuchte in Morristown N. J. die Morristown Public School und High School und die Oberreal-Schule in Stuttgart (Deutschland). Im April 1937 begann ich meine Studien an der Technischen Hochschule in Stuttgart, die ich an der Eidg. Technischen Hochschule in Zürich fortsetzte und mit dem Diplom im Herbst 1941 abschloß. Seit November 1941 arbeite ich im organisch-chemischen Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, wo ich vorliegende Promotionsarbeit ausführte und im Anschluß daran eine Arbeit über das Penicillin begann.

Zürich, den 17. Januar 1944.

Lincoln H. Werner