



Synthetische onderzoeken over het chromophore systeem van lumi-auxon

<https://hdl.handle.net/1874/359593>

A. g. w. 192, 1942.

SYNTHETISCHE ONDERZOEKINGEN
OVER HET CHROMOPHORE SYSTEEM
VAN LUMI-AUXON

J. BOLDINGH

100 p.

SYNTHETISCHE ONDERZOEKINGEN
OVER HET CHROMOPHORE SYSTEEM
VAN LUMI-AUXON

PROEFSCHRIFT

SYNTHETISCHE ONDERZOEKINGEN OVER HET
CHROMOPHORE SYSTEEM VAN LUMI-AUXON

BEHOEFTE VAN DE FACULTEIT VAN
WETENSCHAPPEN EN LETTEREN
VAN DE UNIVERSITEIT VAN
AMSTERDAM

1938

J. J. BOLLEA

AMSTERDAM

THE UNIVERSITY OF UTRACHT
LIBRARY

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK UTRECHT



3878 6327

Diss. Utrecht 1942

SYNTHETISCHE ONDERZOEKINGEN
OVER HET CHROMOPHORE SYSTEEM
VAN LUMI-AUXON

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN
DOCTOR IN DE WIS- EN NATUURKUNDE
AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE UTRECHT,
OP GEZAG VAN DEN WAARNEMEND
RECTOR-MAGNIFICUS L. VAN VUUREN,
HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER
LETTEREN EN WIJSBEGEERTE, VOLGENS
BESLUIT VAN DE SENAAT DER UNIVERSI-
TEIT TE VERDEDIGEN TEGEN DE BEDEN-
KINGEN VAN DE FACULTEIT DER WIS- EN
NATUURKUNDE OP MAANDAG 29 JUNI 1942,
DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

JAN BOLDINGH
GEBOREN TE BUITENZORG

KEMINK EN ZOON N.V. — OVER DEN DOM — UTRECHT

SYNTHETISCHE ONDERZOEKINGEN
OVER HET CHROMOPHORE SYSTEEM
VAN LIMI-ALIXON

PROFESSOR

TEN VERHOORING VAN DE GRAAD VAN
DOCTOR IN DE WET- EN NATUURKUNDE
AAN DE UNIVERSITEIT VAN UTRECHT
OP GEZAG VAN HET RECTORAAT
HETOR MONTAGNIER
HOOGSCOLEN VAN UTRECHT
UITGEVEN IN UTRECHT
BIJ DE UNIVERSITEIT
DIT IS VERVOLGD EN DEZELVE
EINDE VAN DE WET- EN
NATUURKUNDE IN JUNI 1912
DEZELVE VAN DE



JAN HUIJBOOM
VERVOLGD EN DEZELVE

LEZING EN ZONNEN - VERVOLGD EN DEZELVE

De verandering van mijn naam van de Grootvader van Thierick
naar die van mijn vader, Grootvader van Thierick, is
bevestigd en bevestigd in de kerkelijke registers van de kerk van Thierick.
In 1785 was ik ingekomen bij de kerk van Thierick en
mijn naam was Grootvader van Thierick.

Na het overlijden van mijn vader heb ik mijn naam
gewijzigd naar die van mijn vader, Grootvader van Thierick.
Ik heb mijn naam gewijzigd naar die van mijn vader, Grootvader van Thierick.
Ik heb mijn naam gewijzigd naar die van mijn vader, Grootvader van Thierick.
Ik heb mijn naam gewijzigd naar die van mijn vader, Grootvader van Thierick.
Ik heb mijn naam gewijzigd naar die van mijn vader, Grootvader van Thierick.
Ik heb mijn naam gewijzigd naar die van mijn vader, Grootvader van Thierick.
Ik heb mijn naam gewijzigd naar die van mijn vader, Grootvader van Thierick.
Ik heb mijn naam gewijzigd naar die van mijn vader, Grootvader van Thierick.

De verandering van mijn naam van de Grootvader van Thierick
naar die van mijn vader, Grootvader van Thierick, is
bevestigd en bevestigd in de kerkelijke registers van de kerk van Thierick.
In 1785 was ik ingekomen bij de kerk van Thierick en
mijn naam was Grootvader van Thierick.

De verandering van mijn naam van de Grootvader van Thierick
naar die van mijn vader, Grootvader van Thierick, is
bevestigd en bevestigd in de kerkelijke registers van de kerk van Thierick.
In 1785 was ik ingekomen bij de kerk van Thierick en
mijn naam was Grootvader van Thierick.

De verandering van mijn naam van de Grootvader van Thierick
naar die van mijn vader, Grootvader van Thierick, is
bevestigd en bevestigd in de kerkelijke registers van de kerk van Thierick.
In 1785 was ik ingekomen bij de kerk van Thierick en
mijn naam was Grootvader van Thierick.

*Aan de nagedachtenis van mijn Vader.
Aan mijn Moeder.*

De beëindiging van mijn studie aan de Universiteit te Utrecht biedt mij een welkome gelegenheid U, Hooggeleerden, Oud-Hooggeleerden en Lectoren in de faculteit der Wis- en Natuurkunde, te danken voor al hetgeen Gij tot mijn wetenschappelijke vorming hebt bijgedragen.

Wel in het bijzonder gaat hierbij mijn dank uit naar U, Hooggeleerde K ö g l, Hooggeachte Promotor. Zeer erkentelijk ben ik U niet alleen voor Uw leiding en Uw raadgevingen bij het tot stand komen van dit proefschrift doch ook voor Uw voortdurende belangstelling in mijn werk en voor de groote mate van vrijheid, welke Gij mij hebt toegestaan bij de keuze van mijn proeven. De jaren, waarin ik het voorrecht genoot als assistent aan Uw instituut verbonden te zijn, hebben veel bijgedragen tot de verrijking van mijn kennis en zullen steeds met waardeering in mijn gedachten blijven.

Aan hen, die mij gedurende mijn studie behulpzaam zijn geweest, betuig ik hier mijn hartelijke dank; de vriendschap, welke ik van zoo velen mocht ondervinden zal mij steeds een aangename herinnering zijn.

De hulp, welke ik van jou, B e p, heb mogen ontvangen, heeft mij de redactie van dit proefschrift aanmerkelijk verlicht; U, geachte mejuffrouw d e J o n g, dank ik zeer voor het persklaar maken van mijn manuscript.

Tenslotte wil ik een woord van dank richten tot het personeel van het Organisch-Chemisch Laboratorium voor de aangename wijze, waarop mij de noodige technische hulp werd verleend.

HOOFDSTUK I.

INLEIDING.

A. *Historisch overzicht.*

Ofschoon men reeds eenige tijd, vooral door de onderzoeken van Paál en Söding¹⁾ tot de overtuiging was gekomen, dat de celstrekking bij de plant afhankelijk is van de aanwezigheid van één of meerdere stoffen in de betrokken plantendeelen, slaagde men er gedurende nog een tiental jaren niet in iets naders omtrent de aard dezer stoffen te ontdekken.

Eerst de proeven van F. W. Went in 1927²⁾ gaven ons hierin eenig inzicht. Uit diffusiebepalingen van groeistof in agar, waarbij de relatieve concentratieverschillen door middel van de Avena-testmethode konden worden nagegaan, bleek, dat men met betrekkelijk laag moleculaire stoffen te maken had, waarvan het moleculairgewicht geschat werd te liggen tusschen 300 en 400. Deze omstandigheid is zeer zeker een aanmoediging geweest bij het chemisch onderzoek naar deze tot de phytohormonen behorende stoffen, waartoe Kögl en zijn medewerkers waren overgegaan.

De moeilijkheid, welke zich voordeed bij de isoleering van de phytohormonen, de z.g. auxinen, doordat deze in de natuur in zeer kleine concentraties voorkomen, was spoedig overwonnen toen bleek, dat menschenlijke urine een goede bron hiervoor vormde en het was hieruit, dat door Kögl en Haagen—Smit in 1931 voor het eerst een auxine in gekristalliseerde vorm werd geïsoleerd³⁾.

1) A. Paál, Ber. d. dtsch. bot. Ges. 37, 499 (1914); Jahrb. f. wiss. Bot. 58, 406 (1919); H. Söding, Ber. d. dtsch. bot. Ges. 41, 396 (1923); Jahrb. f. wiss. Bot. 64, 587 (1925).

2) F. W. Went, diss. Utrecht 1927.

3) F. Kögl en A. J. Haagen—Smit, Proc. Acad. Sci. Amsterdam 34, 1411 (1931); F. Kögl, A. J. Haagen—Smit en H. Erxleben, Z. physiol. Chem. 214, 241 (1931).

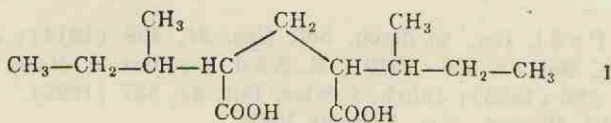
Later werd o.a. ook uit mout en maisolie deze auxine in zuivere vorm gewonnen, doch hierbij vond men nog een tweede verbinding, welke eveneens invloed uitoefende op de celstrekking en in chemische bouw een betrekkelijk geringe afwijking bezat in vergelijking met de eerste geïsoleerde auxine. Ter onderscheiding kregen de beide verbindingen de benamingen auxine-a en auxine-b.

In verband met de aard dezer dissertatie zullen wij slechts daar, waar het noodig blijkt, auxine-b in de beschouwingen betrekken, doch zullen wij ons overigens slechts bepalen tot de chemie van auxine-a en meer in het bijzonder van de daarvan afgeleide verbindingen.

Auxine-a, dat blijkens de analyse de brutosamenstelling $C_{18}H_{32}O_5$ bezat, reageerde zuur en was eenbasisch, waardoor dus twee der vijf zuurstofatomen in een carboxylgroep waren ondergebracht, terwijl door de vorming van een tri-(m-dinitrobenzoyl)-derivaat tot de aanwezigheid van drie alcoholische hydroxylgroepen besloten moest worden, waarvan er één ten opzichte van de carboxylgroep de δ -positie moest innemen; het zuur bezat n.l. een mutarotatie, welke snel haar eindwaarde bereikte, hetgeen op de vorming van een δ -lacton wees.

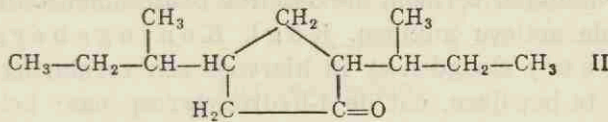
Tenslotte werd bij katalytische hydreeering 1 molecuul waterstof opgenomen en uit het aantal in auxine-a voorkomende waterstofatomen volgde hieruit, dat er in de verbinding een koolstofring moest voorkomen ⁴⁾.

Met behulp van deze gegevens is het na de identificatie van eenige afbraakproducten bij oxydatie van auxine-a en van de dihydro-verbinding gelukt de structuur op te helderen. Oxydatie van auxine-a met alkalische permanganaat gaf n.l. de vorming van een optisch actief dicarbonzuur $C_{13}H_{24}O_4$, waarvan bewezen werd, dat het α, α' -di-(sec.-butyl)-glutaarzuur was (I).



4) F. Kögl, H. Erxleben en A. J. Haagen-Smit, Z. physiol. Chem. 216, 31 (1933).

Daarnaast gaf oxydatie van dihydro-auxine-a met chromtrioxyde onderstaand ringketon $C_{13}H_{24}O$ (II):

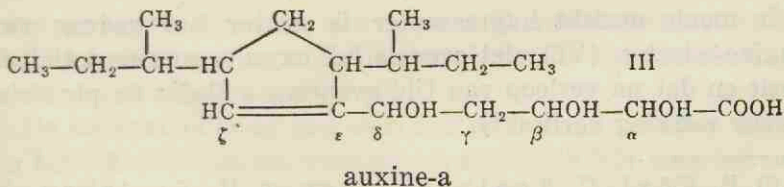


De dubbele binding moest zich dus in de ring bevinden en tevens was het duidelijk, dat de rest van auxine-a zich moest bevinden aan het koolstofatoom, waar zich bij deze oxydatie de keto-groep had gevormd, en het was nu nog slechts de vraag, welke plaats twee der drie hydroxylgroepen innamen in deze 5 koolstofatomen tellende aliphatische zijketen.

Hiertoe moeten wij auxine-b, dat volgens de brutosamenstelling 1 molecuul water minder bezit, in de beschouwing betrekken. Door analoge reacties was komen vast te staan, dat het verschil moest zijn terug te brengen tot de bouw der zijketen en het gelukte te bewijzen, dat auxine-b een β -ketozuur was.

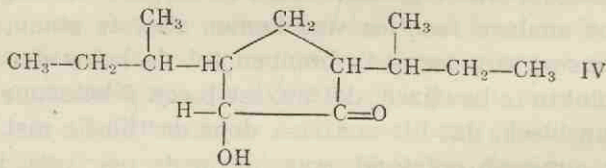
Toen nu bleek, dat uit auxine-a door destillatie met kaliumbisulfaat auxine-b ontstond, was hiermede nog eens bewezen, dat bij auxine-a de beide hydroxylgroepen in de aliphatische zijketen moesten worden ondergebracht en het mocht door een afbraak met lood-tetra-acetaat gelukken aan te toonen, dat deze hydroxylgroepen zich resp. aan het α - en het β -koolstofatoom moesten bevinden, daar zich glyoxylyzuur en een oxy-aldehyd met 16 koolstofatomen hadden gevormd.

Hiermede besloten K ö g l e n E r x l e b e n ⁵⁾ tot onderstaande structuurformule (III) voor auxine-a:

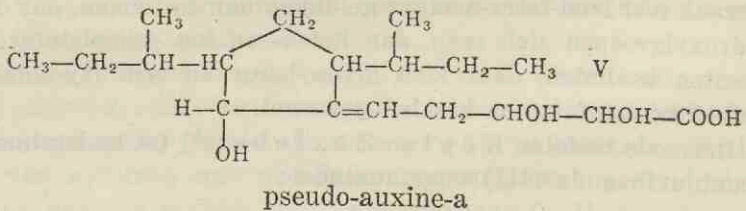


5) F. K ö g l e n H. E r x l e b e n, Z. physiol. Chem. 227, 51 (1934).

Zowel auxine-a als auxine-b bezitten de merkwaardige eigenschap in gekristalliseerde vorm en ook in oplossing na eenige maanden fysiologisch geheel onwerkzaam te worden, waarbij zich verbindingen vormen, die dezelfde brutosamenstelling hebben als de actieve auxinen. Kögl, Koningsberger en Erxleben⁶⁾ slaagden er in hiervoor een verklaring te vinden door te bewijzen, dat de δ -hydroxylgroep naar het ζ -koolstofatoom verschuift, waarbij de dubbele binding de semi-cyclische positie inneemt. Het aannemen van deze z.g. „allyl-verschuiving” berustte op het feit, dat het gelukte beide hierdoor gevormde inactieve isomeren te isoleeren en dat de verbinding niet meer de mogelijkheid tot mutaroteeren bezat. Hiermede in volkomen overeenstemming was de vorming van het onderstaande acyloïne (IV), dat door een afbraak met ozon werd verkregen en dat als dinitro-phenyl-hydrazon werd geïsoleerd:



Pseudo-auxine-a moet dus als volgt geformuleerd worden:



In menig opzicht interessanter is echter het gedrag van auxine-a-lacton (VI), dat evenals het oxyzuur auxine-activiteit bezit en dat na verloop van tijd eveneens volledig de fysiologische werking verliest⁷⁾.

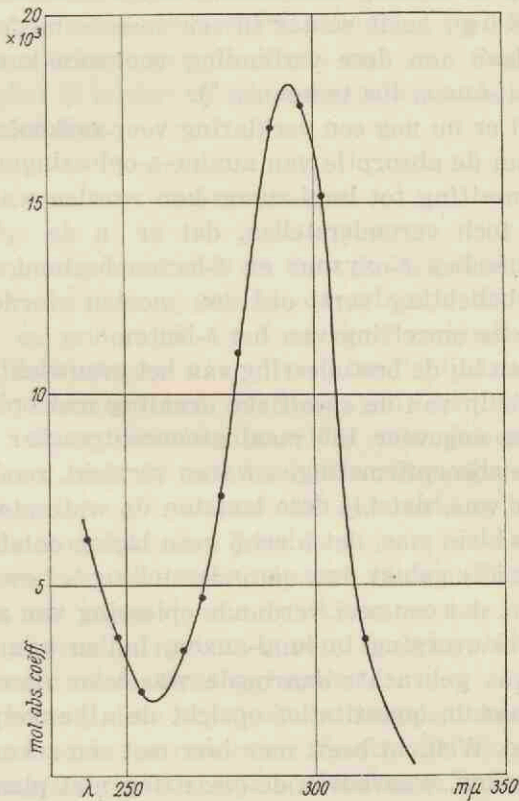
6) F. Kögl, C. Koningsberger en H. Erxleben, Z. physiol. Chem. 244, 266 (1936).

7) C. Koningsberger, Dissertatie Utrecht 1936 (gedeeltelijk gepubliceerd).

en men moest hieruit alreeds concludeeren, dat auxine-a-lacton gedurende de belichting een verandering had ondergaan onder vorming van een verbinding met een uitgesproken chromophoor systeem.

Figuur 1.

Het absorptiespectrum van lumi-auxon *).



Dat het auxine-a-lacton inderdaad in een andere verbinding was overgegaan, bleek weldra, doordat na belichting — i.e. na de meting van het absorptiespectrum — de physiologische activiteit van het preparaat totaal was verdwenen.

*) Ontleend aan de dissertatie van G. J. Schuringa, Utrecht (1941).

Een meting aan door auto-inactivering onwerkzaam geworden auxine-a-lacton gaf hetzelfde absorptiebeeld te zien, zoodat men hieruit kon besluiten, dat bestraling met ultraviolet licht een op zichzelf reeds optredende omzetting vele malen versnelde en dit werd bevestigd door een mengsmeltpunt van de op de twee verschillende manieren gevormde inactieve stof, welke op een volkomen identiteit wees.

De nieuwe verbinding werd eerst lumi-auxine-a-lacton genoemd; F. K ö g l heeft echter in een recente mededeeling het voorstel gedaan aan deze verbinding voortaan kortheidshalve de naam *lumi-auxon* toe te kennen ⁸⁾.

Men moest er nu nog een verklaring voor zoeken, waarom bij de meting van de absorptie van auxine-a-oplossingen in het geheel geen omzetting tot lumi-auxon kon worden waargenomen. Men mocht toch veronderstellen, dat er in de oplossing een evenwicht tusschen δ -oxyzuur en δ -lacton bestond, welk evenwicht door belichting verstoord zou moeten worden door de photochemische omzetting van het δ -lacton.

Nu had men bij de bestudeering van het evenwicht lacton \rightleftharpoons zuur met behulp van de specifieke draaiing met oplossingen te maken, welke ongeveer 150 maal geconcentreerder waren dan die, waaraan absorptiemetingen waren verricht, zoodat het zeer wel mogelijk was, dat bij deze laatsten de waterstofionen-concentratie zoo klein was, dat hierbij geen lacton ontstond. Het is S c h u r i n g a ⁹⁾ gelukt deze veronderstelling te bevestigen door aan te toonen, dat een zeer verdunde oplossing van auxine-a bij belichting wel overging in lumi-auxon, indien van tevoren de p_H op 4,3 was gebracht; daarmee was voor deze omzetting echter nog niet in quantitatief opzicht de afhankelijkheid van de p_H bepaald. Wellicht heeft men hier met een zekere drempelwaarde te maken, waarboven de omzetting niet plaats vindt.

Verder willen wij nog in het kort wijzen op een merkwaardigheid van energetische aard, die bij de photochemische omzetting aan het licht kwam. De verbinding ging n.l. snel in de inactieve vorm over bij belichting met licht van een golflengte, waarbij door auxine-a-lacton zeer zeker geen absorptie kon

8) F. K ö g l, Naturwissenschaften, Juni 1942.

9) G. J. S c h u r i n g a, Dissertatie Utrecht (1941).

worden verwacht, zooals b.v. 405 of 364 μ . De hoeveelheid opgenomen energie moest in dit geval dus buitengewoon gering zijn, terwijl deze toch in staat was een groot aantal moleculen tot omzetting te brengen, vermoedelijk door het op gang brengen van een kettingreactie. Het is echter nog steeds een raadsel hoe deze geringe hoeveelheid energie wordt overgedragen, m.a.w. men moet zich afvragen, of hier een in zeer kleine concentratie aanwezige vreemde stof als sensibilisator optreedt, of dat deze stof een met auxine-a in verband staande verbinding is.

Het is hier echter niet de plaats om over deze kwestie in bijzonderheden te treden en wij meenen hiermede het overzicht te kunnen afsluiten.

B. *Het doel van onze onderzoekingen.*

Beschouwen wij eenerzijds de door Kögl, Koningsberger en Erxleben opgestelde structuurformule VIII voor lumi-auxon en anderzijds de voor deze verbinding gevonden curve voor de absorptie van ultraviolet licht, dan moeten wij ons verwonderen over het zoo sterk naar het zichtbare licht verschoven absorptiemaximum. Wij zijn hierdoor ernstig gaan twifelen aan de juistheid van deze structuurformule en stelden ons tot taak dit punt tot klaarheid te brengen door verschillende mogelijkheden voor de structuur van lumi-auxon na te gaan en hiervan met behulp van modelstoffen, d.w.z. van stoffen met een bepaalde rangschikking van de twee dubbele bindingen en van de carbonylgroep, de erbij behorende absorptie van ultraviolet licht te bepalen.

Wij hoopten op deze wijze eenige mogelijkheden te kunnen uitschakelen en aldus een meer met de absorptie in overeenstemming te brengen structuur voor lumi-auxon te kunnen aangeven. Daarna lag het in de bedoeling een stof te synthetiseeren, die behalve in de rangschikking van de chromophore groepen ook wat betreft de substituenten een zoo groot mogelijke overeenkomst met lumi-auxon zou bezitten.

Ongetwijfeld zou de wijze van onderzoek minder omslachtig zijn, indien met behulp van andere dan de tot nu toe gebruikte afbraakreacties de afbraak van lumi-auxon zelf ter hand werd genomen.

De oorlogsomstandigheden hebben het echter onmogelijk gemaakt deze weg te bewandelen, daar n.l. door proeven van Schuringa en Erxleben duidelijk is gebleken, dat vermoedelijk door het verminderde vet- en olie-quantum in de huidige voeding het auxine-a-gehalte van de menschelijke urine dusdanig is verlaagd, dat de isoleering ervan practisch onmogelijk wordt.

Wij verwijzen in dit verband naar een publicatie van Kögl, Haagen-Smit en Erxleben¹⁰⁾, waaruit duidelijk de invloed van het gebruik van plantaardige oliën en boter op het auxinegehalte van de eenige uren daarna uitgescheiden urine blijkt.

10) F. Kögl, A. J. Haagen—Smit en H. Erxleben, Z. physiol. Chem. 220, 137 (1933).

HOOFDSTUK II.

WELKE STRUCTUURFORMULE MOET AAN LUMI-AUXON WORDEN TOEGEKEND?

Aanvankelijk was men de meening toegedaan, dat de invloed van de semicyclische dubbele binding, welke in de „voorloopige” formule van lumi-auxon voorkomt, zoo groot was, dat deze in combinatie met de dubbele binding in de lactonring het absorptiemaximum bij $295\text{ m}\mu$ wel kon verklaren. Uit de metingen van Schuringa aan iso-propylideen-cyclopentanon-2 en aan cyclopentylideen-cyclopentanon-2 bleek echter, dat deze invloed niet zoo groot is en dat hiervan in het algemeen slechts een verschuiving van ongeveer $20\text{ m}\mu$ naar langere golflengte verwacht mag worden.

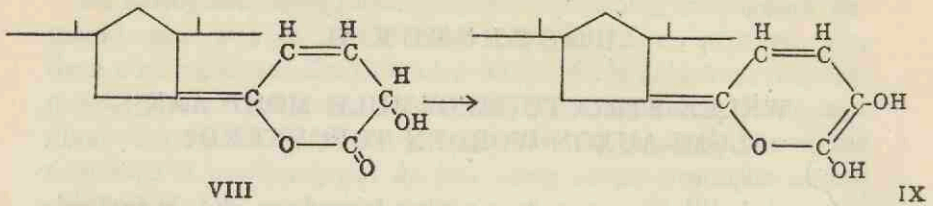
De aldus gerezen twijfel omtrent de juistheid van de voor lumi-auxon opgestelde voorloopige formule deed ons de vraag stellen, in welke richting een andere oplossing gezocht moest worden. Daar de verdeeling der chromophore groepen bij deze formule VIII een absorptiemaximum deed verwachten bij een kleinere golflengte dan $295\text{ m}\mu$ (zie hoofdstuk IV), lag het voor de hand de oplossing te zoeken in een andere verdeeling dan tot nu toe werd aangenomen, waarbij in plaats van 2 geconjugeerde dubbele bindingen een systeem van 3 zulke bindingen onze aandacht vroeg.

Vooropgesteld dient echter te worden, dat wij daarbij het chemische gedrag van lumi-auxon niet uit het oog mochten verliezen; immers een hypothetische structuur, welke wel in staat zou zijn een absorptie bij $295\text{ m}\mu$ aannemelijk te maken, doch welke in strijd was met de chemische eigenschappen van lumi-auxon, zou geen waarde hebben.

Wij zullen nu eenige door ons in de loop van de onderzoeken bestudeerde structuren, welke 3 geconjugeerde dubbele bindingen bevatten, bespreken.

A. *Bezit lumi-auxon een endiol-structuur?*

Men kan uitgaande van de voorloopige formule VIII een enolisatie der carbonyl-groep veronderstellen.

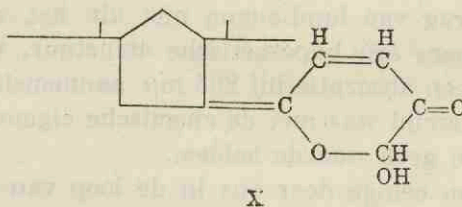


In deze verbinding IX komen nu 3 geconjugeerde dubbele bindingen voor, waardoor de mogelijkheid van een absorptie bij 295 $m\mu$ plausibel lijkt. Wij moeten echter direct op een bezwaar wijzen, n.l. dat een enolgroep een ferrichloride-reactie geeft, terwijl bij lumi-auxon een dergelijke reactie negatief uitviel *), ook in het kwartscuvet onmiddellijk na de bestraling.

Toch wilden wij deze mogelijkheid nader onderzoeken aan een daartoe geschikte modelstof en wij hoopten dan op grond van een absorptiemeting en eventueel ook van de chemische gedragingen het voor en tegen van deze veronderstelling met meer zekerheid te kunnen aangeven.

B. *Zijn de carbonyl-groep en de oxy-groep onderling van plaats verwisseld?*

Met deze mogelijkheid bedoelen wij het volgende. Verbinding IX kan, door in omgekeerde richting weer te ketiseeren, eveneens tot een verbinding met drie in conjugatie staande dubbele bindingen overgaan.



Hierbij is in tegenstelling met het vorige geval geen enolische hydroxyl-groep aanwezig en daardoor is op dit punt overeenstemming bereikt met het gedrag van lumi-auxon. Overigens

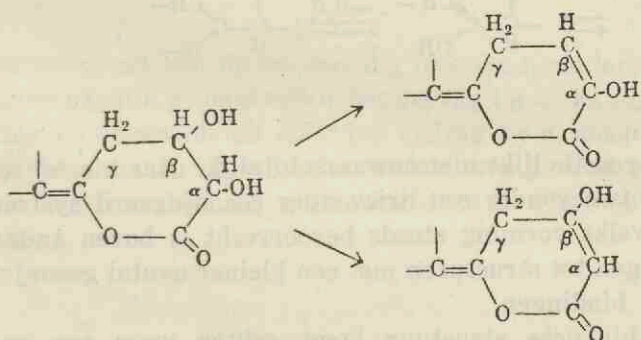
*) Niet gepubliceerd.

doet zich hier een ander bezwaar gelden, doordat het niet goed is in te zien, hoe uit deze verbinding door verwarmen met water een zuur kan ontstaan, zooals dit bij lumi-auxon is aangetoond.

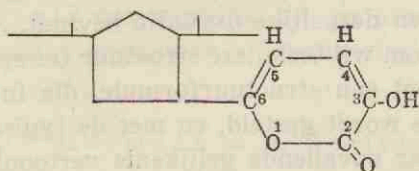
Geheel onmogelijk is het echter niet, daar een overgang via endiol naar de oorspronkelijke δ -lacton-structuur gevolgd door de hydrolyse, hiervoor een, zij het ook zeer gezochte, verklaring kan geven.

C. *Is op een andere wijze 1 molecuul water afgesplitst?*

Tot nu toe nam men aan, dat het molecuul water zich bij de overgang van auxine-a-lacton tot lumi-auxon had afgesplitst tusschen het β - en het γ -koolstofatoom; er bestaat echter geen enkele reden om aan te nemen, dat dit de eenige manier is, waarop zulks kan geschieden. Men kan zich b.v. ook voorstellen, dat de waterafplitsing zich tusschen het α - en het β -koolstofatoom afspeelt.



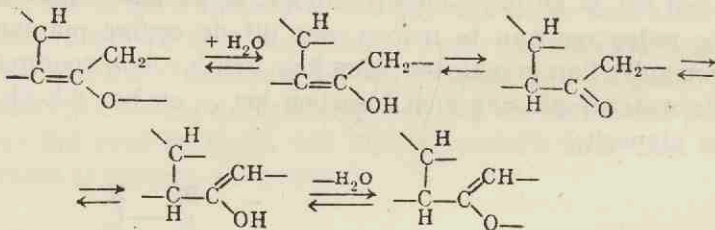
Hierdoor krijgen wij echter geen systeem met 3 geconjugeerde dubbele bindingen en wij moeten daarom tevens een verschuiving der semicyclische dubbele binding aannemen, waardoor wij komen tot verbinding XI,



XI

of tot de overeenkomstige 4-oxy-verbinding (wij volgen hierbij de nummering, welke voor α -pyronen wordt gevolgd, daar de structuur, die wij hier bedoelen, die van een α -pyron-derivaat is).

Naar onze meening kan de verschuiving der semicyclische dubbele binding verklaard worden door aan te nemen, dat na de waterafplitsing het δ -lacton met dit water reageert en daarbij dus voor een deel opengesplitst wordt in het δ -oxyzuur. Dit oxyzuur staat in evenwicht met de ketovorm en hieruit kan door enolisatie naar de andere zijde van het molecuul de vorming van het δ -lacton XI plaats vinden.



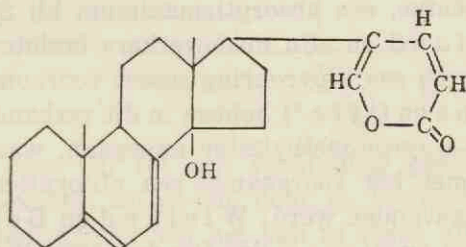
Deze reactie lijkt niet onwaarschijnlijk, daar hierbij tenslotte uit een tweevoudig een drievoudig geconjugueerd systeem ontstaat, welks vorming steeds bevoorrecht is boven andere veranderingen tot structuren met een kleiner aantal geconjugueerde dubbele bindingen.

Ook bij deze structuur komt echter weer een enolische hydroxylgroep voor en er komt in dit geval nog een ander bezwaar bij. Beschouwen we n.l. de ozon-afbraak van lumi-auxon, dan wordt het duidelijk, dat met de 3- of 4-oxy- α -pyronstructuur bij gelijke behandeling met ozon onmogelijk een ringketon kan ontstaan, daar er zich aan de cyclopentaaanring geen aangrijpingspunt voor een dergelijke oxydatie bevindt.

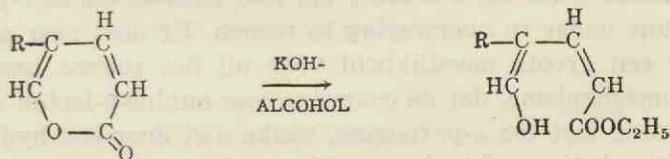
De reden, waarom wij toch deze structuur ter sprake brengen, houdt verband met een structuurformule, die in het volgende punt ter discussie wordt gesteld, en met de typische absorptiecurve, die een zeer opvallende gelijkenis vertoont met die van lumi-auxon.

D. *Is lumi-axxon een C⁶-gesubstitueerd α -pyron?*

In de literatuur zijn verschillende voorbeelden bekend van δ -lactonen, die bij 295—300 $m\mu$ een absorptiemaximum bezitten. Stoll en zijn medewerkers ¹⁾ onderzochten het aglucon van het in de zeeajuin (*scilla maritima*) voorkomende glucoside, het z.g. scillareen A en het anhydro-product hiervan, het scillaridine A, voor welke laatste verbinding de genoemde auteurs onderstaande structuurformule konden opstellen.



De aanwezigheid van de tweevoudig onverzadigde lactonring werd waarschijnlijk gemaakt door het gedrag bij de katalytische hydreeing en voornamelijk door het gedrag t.o.v. alcoholische loog, waarbij evenals bij cumarine de lactonring werd openge-splijst en tegelijkertijd de vrijkomende carboxylgroep werd veresterd.



Reeds was Stoll van meening, dat de absorptie bij 295—300 $m\mu$ veroorzaakt werd door de α -pyronring.

- 1) A. Stoll, A. Hofmann en A. Helfenstein, *Helv.* 17, 641 (1934).
A. Stoll en A. Hofmann, *Helv.* 18, 401, 644, 1247 (1935).

Voorts wijzen wij op de onderzoeken van *Wieland* en zijn medewerkers²⁾ op het gebied der paddengiften. Het voornaamste paddengift, het bufotaline, bleek hetzelfde skelet als de door *Stoll* en zijn medewerkers onderzochte verbindingen te bezitten; de absorptiespectra van scillaridine A en bufotaline waren nagenoeg gelijk, terwijl bij de laatste de aanwezigheid van de α -pyronring verder nog bewezen kon worden door een afbraak met ozon (mierenzuur, glyoxylzuur en oxaalzuur) en door het reeds genoemde gedrag t.o.v. alcoholische loog. Daarnaast bezaten ook twee andere paddengiften, gamabufogeenine en arenobufogeenine, een absorptiemaximum bij 295—300 m μ , waaruit *Wieland* en zijn medewerkers besloten, dat ook in deze verbindingen een α -pyronring moest voorkomen.

Tschesche en *Offe*³⁾ hebben in dit verband de absorptie van 5-carboxy- α -pyron-methylester nagegaan, waarbij in overeenstemming met het voorgaande een absorptiemaximum bij 295—300 m μ gevonden werd; *Wieland* en *Behringer*⁴⁾ spreken dan ook over: „... das für den doppelt ungesättigten Lactonring charakteristische Maximum bei 300 m μ ...”

Nu werd reeds door *C. Koningsberger*⁵⁾ het absorptiespectrum van scillaridine A besproken en deze meende hierin een steun te vinden voor de „voorloopige” formuleering van lumi-auxon, waarbij de lactonring slechts één dubbele binding bevat en de tweede dubbele binding de semicyclische positie inneemt. Volgens de huidige stand van zaken meenen wij integendeel te moeten twijfelen aan de juistheid van deze formuleering; het voorgaande is veeleer een reden om voor lumi-auxon de α -pyronstructuur nader in overweging te nemen. Er doet zich daarbij echter een groote moeilijkheid voor bij het zoeken naar een reactiemechanisme, dat de overgang van auxine-a-lacton in een verbinding met een α -pyronring, welke niet door een hydroxylgroep gesubstitueerd is, kan verklaren. De eenige oplossing, die wij hiervoor kunnen vinden, is het aannemen van een serie

2) *H. Wieland* en *G. Hesse*, *A.* 517, 22 (1935).

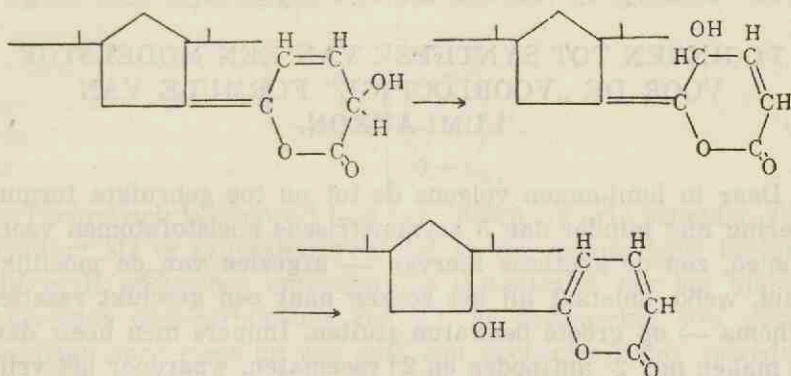
H. Wieland, *G. Hesse* en *E. Hüttel*, *A.* 524, 203 (1936).

3) *R. Tschesche* en *H. A. Offe*, *Ber.* 69, 2361 (1936).

4) *H. Wieland* en *H. Behringer*, *A.* 549, 213 (1941).

5) *C. Koningsberger*, dissertatie Utrecht, 1936.

allyl-verschuivingen, waardoor de hydroxylgroep naar de cyclopentaanring verhuist.



Hiermede zijn wij tot een verbinding gekomen, die geen ferrichloride-reactie zal geven, daar de hydroxylgroep alcoholisch is en, voor zoover wij het van te voren kunnen overzien, zijn ook alle andere chemische reacties van lumi-auxon bevredigend te verklaren. De cyclopentaanring bezit door de aanwezigheid der tertiaire hydroxylgroep een aangrijpingspunt voor een oxydatie, waarbij wel het reeds beschreven ringketon $C_{13}H_{24}O$ zou kunnen ontstaan.

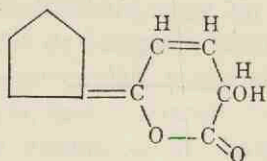


HOOFDSTUK III.

POGINGEN TOT SYNTHESE VAN EEN MODELSTOF VOOR DE „VOORLOOPIGE” FORMULE VAN LUMI-AUXON.

Daar in lumi-auxon volgens de tot nu toe gebruikte formulering niet minder dan 5 asymmetrische koolstofatomen voorkomen, zou de synthese hiervan — afgezien van de moeilijkheid, welke ontstaat bij het zoeken naar een geschikt reactieschema — op groote bezwaren stuiten. Immers men heeft dan te maken met 2^5 antipoden en 2^4 racematen, waardoor het vrijwel uitgesloten is, dat uit een eventueel reactiemengsel een gekristalliseerde stof geïsoleerd zou kunnen worden — hetgeen voor ons doel reeds voldoende zou zijn — en wij daardoor dus een scheiding in de optische antipoden zouden moeten uitvoeren.

Wij denken hierbij in het bijzonder aan het werk van E r x l e b e n ¹⁾, aan wie het gelukte een dergelijke scheiding te verrichten aan het door haar gesynthetiseerde α, α' -di-(sec.-butyl)-glutaarzuur (4 asymmetrische C-atomen); door middel van een buitengewoon groot aantal kristallisatiefracties werd hieruit via het brucine- en cinchonidine-zout het z.g. auxine-glutaarzuur geïsoleerd. Daar echter de beide sec.-butylgroepen geen chromophoor systeem vertegenwoordigen, was het in ons geval geen bezwaar beide groepen door een waterstofatoom te vervangen, waardoor de opgave aanmerkelijk vereenvoudigd werd.

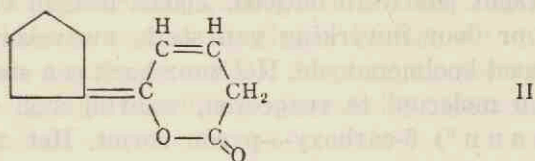


In eerste instantie konden wij dus volstaan met de bereiding van I, doch ook hierbij was nog een vereenvoudiging aan te brengen door de alcoholische hydroxylgroep eveneens door een waterstofatoom te vervangen. Immers deze hydroxylgroep zal

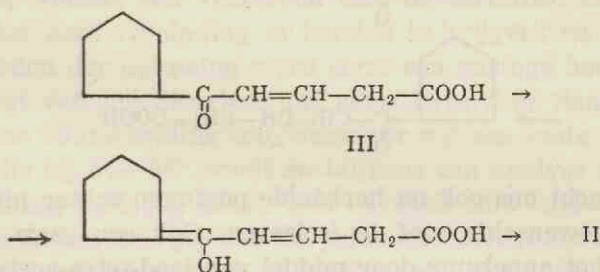
1) F. K ö g l e n H. E r x l e b e n, Z. physiol. Chem. 235, 181 (1935).

zoo goed als geen invloed uitoefenen op de plaats van het absorptiemaximum.

Door deze beperkingen was dus ons doel de synthese van II



Theoretisch beschouwd leek het, indien we erin slaagden verbinding III te synthetiseeren, dat er een groote kans bestond dit in II te kunnen omzetten. De lactonisatie van het hieruit gevormde enol-carbonzuur zou n.l. de gewenschte stof geven en naar onze meening zou zulk een enolisatie zeker optreden, daar hierdoor een systeem van twee geconjugeerde dubbele koolstofbindingen ontstaat.



Wij kozen hiertoe een condensatie-reactie, waarbij de dubbele binding, naar wij hoopten, direct werd ingevoerd en waarbij de eene component bestond uit acetyl-cyclopentane, dat uit cyclopenteen en acetylchloride bij aanwezigheid van hexaan²⁾ of uit tetramethyleen-bromide en acetyl-azijnester³⁾, later echter door ons door hydreeren van 1-acetyl-cyclopenteen⁴⁾ was bereid. De andere component zou formyl-azijnzuur moeten zijn, doch door de zeer groote onbestendigheid van deze verbinding resp. van de aethylester⁵⁾ was het niet mogelijk deze

2) C. D. Nenitzescu en E. Cioranescu, B. 69, 1820—23 (1936).

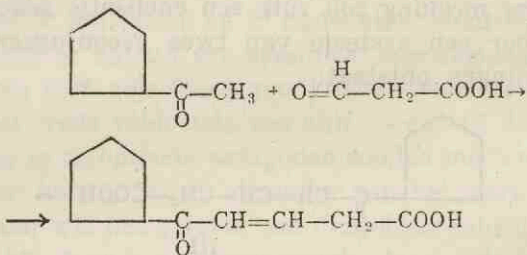
3) L. J. Goldsworthy, Soc. 1934, 378.

4) W. S. Rapson en R. Robinson, Soc. 1935, 1285—88.

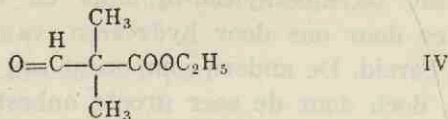
5) A. Pinner en C. Bischoff, A. 179, 96 (1875).

A. Wohl en W. Emmerich, Ber. 33, 2763 (1900).

stoffen als gedefinieerde zuivere verbindingen aan het reactiemengsel toe te voegen en wij waren genoodzaakt gebruik te maken van appelzuur, dat na in het reactiemengsel te zijn gebracht pas werd ontleed. Zooals bekend vormt zich uit appelzuur door inwerking van sterk zwavelzuur formyl-azijnzuur naast koolmonoxyde. Het zuur bezit een sterke neiging met nog een molecuul te reageeren, waarbij zich volgens v. Pechmann⁶⁾ 5-carboxy- α -pyron vormt. Het was dus een eerste vereischte de concentraties der reageerende stoffen zoodanig te kiezen, dat deze laatste reactie zooveel mogelijk werd onderdrukt; hiertoe leek een groote overmaat acetyl-cyclopentaan wenschelijk.



Het mocht ons ook na herhaalde pogingen echter niet gelukken de gewenschte stof te isoleeren. Ook een serie proeven, waarbij het appelzuur door middel van lood-tetra-acetaat werd ontleed, hetgeen een variatie van het oplosmiddel toestond, voerde niet tot een resultaat. Daarom werd overgegaan tot het gebruik van formyl-iso-boterzure-aethylester (IV) als component bij de condensatie-reactie.

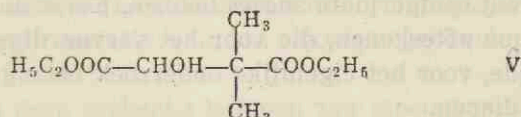


Deze verbinding is wel stabiel, doordat geen enolisatie meer kan optreden; de beweeglijke waterstofatomen zijn door methylgroepen vervangen, welke voor ons doel niet zouden storen.

6) H. v. Pechmann, Ber. 17, 936 (1884); A. 264, 262, 272 (1891).

Verbinding IV is reeds door Blaise en Marcilly⁷⁾ verkregen door oxydatie van oxy-trimethyl-azijnzure-ester met chroomzuur, doch de opbrengst is daarbij zeer gering.

Wij hebben deze stof echter langs een geheel andere weg in ruime hoeveelheden kunnen maken en gingen hiertoe uit van β , β -dimethyl-appelzure-diaethylester (V), dat door middel van een Reformatzky-reactie was bereid uit α -broom-iso-boterzure-ester en oxaalester⁸⁾.



Deze diaethylester werd partiëel verzeept door inwerking van één aequivalent kaliumhydroxide in absolute aethanol bij kamertemperatuur, waarbij was te verwachten, dat de primaire estergroep sneller zou verzeepen dan de tertiaire. Inderdaad gelukte het deze verbinding in handen te krijgen; na het neutraal worden der oplossing werd eerst een geringe hoeveelheid kaliumzout van het dicarbonzuur afgefiltreerd en daarna pasten wij een zuurscheiding toe, waardoor wij een vaste stof verkregen, die bij 54—56° smolt en blijkens een analyse de juiste samenstelling $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_5$ bezat. Een oxydatie met lood-tetra-acetaat leverde het bewijs, dat de primaire estergroep was verzeept. Deze oxydatie werd na eenige mislukkingen, waarbij ijsazijn en benzol als reactiemedium werden gebruikt, uitgevoerd door aan de gesmolten halfester zonder meer in kleine porties het oxydatiemiddel toe te voegen. Onder sterk opbruisen vormde zich een stof, welke een oplossing van fuchsine-zwavelig-zuur direct violet kleurde en een typische aldehydlucht bezat. Deze vloeistof, die een kookpunt van 164° had, bleek volgens het op de gebruikelijke wijze er uit bereide semicarbazon (smp. 162°) identiek te zijn met het door oxydatie van oxy-trimethyl-azijnzure-ester verkregen aldehyd.

Helaas is het ons ook hier niet gelukt een condensatie met acetylcyclopentaan te bewerkstelligen, ondanks het toepassen van een groote reeks verschillende in de literatuur bekende condensatiemiddelen. Vermoedelijk trad hier een sterische hinde-

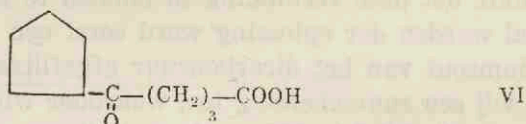
7) E. E. Blaise en L. Marcilly, Bl. [3] 31, 165 (1904).

8) B. Rassow en R. Bauer, Ber. 41, 963 (1908).

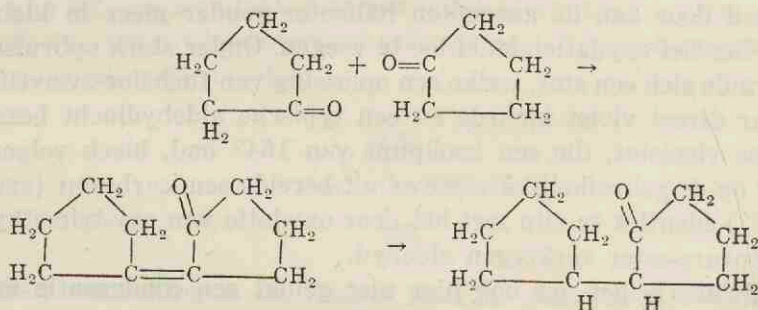
ring op door de twee methylgroepen, waardoor de condensatie niet kon plaats vinden.

Na nog eenige mislukkingen, die wij hier niet nader zullen noemen, werd het duidelijk, dat wij van het aanbrengen van de dubbele binding in de β , γ -positie door directe synthese moesten afzien en wij kozen een andere weg. De ervaringen hadden ons wel doen beseffen, dat wij om te beginnen zeer eenvoudig gebouwde verbindingen moesten trachten te synthetiseeren, wilden wij eenigermate succes hebben. Eerst dan zou zich een weg kunnen afteekenen, die voor het vervaardigen van daarvan afgeleide, voor het eigenlijke onderzoek belangrijke, verbindingen kon dienen.

Er was in de literatuur slechts één cyclopentaaan-derivaat bekend, dat in dit verband onze aandacht vroeg, en wel γ -[cyclopentaaan-carbonyl]-boterzuur of δ -oxo- δ -cyclopentyl-n-valeriaanzuur (VI)*).



Het ketozuur is door Wallach⁹⁾ verkregen uit cyclopentylcyclopentanon-2 door dit met chroomzuur of kaliumpermanganaat te oxydeeren; het werd echter alleen in de vorm van het semicarbazon geïsoleerd (smp. 181—183°).



*) In het vervolg zullen wij voor de groep $\text{C}_5\text{H}_9 \cdot \text{CO}$ — de naam [cyclopentaaan-carbonyl] — gebruiken; hiermede in overeenstemming zal de α, β -onverzadigde groep de [cyclopenteen-1-carbonyl-1]-groep genoemd worden.

9) O. Wallach, A. 389, 180 (1912).

De bereidingswijze geeft ons echter niet de mogelijkheid tot het aanbrengen van variaties, waardoor vorming van gewenste derivaten van dit ketozuur binnen ons bereik zou liggen. Immers de uitgangsstof, die bovengenoemde auteur hiervoor gebruikte, was cyclopentanon, dat gecondenseerd met nog een molecuul en na hydreeing der daarbij ontstane dubbele binding cyclopentyl-cyclopentanon-2 gaf.

Wij zouden dus, teneinde derivaten van VI te maken, moeten uitgaan van op de juiste wijze gesubstitueerde cyclopentanonen, wilden wij direct een variatie van het oxydatieproduct verkrijgen.

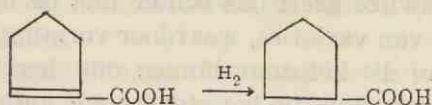
De bereiding van deze cyclische ketonen zou moeten geschieden door ringsluiting van gesubstitueerde adipinezuren, zooals dit analoog voor cyclopentanon met het bariumzout van adipinezuur door droge destillatie het geval is. Het is wel duidelijk, dat er dan geen keuze meer overblijft voor de substituenten; deze zouden bij de verschillende bewerkingen in de meeste gevallen aanleiding tot complicaties geven. Wij hebben daarom getracht verbinding VI langs een geheel andere weg te maken, een weg, die wel variaties toeliet, en wij maakten daartoe gebruik van de „klassieke” acetyl-azijnester-synthese.

Daar hierbij ter invoering van de cyclopentaaan-carbonyl-groep gebruik gemaakt moest worden van het zuurchloride van cyclopentaaan-carbonzuur, hebben wij allereerst een methode uitgewerkt, volgens welke bedoeld zuur op eenvoudige en loonende wijze was te vervaardigen.

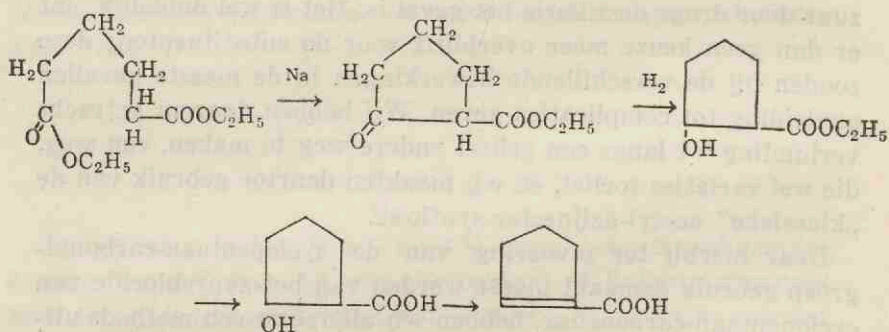
De bereiding van cyclopenteen-1-carbonzuur-1.

De reeds in de literatuur beschreven werkwijze voor de bereiding van cyclopentaaan-carbonzuur, zooals de bereiding uit 1-broomcyclopentaaan-carbonzuur-1 door reductie met zinkstof in ijsazijn¹⁰⁾, bleek niet aan het hierboven gestelde doel te beantwoorden, doch wij vonden, dat door een katalytische hydreeing van cyclopenteen-1-carbonzuur-1 met platina of met paladium als katalysator het verzadigde zuur in nagenoeg quantitative opbrengst was te verkrijgen, zoodat wij slechts de bereiding van het onverzadigde zuur nader moesten bestudeeren.

10) H. R u p e en W. L o t z, A. 327, 184 (1903).



Reeds bestond hiervoor een voorschrift ¹¹⁾, waarbij werd uitgegaan van adipinezure-diaethylester, dat door inwerking van metallisch natrium in toluol omgezet werd in cyclopentanon-1-carbonzure-aethylester-2, waaruit door reductie met een zeer groote overmaat natrium-amalgaam in 50 %-ige methanol de ester van het overeenkomstige oxy-zuur ontstond. Een verzeeping met kaliumhydroxyde in absolute methanol ¹²⁾ deed het kaliumzout van dit oxy-zuur neerslaan, dat direct na droging met toevoeging van een overmaat geconcentreerd zoutzuur aan een destillatie werd onderworpen.

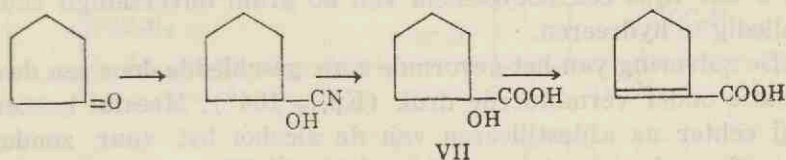


Hierbij splitste zich gedurende de verhitting met de vrije vlam water af, waarna tusschen 180—230° het cyclopenteen-1-carbonzuur-1 overdestilleerde. De opbrengst was bij deze methode van bereiding zeer wisselend en bedroeg nooit meer dan ca. 30 %. Bij de reductie met natrium-amalgaam kwam het er zeer op aan, dat door intensief roeren de reactie snel werd uitgevoerd en daar ter bereiding van 200 à 250 gram zuur ongeveer 15 kg. van dit amalgaam gebruikt moesten worden, leverde dit bezwaren op voor de bereiding van de voor ons doel benodigde hoeveelheden. We zijn er echter in geslaagd het gewenschte zuur

11) R. Cornubert en Chr. Borrel, Bl. [4], 47, 301 (1930); W. Dieckmann, A. 317, 64—66 (1901).

12) Door den heer J. H. Verbeek werden eenige veranderingen in de werkwijze toegepast, waardoor een zekere vereenvoudiging werd bereikt.

op een andere wijze, die veel minder bewerkelijk en tevens minder kostbaar was, in groote hoeveelheden te maken, waarbij wij uitgingen van cyclopentanon, dat met een opbrengst van 80 % zeer eenvoudig door droge destillatie van het bariumzout van adipinezuur is te bereiden¹³⁾. Hieruit bereidden wij door additie van watervrij blauwzuur, direct gevolgd door een verzeeping met geconcentreerd zoutzuur, cyclopentanol-1-carbonzuur-1¹⁴⁾.



Zooals bekend splitsen α -oxy-zuren onder vorming van een dubbele binding moeilijker water af dan de overeenkomstige β -oxy-zuren, zoodat wij van tevoren reeds konden verwachten, dat bij een destillatie van VII in het gunstigste geval een mengsel van dit zuur met het onverzadigde zuur zou ontstaan, hetgeen ook inderdaad het geval was. Destillatie van 30 gram oxy-zuur leverde 25 gram destillaat, dat na omkristalliseeren uit warm water ca. 15 gram zuiver cyclopenteen-1-carbonzuur-1 gaf; de scheiding der beide zuren was wel hierdoor zeer eenvoudig, dat het onverzadigde zuur practisch niet, het oxy-zuur daarentegen zeer goed in koud water oplosbaar was.

Door de destillatie onder gewone druk echter nog eens met het mengsel der beide zuren te herhalen waren wij in staat een nagenoeg zuiver destillaat van cyclopenteen-1-carbonzuur-1 te verkrijgen, dat niet meer behoefde te worden omgekristalliseerd.

Wij bereikten op deze wijze een opbrengst, die, berekend op cyclopentanon, ongeveer 55 % bedroeg; de duur der bereiding van een hoeveelheid van 250 gram was hiermede tevens tot op een derde gedeelte teruggebracht.

De bereiding van het zuurchloride (Kp.₁₈ 83°) geschiedde met thionylchloride of met phosphorpentachloride op de gebruikelijke wijze.

13) Org. Synth. V, 37 (1925).

14) H. Meerwein en W. Unkel, A. 276, 156 (1910);
A. H. Cook en R. P. Lindstead, Soc. 1934, 958.

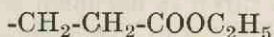
De bereiding van cyclopentaaan-carbonzuur.

Wij losten hiertoe cyclopenteen-1-carbonzuur-1 in zoo weinig mogelijk absolute aethanol op en schudden dit in een waterstof-atmosfeer met een platina- of paladium-katalysator, waarbij vooral het volgens Adams en Shriner¹⁵⁾ vervaardigde $\text{PtO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ zeer goede diensten heeft verricht. Meestal was reeds een hoeveelheid van 100 à 150 mg. van deze katalysator in staat in 3 uur tijds een hoeveelheid van 50 gram onverzadigd zuur volledig te hydreeen.

De zuivering van het gevormde zuur geschiedde door een destillatie onder verminderde druk (Kp.₁₂ 104°). Meestal hebben wij echter na afdestilleeren van de alcohol het zuur zonder voorafgaande zuivering met thionylchloride behandeld; het hierdoor gevormde zuurchloride had een kookpunt van 57—59° bij 15 mm.

De bereiding van γ -[cyclopentaaan-carbonyl]-boterzuur.

Er waren verschillende mogelijkheden om met gebruikmaking van een acetyl-azijnester-synthese bovengenoemde verbinding te synthetiseeren. In de eerste plaats was het mogelijk [cyclopentaaan-carbonyl]-chloride te koppelen aan acetyl-azijnester, waarna door afsplitsing van de acetylgroep [cyclopentaaan-carbonyl]-azijnester werd gevormd, waaraan dan weer de gewenschte rest kon worden gekoppeld, i.c. de rest



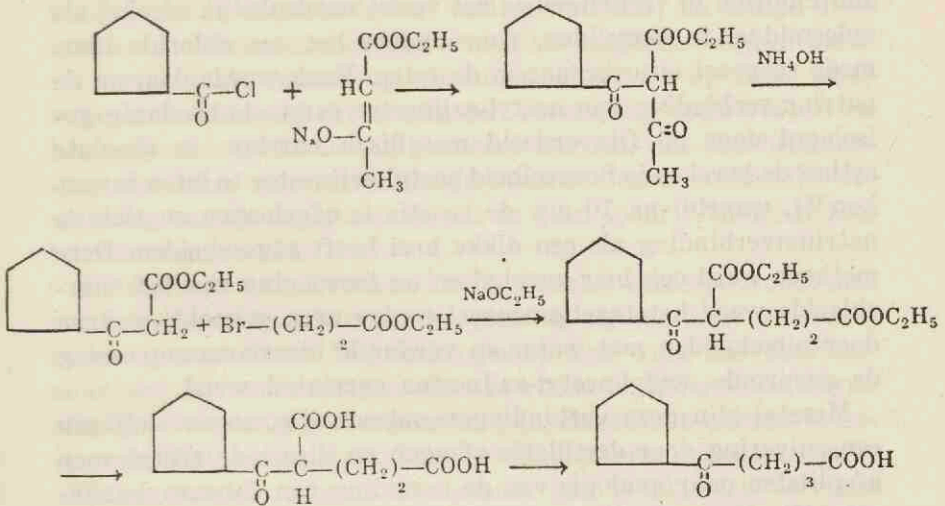
Hiertoe gebruikten wij β -broom-propionzure-aethylester (schema I).

De synthese kon echter ook in omgekeerde richting worden uitgevoerd, waarbij dus het zuurchloride met de natriumverbinding van α -acetyl-glutaarzure-diaethylester in reactie gebracht moest worden (schema II).

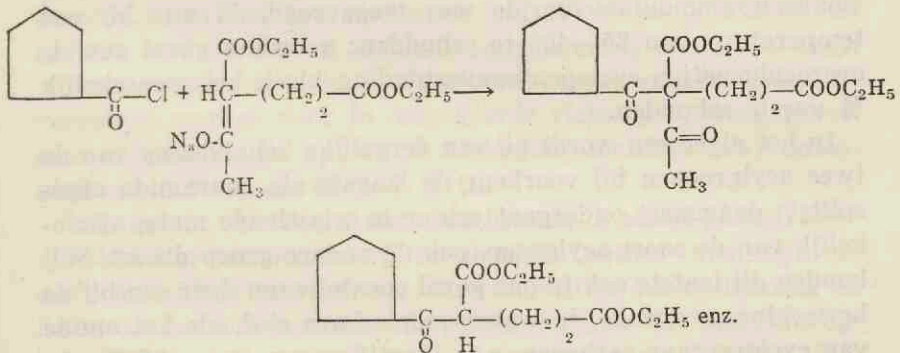
Van deze stof moesten wij dan de acetylgroep weer verwijderen, waarbij de voorlaatste stof van schema I zou ontstaan. In tegenstelling met schema I behoefde de acetylgroep hierbij niet afgesplitst te worden alvorens de tweede rest er aan werd

15) R. Adams en R. L. Shriner, Org. Synth. VIII, 92 (1928).

Schema I:



Schema II:



gekoppeld. Alkyl-acetyl-azijnesters zijn n.l. wel in staat te reageeren met nog een tweede halogeen-verbinding, waartoe zoowel een zuurchloride als een halogeen-alkyl in aanmerking kan komen. Daarentegen is een acidyl-acetyl-azijnester, zooals in het eerste schema voorkomt, niet meer te alkyleeren¹⁶⁾, zoodat hierbij wel eerst de acetyl-groep moet worden verwijderd, waardoor een wederom met een halogeen-alkyl in reactie te brengen acidyl-azijnester ontstaat.

16) J. W. S a m e s, A. 226, 211 (1884).

Teneinde een goede omzetting van acetyl-azijnester met een zuurchloride te verkrijgen is het veelal noodzakelijk alcohol als oplosmiddel te vermijden, daar anders het zuurchloride hiermede reageert en overgaat in de ester. Vaak wordt daarom de natriumverbinding van acetyl-azijnester eerst als zoodanig geïsoleerd door op fijnverdeeld metallisch natrium in absolute aether de berekende hoeveelheid acetyl-azijnester te laten inwerken¹⁷⁾, waarbij na 10 uur de reactie is afgelopen en zich de natriumverbinding als een dikke brei heeft afgescheiden. Deze methode werd ook hier gevolgd en na toevoeging van het zuurchloride werd het reactiemengsel eenige uren gekookt, waarna door uitschudden met water en verdunde bicarbonaatoplossing de gevormde acidyl-acetyl-azijnester gereinigd werd.

Meestal zijn deze verbindingen onbestendig, zoodat wij van een zuivering door destillatie afzagen en direct de acetylgroep afsplitsten naar analogie van de bereiding van C-benzoyl-azijnester¹⁸⁾. Deze afsplitsing geschiedde door de natriumverbinding van benzoyl-acetyl-azijnester met waterige ammoniak, waaraan ammoniumchloride was toegevoegd, $\frac{1}{4}$ uur bij een temperatuur van 35—40° te schudden; voor het geval van de overeenkomstige cyclopentaaanverbinding bleek het wenschelijk $\frac{3}{4}$ uur te schudden.

In het algemeen wordt bij een dergelijke behandeling van de twee acylgroepen bij voorkeur de laagste als zuuramide afgesplitst; daarnaast ondergaat echter in wisselende mate, afhankelijk van de soort acylgroep, ook de andere groep dit lot. Wij konden dit laatste ook in ons geval constateeren door een bij de bewerking gevormde, in water onoplosbare stof, als het amide van cyclopentaaan-carbonzuur te identificeeren (smp. 177°).

De op deze wijze verkregen vloeistof bleek voor het grootste deel bij 0,003 mm en een temperatuur van 88° te destilleeren; wij hebben deze stof echter nimmer in een voor analyse voldoende zuivere toestand kunnen verkrijgen, doch de resultaten, die de verdere syntheses hiermede opleverden, bewezen, dat wij toch de gewenschte stof in handen hadden, zoodat wij van een volkomen zuivering afzagen.

17) O. Hofmann, A. 201, 74 (1880).

18) L. Claisen, A. 277, 204 (1893).

De nu volgende koppeling met β -broom-propionzure-ester door middel van natrium-aethylaat verliep normaal; na eenige uren koken van het reactiemengsel was alles omgezet, hetgeen bleek uit de neutrale reactie op phenolphtaleïne. De op deze wijze verkregen olie werd direct aan een verzeeping onderworpen en het mag wel merkwaardig genoemd worden, dat een behandeling met zuur van verschillende sterkte slechts leidde tot afsplitsing van de acylgroep en dat er geen spoor δ -ketozuur kon worden aangetoond.

De methode van Ceresole¹⁹⁾, waarbij verzeept wordt met een 2 %-ige natriumhydroxyde-oplossing bij kamertemperatuur, bracht hier uitkomst. Wij verkregen op deze wijze een dicarbonzuur, dat bij verwarmen op 60° in vacuo levendig kooldioxyde afsplitste en daarbij overging in γ -[cyclopentaaan-carbonyl]-boterzuur. Het semicarbazon was blijkens een mengsmeltpunt identiek met het volgens de methode van Wallach vervaardigde semicarbazon (smp. $181-183^\circ$).

Na destilleeren in vacuo verkregen wij het zuur in gekristalliseerde vorm met een smeltpunt van 27° (Kp._{0,06} 132°); het gaf een analyse, die op de juiste samenstelling $C_{10}H_{16}O_3$ wees.

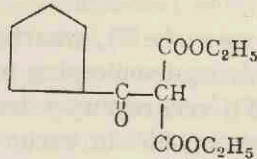
Deze volgens schema I uitgevoerde synthese kon door ons verbeterd worden door in omgekeerde richting te werken volgens schema II. De opbrengst onderging hierdoor een verhooging van 1 % op ca. 35 % v. d. th.

Uit de in de literatuur beschreven α -acetyl-glutaarzure-diaethylester bereidden wij in absolute aether met fijnverdeeld metallisch natrium de overeenkomstige Na-verbinding en lieten dit met het zuurchloride reageeren door het reactiemengsel 1 dag te laten staan en daarna eenige uren te koken. Het reactieproduct behandelden wij gedurende $\frac{3}{4}$ uur bij 35° met een 10 %-ige ammoniakoplossing, waaraan wat ammoniumchloride was toegevoegd, waarbij de acetylgroep werd afgesplitst. De nu volgende verzeeping en opwerking van het verzeepingsproduct geschiedde geheel op de reeds beschreven wijze.

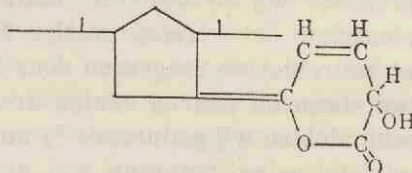
Wij vermelden hier nog volledigheidshalve, dat pogingen om met behulp van malonester tot de gewenschte verbinding te

19) M. Ceresole, Ber. 15, 1326, 1871 (1882).

komen — ook deze pogingen werden in twee tegengestelde richtingen verricht — niet het minste succes hadden. Wel konden wij het zuurchloride met malonester laten reageeren, waarbij [cyclopentaaan-carbonyl]-malonester in analyse-zuivere toestand werd bereid (Kp._{0,2} 107—112°; analyse: C₁₃H₂₀O₅), doch deze verbinding was niet meer tot reactie te brengen met β-broompropionester *).

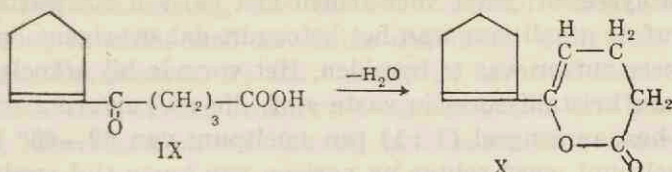


Wij hadden het zoo juist beschreven δ-ketozuur vervaardigd met de bedoeling het te bromeeren; wellicht zou hieruit een bruikbaar derivaat ontstaan, dat ons een model voor lumi-auxon zou verschaffen. Dit is ons echter niet gelukt, doch door gebruik te maken van het zuurchloride van cyclopenteen-1-carbonzuur-1 gelukte het een voor de vergelijking met de „voorloopige” formule van lumi-auxon (VIII) waardevolle modelstof in handen te krijgen. Vanzelfsprekend waren de ervaringen bij de vorige synthese bij de hier te volgen volkomen analoge werkwijze ons van nut.



Wij gingen uit van de gedachte, dat, indien wij er in slaagden verbinding IX te synthetiseeren, deze stof zeer goed in het δ-(enol)-lacton X zou kunnen overgaan.

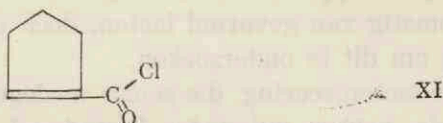
*) Hetzelfde verschijnsel werd door den heer W. Berends geconstateerd bij de overeenkomstige [cyclopenteen-1-carbonyl-1]-verbinding (Kp._{0,1} 108°).



Vergelijken we deze structuur met VIII dan bestaat het structuurverschil, dat van belang is voor de absorptie, m.a.w. het verschil in rangschikking der chromophore groepen, slechts hierin, dat de twee geconjugeerde dubbele koolstofbindingen bij VIII beide één plaats naar rechts zijn verschoven. Hierdoor wordt de isolatie van de carbonylgroep niet aangetast, daar er zich nog één koolstofatoom tusschen bevindt. Welke absorptie wij bij dit model mogen verwachten en wat de practijk zal leeren zal in hoofdstuk IV worden besproken.

De bereiding van γ -[cyclopenteen-1-carbonyl-1]-boterzuur (IX).

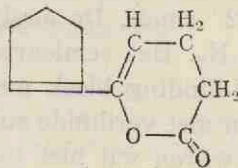
Wij lieten [cyclopenteen-1-carbonyl-1]-chloride (XI) reageeren met de natriumverbinding van α -acetyl-glutaarzure-diaethyl-ester, daarbij precies dezelfde weg volgende als van schema II bij de vorige synthese.



Na de koude verzeeping met 2 %-ige natronloog verkregen wij een sterk met cyclopenteen-1-carbonzuur-1 verontreinigd product, dat weer bij verwarmen (80°) in vacuo snel decarboxyleerde onder vorming van de gewenschte stof. Wij konden dit in de eerste plaats bewijzen door het semicarbazon van het δ -ketozuur te maken, dat na eenige malen omkristalliseeren uit een mengsel van gelijke deelen aethanol en methanol onder bruinkleuring bij 212° smolt. De analyse stemde overeen met de formule $C_{11}H_{17}O_3N_3$. Het semicarbazon reageerde zuur op lakmoes. De $=C=N$ -binding bleek merkwaardig vast te zijn, want door verwarmen met verdunde zuren, zooals b.v. 4 n zoutzuur of zwavelzuur, waren wij niet in staat het semicarbazon

te hydrolyseeren; eerst verwarmen met ca. 9 n zwavelzuur op 100° gaf de afsplitsing van het ketozuur, dat overigens op deze wijze zeer zuiver was te bereiden. Het vormde bij afkoelen een langzaam kristalliseerende vaste stof, die na zuivering uit een benzol-hexaanmengsel (1 : 1) een smeltpunt van $62-63^{\circ}$ bezat. Dit smeltpunt werd echter na verloop van korte tijd reeds veel lager gevonden, terwijl na eenige maanden de vaste stof in een zeer visceuse olie was overgegaan. Wij hebben dit verschijnsel aan lactoniseering toegeschreven en zochten hierin ook de reden, dat analyses van het ketozuur nimmer de juiste waarden opleverden; er trad n.l. een afwijking op, die een weinig boven de toegelaten foutengrens lag. Tegen deze opvatting kon worden aangevoerd, dat wij er niet in slaagden bij het ketozuur een positieve ferrichloride-reactie te vinden ondanks het feit, dat wij deze reactie in verschillende oplosmiddelen zoowel in een glazen als in een kwartsvat uitvoerden; ook neutralisatie van een basische oplossing van het ketozuur met verdund zoutzuur, waaraan de gebruikelijke hoeveelheid ferrichloride was toegevoegd, gaf hetzelfde resultaat. Het keto-enol-evenwicht lag dus geheel aan de ketozijde, wat ook tot uiting kwam bij de destillatie van het zuur. Dit leverde practisch uitsluitend een vaste stof op met het reeds aangegeven smeltpunt ($Kp_{0,005} 135^{\circ}$). Eenige druppels van een lager kokende stof waren mogelijk afkomstig van gevormd lacton, doch de hoeveelheid was te gering om dit te onderzoeken.

De lactoniseering, die zooals medegedeeld is ons zeer interesseerde, hebben wij nader bestudeerd door het ketozuur gedurende 1 uur met een overmaat azijnzuur-anhydride te koken, in de hoop op deze wijze de waterafplitsing te forceeren. Inderdaad mocht ons dit gelukken. Er bleek een neutraal reageerende stof ontstaan te zijn, die bij dezelfde druk ongeveer 60° lager destilleerde ($Kp_{0,003} 76^{\circ}$) en spoedig vast werd. Het smeltpunt bedroeg 29° .



Bij een behandeling met een semicarbazide-natriumacetaat-oplossing scheidde zich na eenige dagen een vaste stof af, die na omkristalliseeren bij 212° smolt en identiek bleek te zijn met het reeds eerder beschreven semicarbazon van het δ -keto-zuur; klaarblijkelijk was hierbij het lacton dus weer open-gesplitst.

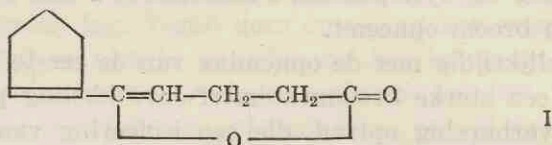
Het lacton nam in ijszijjn zeer snel 2 atomen broom op, waarna veel langzamer nog eens 2 atomen werden verbruikt. Vermoedelijk werd hierbij eerst de dubbele binding in de lactonring gebromeerd; wij baseeren dit op het feit, dat de dubbele binding bij cyclopenteen-1-carbonzuur-1 ook betrekkelijk langzaam broom opneemt.

Gelijktijdig met de opneming van de eerste 2 atomen broom had een sterke broomwaterstof-ontwikkeling plaats, waardoor een verharsing optrad, die een isoleering van het reactieproduct — dat ons overigens in dit verband niet bijzonder interesseerde — onmogelijk maakte.

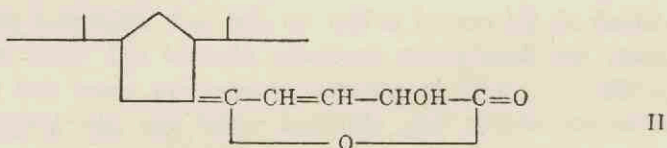
HOOFDSTUK IV.

INTERPRETATIE VAN ABSORPTIE-METINGEN AAN EENIGE MODELSTOFFEN *).

Het in het vorige hoofdstuk beschreven lacton (I) interesseerde ons bijzonder door de aanwezigheid der twee met elkaar geconjugeerde dubbele bindingen.



Vergeleken met II zijn deze dubbele bindingen beide een plaats naar links verschoven.



Bij beide structuren staat de carbonylgroep geïsoleerd van het andere chromophore systeem.

In principe zullen de absorptie-maxima van I en II niet veel van plaats mogen verschillen; slechts het feit, dat bij de laatste één der dubbele bindingen semicyclisch is, doet een geringe verschuiving naar de langere golven verwachten.

Op grond van literatuur-gegevens is bij benadering te voorspellen hoe groot deze verschuiving zal kunnen zijn en wij laten deze gegevens hier volgen ¹⁾.

*) De absorptiespectra werden alle gemeten met behulp van de dubbelmonochromator volgens Pohl; voor de beschrijving hiervan verwijzen wij naar de dissertatie van C. Koningsberger, Utrecht (1936).

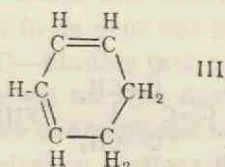
1) K. Dimroth, Z. f. angew. Chem. 52, 545—557 (1939).

A. *De invloed van 2 geconjugeerde dubbele bindingen op het absorptiespectrum.*

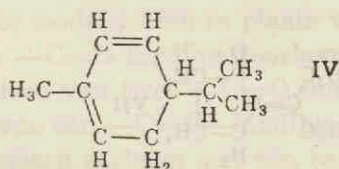
Verbindingen, die twee geconjugeerde dubbele bindingen bevatten, absorbeeren over het algemeen maximaal tusschen 220 en 230 $m\mu$.

Wij denken hierbij b.v. aan: $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$, butadiëen, of aan $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ²⁾, 2,4-heptadiëen-carbonzuur-1, welke verbindingen bij resp. 217 en 226 $m\mu$ een absorptiemaximum bezitten.

Anders wordt dit, wanneer de twee geconjugeerde dubbele bindingen zich in één ring bevinden, zooals dit b.v. bij cyclohexadiëen ¹⁾ en α -phellandreen ¹⁾ het geval is.



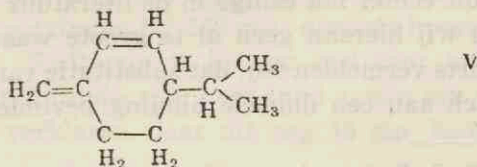
cyclohexadiëen



α -phellandreen

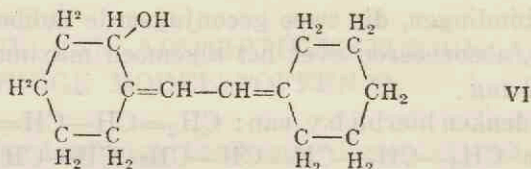
Het maximum is dan ten opzichte van dat van de vorige verbindingen ongeveer 30 $m\mu$ naar langere golflengte verschoven. De absorptiemaxima van III en IV liggen n.l. bij 260 en 265 $m\mu$.

Wat kunnen wij nu zeggen over een systeem met twee geconjugeerde dubbele bindingen, waarvan er één semicyclisch is, zooals dat bij II voorkomt? Er is zeer weinig hieromtrent in de literatuur bekend; de absorptiecurve van β -phellandreen (V), dat zulk een binding bevat, bezit een maximum bij 245 $m\mu$,

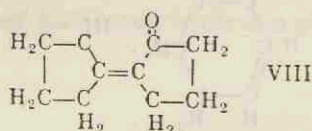
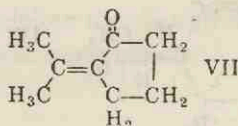


2) A. S m a k u l a, Z. f. angew. Chemie 47, 658 (1934).

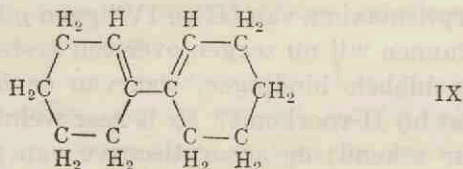
terwijl bij de meer gecompliceerde verbinding VI een sterk absorptiemaximum bij 248 $m\mu$ ligt ¹⁾).



In het algemeen mag wel worden aangenomen, dat bij dergelijke verbindingen het maximum ligt tusschen de grenzen 220 en 265 $m\mu$, hetgeen ook blijkt uit metingen, die Schuringa ³⁾ heeft verricht aan iso-propylideen-cyclopentanon (VII) en cyclopentylideen-cyclopentanon (VIII), welke een absorptiemaximum bezitten bij 260 $m\mu$.



Nu rest ons nog het geval na te gaan, dat de twee dubbele bindingen zijn verdeeld over twee ringen, zooals dit b.v. bij 1,1'-di-cyclohexeen-1,1' (IX) voorkomt ⁴⁾.



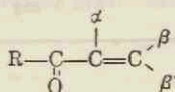
Dit bezit een absorptie, die weer zeer laag ligt, n.l. bij 236 $m\mu$; daar dit echter het eenige in de literatuur bekende voorbeeld is, willen wij hieraan geen al te groote waarde hechten.

Voorts vermelden wij, dat substitutie van de waterstofatomen, die zich aan een dubbele binding bevinden, een verschuiving

3) G. J. Schuringa, Dissertatie Utrecht (1941).

4) H. Booker, L. K. Evans en A. E. Gillam, Soc. 1940, 1453—1463; C. 1942, I, 329.

van het maximum naar langere golflengte tot gevolg heeft, hetgeen vooral aan α , β -onverzadigde-ketonen goed is onderzocht⁵⁾. Is n.l. bij onderstaand schema α of β gesubstitueerd dan ligt het maximum bij 225 $m\mu$.



Zijn α en β of β en β' gesubstitueerd dan is het maximum naar 240 $m\mu$ verschoven, terwijl het maximum bij 255 $m\mu$ ligt, indien de verbinding volledig is gesubstitueerd; wij betwijfelen het echter of substitutie aan andere chromophore systemen ook een dergelijk groote invloed heeft. Verandert men een eenvoudige substituent in een vertakte dan is een verschuiving, welke slechts enkele $m\mu$ bedraagt, hiervan het gevolg.

Daar in de door ons gebruikte modelstoffen in plaats van een $-\text{C}=\text{C}-$ binding wel eens een $-\text{C}=\text{O}$ binding voorkomt, vermelden wij tot slot, dat de invloed van twee $-\text{C}=\text{O}$ bindingen ongeveer overeenkomt met die van één $-\text{C}=\text{C}-$ binding, zoodat het verlengen van een geconjugeerd systeem met één carbonylgroep het maximum ongeveer 15 $m\mu$ naar langere golflengte verschuift.

B. De absorptie van verbinding I.

Uit de opgesomde feiten moet men met betrekking tot ons probleem concluderen, dat lumi-auxon volgens formuleering II, gezien de semicyclische dubbele binding, bij een grootere golflengte moet absorberen dan verbinding I. Het verschil kan echter naar schatting niet veel meer dan 10 $m\mu$, op zijn hoogst 20 $m\mu$ bedragen.

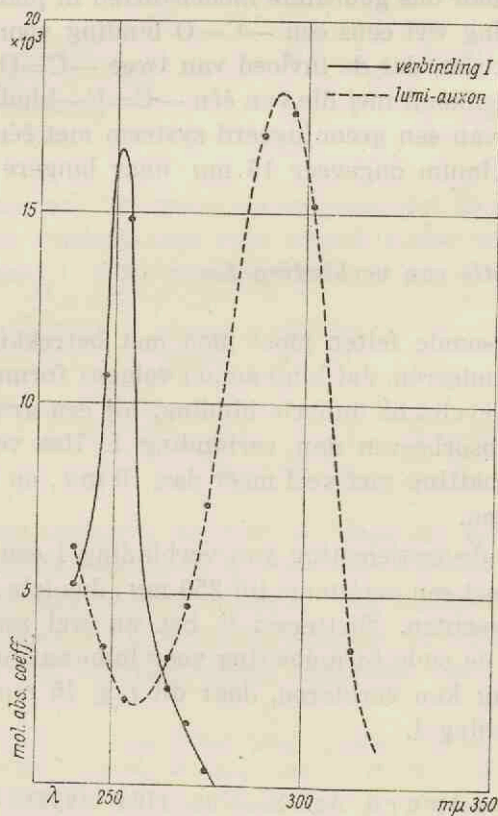
Nu gaf een absorptiemeting van verbinding I een zeer steile curve te zien met een maximum bij 250 $m\mu$, dus iets hoger dan men zou verwachten. Niettemin is het nu wel zeer onwaarschijnlijk, dat de oude formuleering voor lumi-auxon een maximum bij 295 $m\mu$ kan verklaren, daar dit nog 45 $m\mu$ hoger is dan bij verbinding I.

5) R. B. Woodward, Am. Soc., 63, 1123 (1941).

Tabel I.
De moleculaire absorptie van verbinding I.

λ in $m\mu$	verbinding I in aethanol 215,5 mg per l
280	--
275	$0,3 \cdot 10^3$
270	$1,6 \cdot 10^3$
265	$2,5 \cdot 10^3$
254	$14,8 \cdot 10^3$
248	$10,7 \cdot 10^3$
240	$5,2 \cdot 10^3$

Figuur 2.
Het absorptiespectrum van verbinding I.



De reeds eerder uitgesproken twijfel op dit punt werd dus door deze meting versterkt, hetgeen ons aanmoedigde in andere richting te zoeken naar de oplossing van dit probleem; wij zullen nu de verschillende in Hoofdstuk II besproken structuren, voor zoover mogelijk, aan daartoe geschikte verbindingen nagaan.

C. De endiolstructuur.

Deze door een enolisatie der carbonyl-groep ontstane structuur kon met glutaconzuur-anhydride als modelstof het beste worden benaderd. Zooals bekend komt glutaconzuur-anhydride in twee tautomere vormen voor, de ketovorm en de enolvorm.



Wij bereidden het volgens de methode van Bland en Thorpe⁶⁾ door glutaconzuur met azijnzuur-anhydride te behandelen; het werd uit benzol omgekristalliseerd.

Metingen in het ultraviolet, die reeds door Koningsberger^{*}) waren verricht en welker uitkomsten door ons nog eens volkomen bevestigd werden, wezen uit, dat het anhydride in chloroform-oplossing voorkomt in de ketovorm. Het zou dus eveneens als model voor de voorloopige formule van lumi-auxon kunnen gelden met dit voorbehoud, dat wij voor de semicyclische dubbele binding 20—35 m μ erbij moeten optellen. De absorptiecurve vertoont in het gebied tusschen 240 en 400 m μ geen absorptiemaximum. Een zeer zwak stijgende lijn bij de kleine golflengten doet vermoeden, dat men te maken heeft met een maximum in de buurt van 230 m μ . Dit pleit dus weer tegen de oude formulering van lumi-auxon.

6) N. Bland en J. F. Thorpe, Soc. 101, 863 (1912).

*) Niet gepubliceerd.

Is daarentegen het anhydride in absolute aethanol opgelost dan vertoont de oplossing een duidelijke enolreactie met ferrichloride. Het in deze oplossing dus voorkomende z.g. „oxy“-glutaconzuur-anhydride bezit een geheel andere absorptie, waar- bij het maximum bij ca. 335 $m\mu$ ligt.

Tabel II.

De moleculaire absorptie van glutaconzuur-anhydride en van maleïnezuur-anhydride.

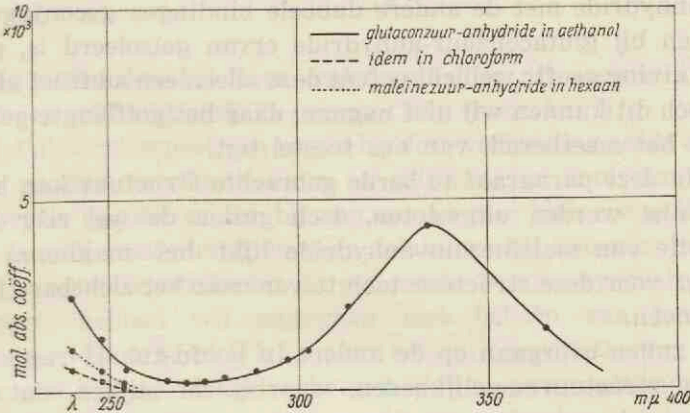
λ in $m\mu$	glutaconz.-anhydride in aethanol 182,8 mg/l	glutaconz.-anhydride in chloroform 200,4 mg/l	maleïnezuur- anhydride in hexaan 172,0 mg/l
405	--	--	--
365	$1,6 \cdot 10^3$	--	--
334	$4,3 \cdot 10^3$	--	--
313	$2,2 \cdot 10^3$	--	--
302	$1,0 \cdot 10^3$	--	--
297	$0,8 \cdot 10^3$	--	--
289	$0,5 \cdot 10^3$	--	--
280	$0,4 \cdot 10^3$	--	--
275	$0,3 \cdot 10^3$	--	--
270	$0,2 \cdot 10^3$	--	--
265	$0,3 \cdot 10^3$	--	--
254	$0,6 \cdot 10^3$	$0,2 \cdot 10^3$	$0,3 \cdot 10^3$
248	$1,4 \cdot 10^3$	$0,3 \cdot 10^3$	$0,6 \cdot 10^3$
240	$2,5 \cdot 10^3$	$0,6 \cdot 10^3$	$1,1 \cdot 10^3$

Het is in geen enkel opzicht in overeenstemming met de ervaringen, dat een uitbreiding van een systeem van twee geconjugeerde dubbele bindingen met nog een derde een zoo groote verschuiving geeft van ongeveer 100 $m\mu$. Daar zich echter bij het ontstaan der dubbele binding tevens een enolgroep heeft gevormd, wordt deze verschuiving van het maximum begrijpelijk, aangezien ook b.v. phenol bij langere golflengte absorbeert dan benzol.

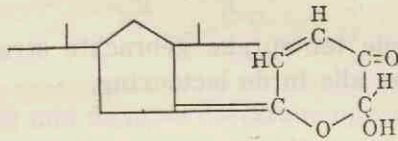
Zowel de ferrichloride-reactie als het absorptiespectrum wijzen erop, dat lumi-auxon niet volgens de in deze paragraaf besproken endiol-structuur geformuleerd zal moeten worden.

Figuur 3.

De absorptiespectra van glutaconzuur-anhydride en van maleïnezuur-anhydride.

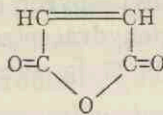


D. De omgekeerde ketiseering.



Voor de hiermede bedoelde structuur zijn wij niet in staat geweest een in bouw ermede te vergelijken stof te vinden.

Wel hebben wij nagegaan hoe de absorptie is, indien een er op gelijkend chromophoor systeem zich in een heterocyclische vijf-ring bevindt, zooals dit bij maleïnezuur-anhydride het geval is.



Deze verbinding bezit in hexaan opgelost een absorptiemaximum beneden 240μ ; het gedeelte van de lijn, dat te meten is,

heeft een zwak stijgend verloop en doet sterk denken aan de absorptielijn van glutaconzuur-anhydride in chloroform, d.w.z. dus van de ketovorm van deze stof.

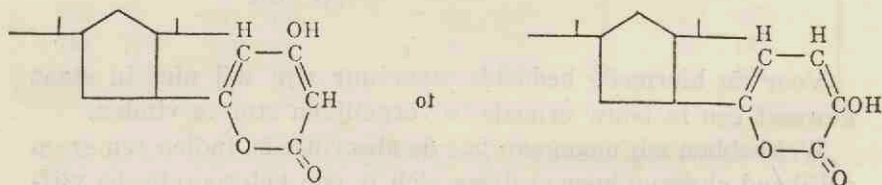
Wij zien hier dus, dat de tweede carbonylgroep, die bij maleïnezuur-anhydride met de andere dubbele bindingen geconjugeerd staat en bij glutaconzuur-anhydride ervan geïsoleerd is, geen verschuiving geeft; wellicht oefent deze alleen een additief effect uit, doch dit kunnen wij niet nagaan, daar het golflengte-gebied buiten het meetbereik van ons toestel ligt.

De in deze paragraaf te berde gebrachte structuur kan hiermede niet worden uitgesloten, doch gezien de wel zeer lage absorptie van maleïnezuur-anhydride lijkt het maximum bij 295 $m\mu$ voor deze structuur toch te ver naar het zichtbare licht verschoven.

Wij zullen overgaan op de andere in hoofdstuk II reeds genoemde structuurmogelijkheden, waarbij zal blijken, dat wij daarmede de oplossing van het probleem vermoedelijk dichter naderen.

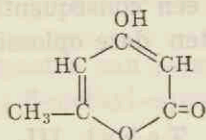
E. De oxy-pyron-structuur.

Bij de hiermede ter sprake gebrachte structuur liggen de dubbele bindingen alle in de lactonring.



Voor de eerste mogelijkheid, de 4-oxy- α -pyronstructuur, vonden wij in 4-oxy-6-methyl- α -pyron een zeer bruikbare modelstof, die gemakkelijk uit dehydraceetzuur was te bereiden door dit eenige minuten met 90 %-ig zwavelzuur op 135° te verwarmen⁷⁾.

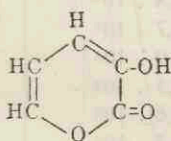
7) N. Collie, Soc. 59, 609 (1891); vgl. F. Arndt, B. Eistert, H. Scholz en E. Aron, Ber. 69, 2373 (1936).



Wij zuiverden het door omkristallisatie uit aceton, gevolgd door een sublimatie bij 11 mm en 170° (smp. 187°).

Het absorptiespectrum begon bij deze verbinding reeds eenigszins op dat van lumi-auxon te gelijken; er trad een sterke absorptie op, die echter bij een ca. 10 m μ kleinere golflengte lag dan bij lumi-auxon en geen minimum bij 250 m μ bezat.

De absorptie, welke bij de genoemde 3-oxy- α -pyronstructuur behoort, hebben wij nagegaan met behulp van het door Limpricht⁸⁾ en Chavanne⁹⁾ bij destillatie van slijmzuur met kaliumsulfaat verkregen 3-oxy- α -pyron als modelstof.



In tegenstelling met de in de literatuur opgegeven zuiveringswijze kristalliseerden wij dit om uit toluol en verkregen daarna door een vacuumsuublimatie (11 mm en 60—70°) zeer fraai gekristalliseerde kleurloze naalden, welke bij 91—92° smolten.

Wel zeer opvallend was hiervan de absorptie van ultraviolet licht. De curve bezat nagenoeg dezelfde gedaante als die van lumi-auxon; de moleculaire absorptiecoëfficiënt was bij het maximum bij 295 m μ slechts iets kleiner, hetgeen zeer goed een gevolg zou kunnen zijn van het verschil in substituenten, die overigens niets aan het chromophore systeem veranderen.

Lijkt het er dus op, dat wij met de 3-oxy- α -pyronstructuur een oplossing voor het probleem gevonden hebben, een nadere beschouwing van de chemische eigenschappen van de beide

8) H. Limpricht, A. 165, 257, 298 (1873).

9) G. Chavanne, Bl. [3] 29, 338 (1903).

oxy-pyronen en tevens een consequentie van analytische aard moeten ons doen besluiten deze oplossing niet als de juiste op te vatten.

Tabel III.

De moleculaire absorptie van de beide oxy-pyronen.

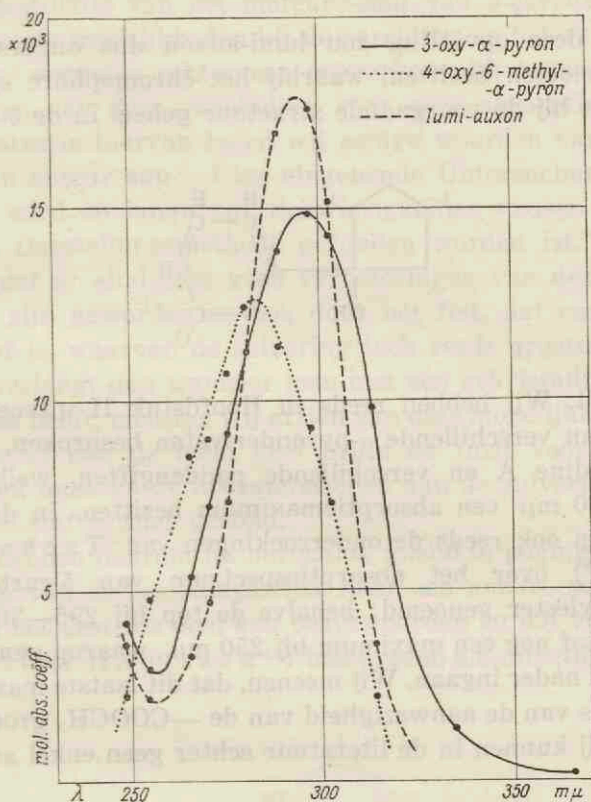
λ in $m\mu$	4-oxy-6-methyl- α -pyron in aethanol 124,0 mg/l	3-oxy- α -pyron in aethanol 128,2 mg/l
365	- -	$0,2 \cdot 10^3$
334	- -	$1,4 \cdot 10^3$
313	$2,2 \cdot 10^3$	$9,8 \cdot 10^3$
302	$7,3 \cdot 10^3$	$14,3 \cdot 10^3$
297	$9,3 \cdot 10^3$	$14,9 \cdot 10^3$
289	$11,4 \cdot 10^3$	$13,9 \cdot 10^3$
280	$12,4 \cdot 10^3$	$11,2 \cdot 10^3$
275	$10,7 \cdot 10^3$	$9,1 \cdot 10^3$
270	$9,0 \cdot 10^3$	$7,2 \cdot 10^3$
265	$8,5 \cdot 10^3$	$5,4 \cdot 10^3$
254	$4,8 \cdot 10^3$	$3,0 \cdot 10^3$
248	$2,3 \cdot 10^3$	$4,2 \cdot 10^3$

De beide oxy-pyronen geven n.l. een enolreactie; 3-oxy- α -pyron geeft zelfs in de voor de meting gebruikte verdunning een duidelijke groenkleuring, terwijl 4-oxy-6-methyl- α -pyron alleen in meer geconcentreerde oplossing in alcohol of water een donkere kleur geeft met het enolreagens. Met nadruk wijzen wij er nu nogmaals op, dat lumi-auxon zulk een reactie in geen geval geeft. Voorts noemen wij het bezwaar, dat volgens deze formuleeringen uit lumi-auxon door een oxydatie met ozon onmogelijk het reeds eerder genoemde ringketon $C_{13}H_{24}O$ kan ontstaan, daar er immers aan de cyclopentaaanring geen enkel aangrijpingspunt hiervoor aanwezig is. Wij zouden daarom de vorming van 2,4-di-(sec.-butyl)-cyclopentaaan-carbonzuur-1 moeten verwachten, dat echter bij de omstandigheden van de ozonafbraak nauwelijks in bedoeld keton kan overgaan.

Niettemin heeft de bij deze oxy-pyronen gevonden absorptie

Figuur 4.

De absorptiespectra van 3-oxy- α -pyron en
4-oxy-6-methyl- α -pyron.



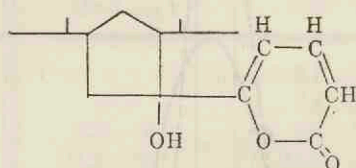
in nog sterkere mate de aandacht doen vragen voor de α -pyronring en wel in het bijzonder voor derivaten, die geen oxygroep aan de lactonring dragen.

Indien het gelukte een aannemelijk reactieschema uit te denken, volgens hetwelk uit auxine-a-lacton een dergelijke verbinding zou ontstaan, zou het bezwaar van de negatieve ferri-chloride-reactie bij lumi-auxon niet meer gelden; zulk een reactieschema hebben wij reeds in hoofdstuk II vastgelegd.

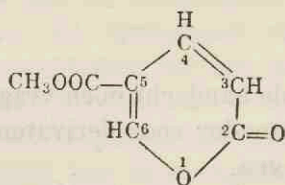
Hierbij zou dan de oxygroep zich niet aan de pyronring doch aan de cyclopentaanring moeten bevinden op die plaats, waarbij door oxydatie met ozon de ketogroep ontstaat.

F. *Is lumi-auxon een C⁶-gesubstitueerd- α -pyron?*

Volgens deze opvatting zou lumi-auxon dus onderstaande structuur moeten bezitten, waarbij het chromophore systeem zich evenals bij de voorgaande structuur geheel in de δ -lacton-



ring bevindt. Wij hebben reeds in Hoofdstuk II uitvoerig de absorptie van verschillende α -pyronderivaten besproken, zooals van scillaridine A en verschillende paddengiften, welke alle bij 295—300 $m\mu$ een absorptiemaximum bezitten. In dit verband werden ook reeds de onderzoekingen van Tschesche en Offe¹⁰⁾ over het absorptiespectrum van 5-carboxy- α -pyron-methylester genoemd; behalve de top bij 295—300 $m\mu$ bezit deze stof nog een maximum bij 250 $m\mu$, waarop genoemde auteurs niet nader ingaan. Wij meenen, dat dit laatste maximum een gevolg is van de aanwezigheid van de $-\text{COOCH}_3$ groep aan atoom-5; wij kunnen in de literatuur echter geen enkel analoog



geval vinden, zoodat het in de eerste plaats wenschelijk leek de invloed van deze groep te elimineeren en dus de absorptie van

10) R. Tschesche en H. A. Offe, Ber. 69, 2361 (1936).

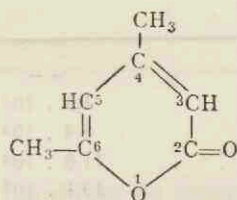
een zoo eenvoudig mogelijk α -pyron nader te bepalen. Eerst dan zouden wij met zekerheid kunnen aangeven welke absorptie een α -pyronring toekomt.

Ongetwijfeld was hiervoor α -pyron, het z.g. cumaline, de aangewezen stof, welke volgens v. P e c h m a n n ¹¹⁾ ontstaat door droge destillatie van het mercurio-zout van 5-carboxy- α -pyron.

De groote moeilijkheden bij de bereiding en het zuiveren van cumaline vormden echter een onoverkomelijk bezwaar tot het gebruiken van deze verbinding voor onze absorptiemetingen; ter illustratie hiervan halen wij eenige woorden van bovengenoemden auteur aan: „Eine eingehende Untersuchung des Cumalins wird so lange auf Schwierigkeiten stossen als keine bessere Darstellungsmethode gefunden worden ist.”

Doordat er sindsdien geen verbeteringen van deze synthese bekend zijn geworden en ook door het feit, dat cumaline een vloeistof is, waarvan de zuivering toch reeds grootere hoeveelheden verlangt dan wanneer men met een gekristalliseerde stof te maken heeft, moesten wij afzien van deze mogelijkheid. Cumaline kleurt aan de lucht snel bruin en juist voor absorptiemetingen moesten de hoogste eischen aan de zuiverheid van de te meten stof worden gesteld.

Wij hebben daarom na herhaalde mislukte pogingen ter verbetering van de bereidingswijze naar een andere stof gezocht, die aan het gestelde doel kon beantwoorden en wij vonden hiervoor het door H a n t z s c h ¹²⁾ beschreven 4,6-dimethyl- α -pyron:

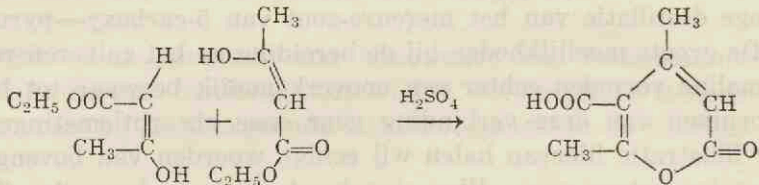


De aanwezigheid der methylgroep aan de atomen 4 en 6 kon geen groote invloed op het absorptiespectrum uitoefenen, zoodat dit geen bezwaar vormde.

11) H. v. P e c h m a n n, A. 264, 305 (1891).

12) A. H a n t z s c h, A. 222, 4—17 (1883).

De bereiding van dit α -pyronderivaat geschiedde door Hantzsch uit acetyl-azijnester door inwerking van sterk zwavelzuur.



Door het carbonzuur met sterk zwavelzuur op 140—150° te verhitten splitste het kooldioxyde af, waarna uit het reactiemengsel het dimethyl-pyron in nagenoeg quantitative opbrengst was te isoleren (smp. 51,5°).

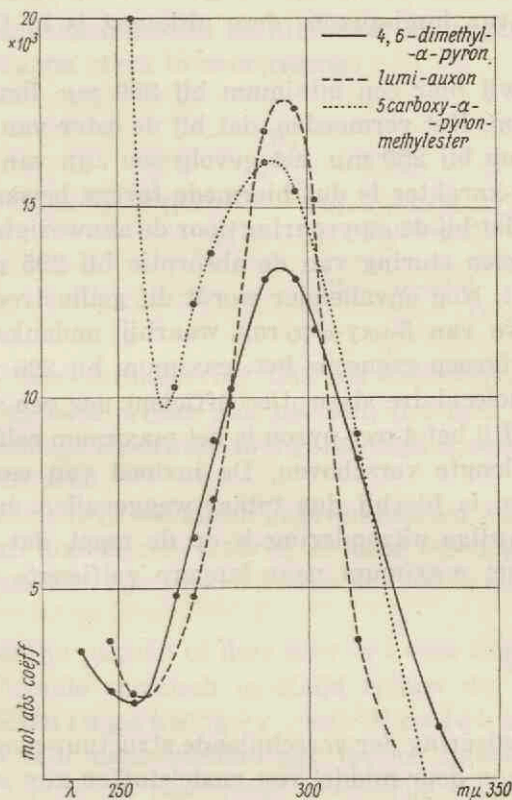
Tabel IV.

De moleculaire absorptie van 4,6-dimethyl- α -pyron.

λ in $m\mu$	4,6-dimethyl- α -pyron in aethanol 200,7 mg/l
365	—
334	$1,3 \cdot 10^3$
313	$8,4 \cdot 10^3$
302	$11,8 \cdot 10^3$
297	$13,1 \cdot 10^3$
289	$13,1 \cdot 10^3$
280	$9,8 \cdot 10^3$
275	$8,9 \cdot 10^3$
270	$6,3 \cdot 10^3$
265	$4,8 \cdot 10^3$
254	$2,0 \cdot 10^3$
248	$2,3 \cdot 10^3$
240	$3,4 \cdot 10^3$

Figuur 5.

De absorptiespectra van 4,6-dimethyl- α -pyron en van 5-carboxy- α -pyron-methylester *).



Wij volgden bij de bereiding de aangegeven weg en kristalliseerden de stof acht maal uit absolute aethanol om, waardoor een begeleidende, geel gekleurde verontreiniging geheel verwijderd werd; het smeltpunt en de analyse gaven de waarborg voor de zuiverheid.

*) Ontleend aan R. Tschesche en H. A. Offe, Ber. 69, 2365 (1936).

Bij de meting van de absorptie bleek ons nu, dat inderdaad zonder voorbehoud mag worden aangenomen, dat een α -pyronring een absorptiemaximum bij 295 $m\mu$ bezit.

Wij verkregen een absorptiecurve die, zooals dat ook bij het oxy-pyron het geval was, een zeer groote overeenkomst te zien gaf met die van lumi-auxon; deze uitkomst is in fig. 5 weergegeven.

Ook zien wij hier een minimum bij 250 $m\mu$ liggen evenals bij lumi-auxon. Het vermoeden, dat bij de ester van 5-carboxy- α -pyron de top bij 250 $m\mu$ het gevolg zou zijn van het onverzadigde-ester-karakter is dus hiermede tevens bewaarheid. Wij zien hieruit, dat bij de α -pyronring door de aanwezigheid van een substituent geen storing van de absorptie bij 295 $m\mu$ te constateeren valt. Nog opvallender wordt dit geïllustreerd door de absorptiecurve van 3-oxy- α -pyron, waarbij ondanks de enolische hydroxylgroep eveneens het maximum bij 295 $m\mu$ ligt en waarbij de moleculaire absorptiecoëfficiënt nog een weinig vergroot wordt. Bij het 4-oxy-pyron is het maximum zelfs wat naar kleinere golflengte verschoven. De invloed van een enolische hydroxylgroep is hierbij dus totaal weggefallen, hetgeen wel een merkwaardige uitzondering is op de regel, dat een dergelijke groep het maximum naar langere golflengte verschuift.

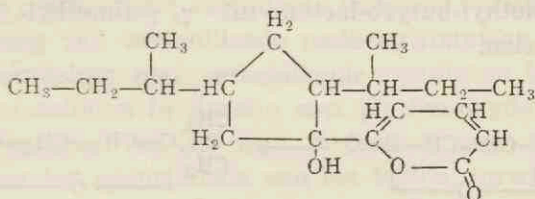
G. Conclusie.

Bij de bestudeering der verschillende structuur-mogelijkheden voor lumi-auxon door middel van modelstoffen zijn wij in staat geweest in de eerste plaats duidelijk te maken, dat de z.g. voorloopige formuleering van Kögl, Koningsberger en Erxleben door de verdeling der daarin voorkomende chromophore groepen niet goed in overeenstemming is te brengen met het gevonden absorptiemaximum in het golflengte-gebied van 240—400 $m\mu$. Men zou hoogstens een maximum bij ca. 270—275 $m\mu$ kunnen verwachten in plaats van dat bij 295 $m\mu$.

Vervolgens zijn eenige andere formuleeringen, welke wij door toepassing van in de organische chemie bekende omzetting uit auxine-a-lacton op het papier konden laten ontstaan, getoetst, waarbij gebleken is, dat die formuleering, waarbij lumi-auxon

een α -pyron-derivaat zonder oxygroep aan de lactonring voorstelt, zoowel in chemisch te verwachten eigenschappen als in het absorptiebeeld het beste in overeenstemming is te brengen met de gedane waarnemingen aan lumi-auxon.

Wij geven hiermede dus de hieronder aangegeven structuur voor lumi-auxon sterk in overweging:



Dat wij deze formuleering niet als *de eenig juiste* kunnen qualificeeren is te wijten aan het feit, dat men alleen aan de hand van analoge absorpties niet gerechtigd is zulk een positieve uitspraak te doen.

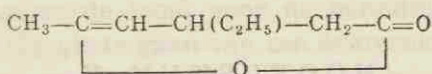
Het strikte bewijs zal alleen gegeven kunnen worden door een afbraak van lumi-auxon, waarbij de door ons opgestelde structuur een gids kan zijn bij het kiezen der toe te passen afbraakreacties.

Wij zullen nu nagaan of deze door ons voor lumi-auxon voorgestelde formule chemisch in strijd is met de vroeger door Kögl, Koningsberger en Erxleben opgedane ervaringen aan deze verbinding; tevens zullen we de door andere onderzoekers beschreven chemische eigenschappen van α -pyronderivaten in dit verband beschouwen.

In de eerste plaats geven α -pyronen geen ferrichloride-reactie en ontstaat met loog steeds een geelkleuring, hetgeen in overeenstemming is met het gedrag van lumi-auxon.

Vervolgens ontstond uit lumi-auxon bij de ozon-afbraak het ringketon C₁₃H₂₄O, dat zich door de aanwezigheid van de tertiaire hydroxylgroep uit bovenstaande structuur ook wel laat afleiden. Dat men bij deze afbraak geen brokstukken van de lactonring heeft kunnen isoleeren is begrijpelijk, daar steeds met zeer geringe hoeveelheden lacton gewerkt moest worden.

Aangezien lumi-auxon bij de katalytische hydreeing een



Een ander geval, waarbij deze factor was uitgeschakeld, deed zich voor bij de hydreeering van digitalis-agluconen, die ondanks het feit, dat ze zijn afgeleid van enol-carbonzuren, zoowel bij de proeven van Jacobs als bij die van Windaus en Cloetta¹⁵⁾ uitsluitend verzadigde lactonen vormden. Ook bij de hydreeering van verschillende paddengiftstoffen werden bij gelijke behandeling zeer verschillende resultaten bereikt. Zoo gaf b.v. bufotalinine in ijsazijn met platina-oxyde als katalysator een opname van 4,3 mol. waterstof, wat neerkomt op 0,3 mol. voor het opensplitsen van het lacton, terwijl cinobufagine-mono-acetaat voor slechts 1 % werd opengesplitst¹⁶⁾ en dus practisch slechts was overgegaan in het verzadigde lacton. Kögl, Koningsberger en Erxleben*) hebben lumi-auxon in methanol katalytisch gehydreerd met een platina-oxyde-katalysator; zij vonden hierbij, dat juist 2 mol. waterstof werden opgenomen onder vorming van een neutrale tetra-hydro-verbinding, hetgeen op het eerste gezicht zou pleiten voor de oude formuleering. Aan de hand van het bovenstaande moeten wij echter concludeeren, dat een hydreeering op zichzelf in geen geval een betrouwbare gids kan zijn en dat wij dus hieruit geen gevolgtrekkingen mogen maken over het al of niet voorkomen van een α -pyronring in lumi-auxon.

15) Zie W. A. Jacobs en A. B. Scott, J. biol. Chem. 87, 607 (1930).

16) R. Tschesche en H. A. Offe, Ber. 69, 2365 (1936).

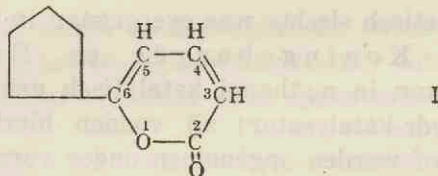
*) Niet gepubliceerd.

HOOFDSTUK V.

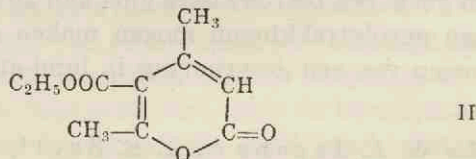
DE SYNTHESE VAN 6-CYCLOPENTYL- α -PYRON.

A. Theoretische inleiding.

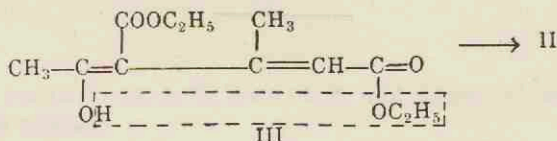
Wij hadden ons bij de synthese van een in de rangschikking van de chromophore groepen met lumi-auxon overeenkomend cyclopentyl derivaat van α -pyron voorgenomen naast het weglaten der isobutylresten ook de hydroxylgroep voorloopig niet in te voeren. Het doel was zoodoende de vervaardiging van 6-cyclopentyl- α -pyron (I).



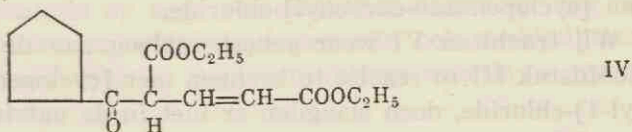
Als voorbeeld voor deze synthese diende de vorming van het reeds eerder genoemde 5-carbaethoxy-4,6-dimethyl- α -pyron (II).



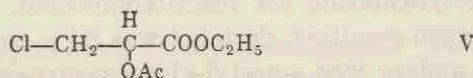
Deze verbinding ontstaat uit acetyl-azijnester door inwerking van geconcentreerd zwavelzuur en ongetwijfeld moet hierbij de lactonring gevormd zijn door afsplitsing van alcohol uit de enolvorm van ester III.



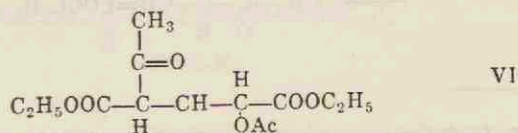
Het lag dus voor de hand voor de bereiding van 6-cyclopentyl- α -pyron (I) uit te gaan van een overeenkomstige δ -keto-zure-ester en wij moesten nagaan, hoe wij een dergelijke stof (IV) konden bereiden.



Door de aanwezigheid van de secundaire carboxylgroep en van de carbonylgroep was het reeds bij voorbaat weinig hoopvol deze stof te verkrijgen door uit te gaan van de overeenkomstige verzadigde verbinding, zooals b.v. door een α -bromering, gevolgd door een afsplitsing van broomwaterstof, of door het invoeren van een α -standige hydroxylgroep, gevolgd door een afsplitsing van water. Bij de bromering zullen n.l. verschillende reactieve waterstofatomen vervangen kunnen worden, zoodat wij van deze weg hebben afgezien. Een invoering van een hydroxylgroep is door ons wel onderzocht. Hiertoe hebben wij β -chlor- α -acetoxy-propionzure-aethylester vervaardigd (V) door β -Cl-melkzure-aethylester met acetylchloride te behandelen. Deze ver-



binding werd met behulp van natriumaethylaat gekoppeld met acetyl-azijnester, waarbij in goede opbrengst α -acetyl- α' -acetoxy-glutaarzure-diaethylester ontstond (Kp._{0,15} 133°). De stof vertoonde een zeer sterke enolreactie, zoodat hieruit theoretisch was te verwachten, dat deze verbinding met een zuurchloride in reactie te brengen was.

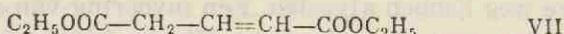


Er zij eerst nog op gewezen, dat de reacties aanvankelijk werden uitgevoerd met het zuurchloride van cyclopenteen-1-carbonzuur-1, daar deze stof eenvoudiger was te verkrijgen dan de overeenkomstige verzadigde verbinding. Eerst nadat een geschikte werkwijze was gevonden, gingen wij over tot het gebruik van [cyclopentaaan-carbonyl]-chloride.

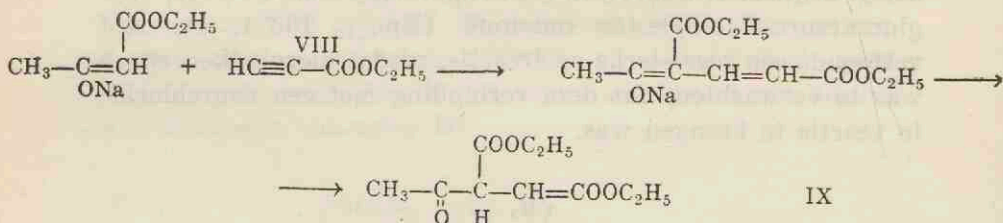
Wij trachtten VI weer geheel analoog aan de proeven van Hoofdstuk III in reactie te brengen met [cyclopenteen-1-carbonyl-1]-chloride, doch slaagden er niet in de natriumverbinding van VI te bereiden; een koppeling in tegengestelde richting gelukte evenmin, zoodat wij moesten aannemen, dat er storende reacties optraden, die wij echter niet nader hebben onderzocht.

Na deze ervaringen was het ons duidelijk, dat wij de oplossing moesten zoeken in een *directe* invoering der dubbele binding en wij vonden hiervoor een eenvoudige weg, die de gewenschte stof in zeer goede opbrengst deed ontstaan.

Uitgaande van het feit, dat glutaconzure-diaethylester (VII)



is te methyleeren in α -stelling door op deze verbinding bij aanwezigheid van natriumaethylaat methyljodide te laten inwerken, hebben wij getracht een dergelijke koppeling uit te voeren met acetyl-chloride als reactiecomponent. Deze methode had echter geen resultaat, doch het was S i m o n s e n ¹⁾ gelukt langs geheel andere weg α -acetyl-glutaconzure-ester te bereiden door propiolzure-aethylester (VIII), in reactie te brengen met acetyl-azijnester, waartoe natriumaethylaat werd toegevoegd.

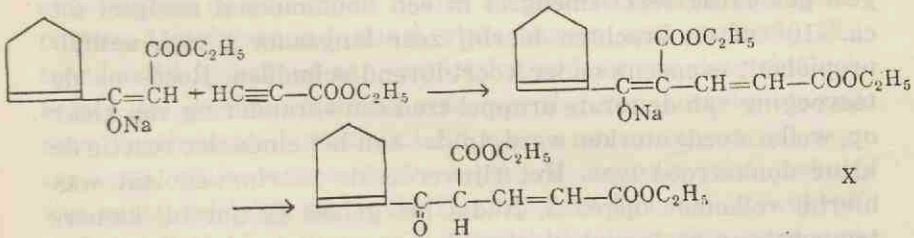


1) J. L. Simonsen, Soc. 97, 1914 (1910).

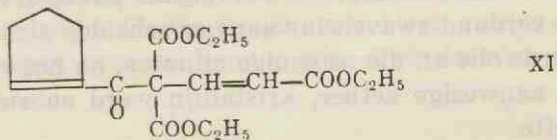
De hierdoor ontstane natriumverbinding, welke sterk geel gekleurd was, werd met verdund zuur in de desbetreffende acetylverbinding omgezet, die bij verminderde druk practisch zonder ontleding was te destilleeren (Kp.₁₂ 158—168°). Deze eigenaardige koppeling, waarbij de acetyleenbinding in een aethyleenbinding overgaat, is op zeer veel acetyleen-derivaten toe te passen; in plaats van acetyl-azijnester zijn ook verbindingen van het malonester-type in staat een analoge reactie te geven.

B. Bereiding van verbinding X.

Het lag nu voor de hand de beschreven reactie voor ons geval toe te passen, waarbij dan de acetyl-azijnester door de door ons reeds eerder beschreven [cyclopenteen-1-carbonyl-1]-azijnester (IX) werd vervangen.



Wij hebben met opzet niet de acetyl-malonester voor deze reactie gekozen, omdat er dan nog een tweede carbaethoxygroep zou zijn, die verwijderd moest worden ter bereiding van het gewenschte eindproduct; tevens zou de gesubstitueerde malonester niet in staat zijn over te gaan in de enolvorm, daar er aan het γ -koolstofatoom geen beweeglijk waterstofatoom meer aanwezig is (XI).



De voor deze reactie benodigde propiolzure-aethylester werd

door ons bereid volgens het voorschrift van Strauss en Voss²⁾, waarbij acetyleen-natrium gemengd met een 10-voudige hoeveelheid gereinigd zand onder een druk van 50 atmosfeer met kooldioxyde werd omgezet in natriumpropiolaat. Ondanks de lange duur van deze reactie (ca. 6 weken) was deze methode verre te verkiezen boven andere bereidingswijzen, zooals het decarboxyleeren van acetyleen-dicarbonzuur, daar de opbrengst hierbij zeer gering was en de groote hoeveelheden broom, die benoodigd waren voor de bereiding van dit dicarbonzuur, deze methode zeer kostbaar maakten.

Voor de koppeling aan [cyclopenteen-1-carbonyl-1]-azijnester losten wij natrium (1 mol.) op in 60 cc absolute aethanol en voegden hieraan na afkoelen tot 0° 1 mol. van de azijnester, opgelost in een gelijk volume absolute aethanol, toe, waarbij door intensief schudden een afscheiding van grove stukken natrium-enolaat kon worden vermeden. Daarna koelden wij het geel gekleurde reactiemengsel in een koudmakend mengsel tot ca. -10° af en brachten hierbij zeer langzaam 1 mol. aethylpropiolaat, eveneens onder voortdurend schudden. Reeds na de toevoeging van de eerste druppel trad een verandering van kleur op, welke steeds sterker werd, totdat aan het einde der reactie de kleur donkerrood was. Het fijnverdeelde natrium-enolaat was hierbij volkomen opgelost. Nadat het geheel 12 uur bij kamertemperatuur gestaan had, destilleerden wij de alcohol bij 25° en onder verminderde druk tot op eenige cc af en hielden op deze wijze een rood gekleurde olie over. Deze werd in ijswater opgelost en zeer snel 3 maal met aether, waaraan ter betere ontmenging eenige druppels benzol waren toegevoegd, uitgeschud. — We leggen er de nadruk op, dat deze bewerking, waardoor neutrale stoffen werden verwijderd, zeer snel moest geschieden, daar de oplossing sterk alkalisch reageerde en er anders dus een aanzienlijk gedeelte zou verzeepen en zeer zeker ook verder zou ontleden. — Vervolgens zuurden wij met 1 equivalent verdund zwavelzuur aan; er scheidde zich een lichtgeel gekleurde olie af, die na eenige minuten, na het verdampen van de nog aanwezige aether, kristallijn werd en zich in korrelvorm afzette.

2) F. Strauss en W. Voss, Ber. 59, 1681 (1926).

Na eenige malen omkristalliseeren uit 80 %-ige aethanol bezat de verbinding een constant smeltpunt van 51—52° en uit een analyse bleek, dat wij de gewenschte stof met de bruto-samenstelling $C_{15}H_{20}O_5$ in handen hadden (X).

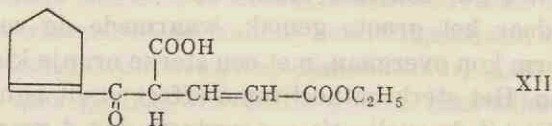
De stof gaf een zeer sterke enolreactie met ferrichloride en loste door het groote gemak, waarmede de verbinding in de enolvorm kon overgaan, met een sterke oranje kleur in verdunde loog op. Het sterk bathochrome effect vindt zijn oorzaak in het feit, dat bij de enolisatie een systeem van 4 geconjugeerde dubbele bindingen ontstaat.

C. De verzeeping.

Zeer eigenaardige ervaringen hebben wij opgedaan bij de pogingen deze diaethylester te verzeepen. De keuze van de reagentia was uiteraard beperkt tot zuren, daar basische stoffen ongetwijfeld de acyl-groep zouden afsplitsen, waarbij zich cyclopenteen-1-carbonzuur-1 naast glutaconzuur zou vormen. Wij toonden dit inderdaad aan, zoodat het gedrag van deze stof volkomen in overeenstemming was met dat van acetyl-glutaconzure-diaethylester, waaruit Simonsen met barietwater eveneens glutaconzuur verkreeg*). Verzeeping met behulp van zuren mislukte aanvankelijk; bij deze bewerking, waarbij op het waterbad met zuren van verschillende sterkte werd verhit, ontstonden n.l. slechts harsachtige producten, waarnaast een stof met een buitengewoon aromatische geur in zeer geringe mate moest voorkomen, doch welke daaruit niet te isoleeren was. Werd daarentegen de ester met een mengsel van gelijke volumina 4 n zoutzuur en aceton bij 35—40° gedurende 36 uur geschud, dan scheidde zich na een gedeeltelijke verwijdering van de aceton een in viltachtige naalden uitkristalliseerende stof af, die zuur op lakmoes reageerde. Dit zuur smolt na omkristalliseeren uit 70 %-ige aceton bij 101° en een analyse ervan wees op de bruto-samenstelling $C_{13}H_{16}O_5$. Hieruit bleek reeds, dat niet beide estergroepen verzeept konden zijn, doch dat zich een halfester had gevormd.

*) Zie noot 1 van dit hoofdstuk.

De halfester splitste bij verhitting boven het smeltpunt kool-dioxyde af, welke ontleding het snelst verliep bij 115° en deze voor β -ketozen bekende eigenschap deed ons besluiten de volgende structuur voor deze stof aan te nemen (XII).



Weer werd getracht door te verwarmen met zuren een volledige verzeeping te verkrijgen, doch ook deze halfester gaf hierbij slechts een teerachtig product. Wij zijn er echter op een geheel andere wijze toch in geslaagd de eindstandige ester-groep te verzeepen en gingen hiertoe uit van de diaethylester, die wij in de drievoudige hoeveelheid geconcentreerd zwavel-zuur oplosten, waarbij wij de temperatuur van het reactie-mengsel beneden 20° hielden. Na 10 dagen werd het in een 5-voudige hoeveelheid ijswater uitgegoten, waarbij zich direct een bruin gekleurde vaste stof afscheidde, die na omkristalliseeren uit een mengsel van aether en petroleum-aether (er werd met beenderkool ontleurd) in kleurloze naalden met een smeltpunt van 122° werd verkregen. De analyse gaf te zien, dat zich in dit geval het dicarbonzuur had gevormd. Dit zuur splitste in nog sterkere mate dan de halfester, en wel reeds tijdens het smelten, kooldioxyde af.

Opvallend was het, dat deze dubbele verzeeping alleen gelukte bij de diaethylester, indien deze van tevoren was gedestilleerd (Kp._{0,05} 150°), — deze was hierbij niet meer kristallijn te verkrijgen — terwijl de niet gedestilleerde ester bij dezelfde behandeling een niet te ontwarren mengsel van deels teerachtige producten gaf. Wij kunnen hiervoor niet goed een verklaring vinden, doch de analyses zijn wel zoodanig, dat wij niet kunnen twijfelen aan de juistheid van het hier beschrevene, temeer daar ook het dicarbonzuur een sterke enolreactie gaf en wij door een microtitratie in de koude een aequivalent gewicht 117 vonden (berekend 112). Wellicht hebben wij met een geval van cis-trans-isomerie te maken, waarbij in één der beide gevallen een sterische hindering optreedt, waardoor de verzeeping niet kan plaats vinden.

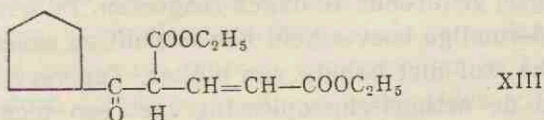
Zoowel de gedecarboxyleerde stof als het dicarbonzuur reageerden onder zeer sterke warmte-ontwikkeling met azijnzuuranhydride, waarbij zich echter ook bij de uiterste voorzorgen niet anders dan zeer visceuse, teerachtige producten vormden, die niet nader konden worden onderzocht.

Nadat wij door het voorgaande genoeg ervaringen hadden verkregen bij de methodiek voor het bereiden van een verbinding, die in de zijketen een α,β -dubbele binding bezit, zijn wij overgegaan tot de bereiding van het overeenkomstige cyclopentaan-derivaat, waarbij wij dus moesten uitgaan van [cyclopentaan-carbonyl]-chloride.

De koppeling aan acetyl-azijnester hebben wij reeds eerder beschreven, waarbij ook reeds de bereiding van [cyclopentaan-carbonyl]-azijnester door afsplitsing van de acetylgroep werd besproken.

Deze azijnester werd op geheel analoge wijze, zooals wij dat op de [cyclopenteen-1-carbonyl-1]-azijnester hebben toegepast, gekoppeld met propiolzure aethylester. Ook hier werd tijdens het bijdruppelen van aethyl-propiolaat bij de sterk gekoelde en in alcohol gesuspenderde natriumverbinding de kleur van het reactiemengsel steeds donkerder en deze was aan het einde der reactie rood-oranje. De alcohol werd na 1 dag onder verminderde druk afgedestilleerd; het residu namen wij op in water, waaruit na het verwijderen van neutrale stoffen bij aanzuren een gele olie afgescheiden werd, die in dit geval niet vast werd. Door destillatie verkregen wij hieruit een visceuse vloeistof (Kp._{0,4} 148°), die na afkoelen in een koolzuurbad kristalliseerde en bij 36° smolt.

De analyse stemde overeen met de samenstelling $C_{15}H_{22}O_5$, zoodat wij hiermede dus verbinding XIII hadden bereid (γ -[cyclopentaan-carbonyl]-glutaconzure-ester).



Deze verbinding loste ook weer met een sterk gele kleur in

loog op en gaf met ferrichloride een groene tot paarse verkleuring.

Ofschoon de resultaten, welke wij verkregen hebben bij de lacton-sluiting van de overeenkomstige cyclopenteen-verbinding, niet direct bemoedigend waren, hebben wij weer op verschillende manieren getracht in dit geval een ringsluiting te bewerkstelligen.

De Verzeeping.

Ook hier waren voor een verzeeping alleen zuren te gebruiken wegens de sterke neiging tot afsplitsing van de acyl-groep bij inwerking van basisch reageerende stoffen.

Wij zijn er echter niet in geslaagd zulk een verzeeping uit te voeren, ook niet door met een mengsel van aceton en zoutzuur bij 40° te schudden, zooals dat in het hieraan analoge geval zoo succesvol bleek te zijn. Wij verkregen óf in het geheel geen omzetting óf bij hooger verhitten een sterke bruinkleuring en teervorming.

Wij zagen ons daarom genoodzaakt de gewenschte ringsluiting niet te verrichten met het δ -keto-zuur als tusschenproduct, doch deze op de een of andere wijze als het ware te forceeren.

De vorming van 5-carbaethoxy-6-cyclopentyl- α -pyron.

Gedachtig aan de bereiding van 4,6-dimethyl- α -pyron door op acetyl-azijnester sterk zwavelzuur te laten inwerken, waarbij een ringsluiting tot δ -lacton optrad onder afsplitsing van alcohol, leek het ons mogelijk ook iets dergelijks op XIII toe te passen.

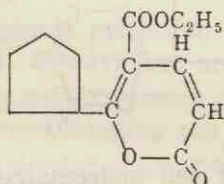
Wij losten verbinding XIII onder sterke koeling in ca. de driedubbele hoeveelheid geconcentreerd zwavelzuur op en lieten het mengsel gedurende 10 dagen reageeren. Daarna goten wij het in een 5-voudige hoeveelheid ijswater uit en extraheerden de organische stof met behulp van aether. Ter verwijdering van zuur werd de aetherische oplossing met een bicarbonaat-oplossing uitgeschud.

Na afdampen van de gedroogde oplossing bleef er een bruin-

gekleurde stroop achter, die bij 0° na eenige dagen voor het grootste gedeelte kristallijn werd.

Een klein gedeelte van de tusschen filtreerpapier afgeperste kristallen onderwierpen wij aan een z.g. moleculaire destillatie, waardoor de stof in zuivere vorm werd verkregen met een smeltpunt van 46,5—47°. De stof reageerde neutraal op lakmoes, doch na eenige tijd was een roode verkleuring waar te nemen, hetgeen op de aanwezigheid van een lacton wees. Voorts bracht toevoeging van verdunde loog een sterke geelkleuring teweeg; ferrichloride gaf niet de minste verkleuring. Deze eigenschappen stemmen overeen met die van α -pyronen en de analyse gaf inderdaad het bewijs hiervoor, daar hieruit de samenstelling $C_{13}H_{16}O_4$ bleek.

Wij konden daarom besluiten tot onderstaande formule XIV, waarbij zich dus aan de α -pyronring nog een carbaethoxy-groep bevindt.



XIV

De verzeeping van 5-carbaethoxy-6-cyclopentyl- α -pyron (XIV).

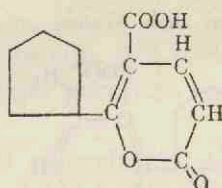
Nu deed zich de vraag voor op welke wijze deze estergroep was te verzeepen. Ook hier weer kwamen basische stoffen in het geheel niet in aanmerking en het leek zeer onwaarschijnlijk, dat inwerking van zuur, waarmede vermoedelijk wel verhit zou moeten worden, geen ongewenschte nevenreacties zou veroorzaken. Daar de hoeveelheid stof, waarover wij beschikten, zeer gering was (600 mg) moesten wij hiermede bij het zoeken naar een geschikte werkwijze zeer zuinig te werk gaan.

Bij verzeeping met verdunde zuren bestond de kans, dat een zeker percentage δ -lacton zou worden opengesplitst in δ -oxy-resp. δ -keto-zuur, doch deze kans werd, zoo vermoedden wij, gering door de zuurgraad hoog te kiezen, waardoor het evenwicht lacton \rightleftharpoons zuur ten gunste van het lacton zou worden beïnvloed.

Wij besloten daarom de verzeeping met 70 %-ig zwavelzuur uit te voeren; dat de keuze op zwavelzuur viel, vond zijn oorzaak in het feit, dat α -pyronen in het algemeen goed tegen de inwerking van dit zuur bestand zijn. Inderdaad gelukte het op deze wijze door met 15 cc 70 %-ig zwavelzuur gedurende 3 uur op 100° te verhitten een zich bij afkoelen kristallijn afscheidende stof te verkrijgen. Verdunnen met water deed nog een ongeveer gelijke hoeveelheid neerslaan. De opbrengst aan ruw product was 270 mg.

Deze zuur reagerende verbinding smolt na omkristalliseeren uit 25 %-ige methanol bij $188-190^\circ$; het zuur gaf geen enol-reactie en met loog trad een gele verkleuring op.

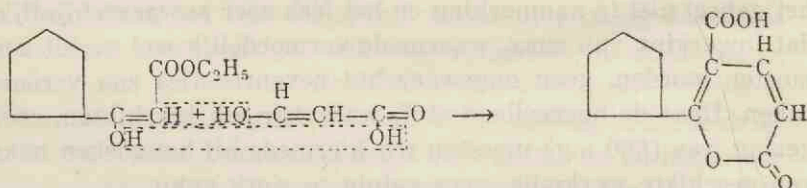
Afgaande op de analyse, die de samenstelling $C_{11}H_{12}O_4$ aangaf, mochten wij aannemen, dat wij hiermede inderdaad het gewenschte carbonzuur hadden verkregen (XV).



XV

Een micro-titratie gaf een moleculairgewicht 211, wat goed overeenkwam met de berekende waarde 208.

Later zijn wij er langs een geheel andere weg in geslaagd verbinding XV te vervaardigen. Wij lieten hiertoe formyl-azijnzuur in geconcentreerd zwavelzuur met [cyclopentaan-carbonyl]-azijnzure-aethylester reageren.



Uit het in ijswater uitgegoten reactiemengsel konden wij een neutrale fractie afscheiden, die na verloop van eenige tijd gedeeltelijk kristallijn werd. De vaste stof smolt na kristallisatie uit verdunde methanol bij $188-190^\circ$ en bleek door een mengsmelpunt met het zoojuist beschreven pyronderivaat identiek

te zijn. Deze methode leende zich evenwel niet voor preparatieve doeleinden, daar de opbrengst zeer gering was (ca. 100 mg uit 6 g [cyclopentaaan-carbonyl]-azijnester).

De decarboxylatie van 5-carboxy-6-cyclopentyl- α -pyron.

Voor deze decarboxylatie stonden verschillende wegen, die bij andere carboxy-pyronen tot de gewenschte reactie voerden, open. Zoo was het mogelijk het zuur slechts door verhitten boven het smeltpunt te decarboxyleeren. Een tweede methode was het zuur met 98 %-ig zwavelzuur te verhitten, waardoor de afsplitsing van kooldioxyde waarschijnlijk zou worden bevorderd, daar dit b.v. bij 5-carboxy-4,6-dimethyl- α -pyron de decarboxylatietemperatuur ongeveer 60° verlaagde. Vervolgens konden wij analoog aan de reeds genoemde bereiding van α -pyron een zout door thermische ontleding in de gewenschte verbinding trachten om te zetten.

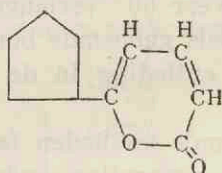
De beide eerstgenoemde methoden faalden in dit geval; het zuur destilleerde bij verwarming onder normale druk nageenog zonder ontleding en verwarmen met zwavelzuur had weliswaar een sterke gasontwikkeling ten gevolge (bij 130°), doch het grootste deel van de stof werd geoxydeerd, hetgeen kenbaar was aan een sterke verkoling en aan een ontwikkeling van zwaveldioxyde. Uit het reactiemengsel kon slechts een zeer geringe hoeveelheid neutraal reageerende vloeistof verkregen worden.

Verhitten van het zilverzout in hoogvacuum had terugvorming van de uitgangsstof tot gevolg; daarentegen verkregen wij door het mercurozout van 5-carboxy-6-cyclopentyl- α -pyron (200 mg) op 180 — 200° te verhitten, totdat de gasontwikkeling was opgehouden, en door daarna bij 11 mm in een microsublimatie-apparaat op 60° te verwarmen op de koeler een aanslag van vloeistofdruppels. De aldus verkregen vloeistof (35 mg) was zelfs in groote verdunning buitengewoon welriekend, reageerde in alcohol neutraal en in water zuur op lakmoes, gaf geen ferrichloride-reactie en kleurde met verdunde loog intensief geel. Ofschoon nauwelijks mocht worden verondersteld, dat deze stof analyse-zuiver was, hebben wij hieraan toch een absorptiemeting verricht, waarbij was te verwachten, dat hierbij — indien inderdaad 6-cyclopentyl- α -pyron was gevormd — het bij het carbon-

zuur voorkomende maximum bij 250 $m\mu$ moest ontbreken en dat zich op deze plaats juist een minimum moest bevinden. De in het volgende hoofdstuk beschreven absorptiecurve voldoet geheel aan deze verwachtingen en tevens mogen wij eruit concluderen, dat de verbinding reeds tamelijk zuiver moest zijn.

Uit oriënteerende proefnemingen bleek, dat het pyron met behulp van de chromatografische adsorptie-methode van T s w e t t, waarbij aluminiumoxyde als adsorbens en hexaan als oplosmiddel fungeerde, te zuiveren was.

Wij moesten er echter van afzien de stof langs deze weg volledig te zuiveren en wij besluiten hiermede de synthetische proefnemingen, welke tot het gestelde doel — de vervaardiging van 6-cyclopentyl- α -pyron (XVI) — hebben geleid.



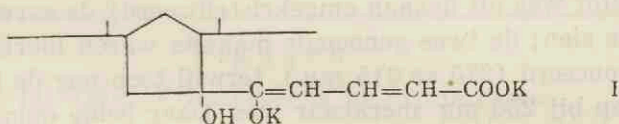
XVI

In de toekomst zullen eenige van de in dit proefschrift beschreven syntheses vermoedelijk waardevolle uitgangspunten zijn bij het vervaardigen van verbindingen, waarbij een lichtreactie of althans een omzetting in de zin zoals deze bij auxinea-lacton voorkomt, zal kunnen optreden. Dat hierbij echter nog vele onverwachte moeilijkheden overwonnen moeten worden, staat wel vast.

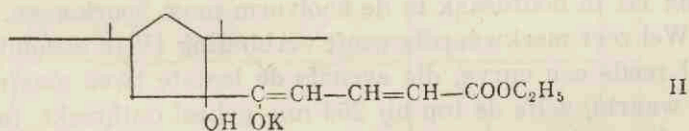
HOOFDSTUK VI.

DE ABSORPTIESPECTRA VAN EENIGE DER IN HET VORIGE HOOFDSTUK BESCHREVEN VERBINDINGEN.

Bij de proeven van Schuringa werd behalve het gewone absorptiespectrum van lumi-auxon in alcohol ook nog de verandering, welke het spectrum ondergaat door aan de oplossing loog toe te voegen, nagegaan. Ongetwijfeld zal de lactonring van lumi-auxon onder deze omstandigheden opengesplitst worden en de verbinding zal daarbij, indien wij de α -pyronstructuur hiervoor aannemen, in onderstaande verbinding kunnen overgaan óf — wij denken daarbij aan de proeven van Wieland en Stoll¹⁾, waarbij α -pyronderivaten met methylalcoholische

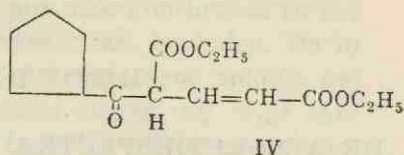
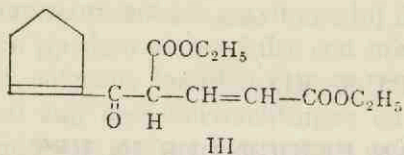


kalilooq overgaan in de kaliumzouten van enol-esters — er zal zich II gevormd hebben.



In dit verband hebben wij de absorptie van α -[cyclopenteen-1-carbonyl-1]-glutaconzure-diaethylester (III) nagegaan en eveneens van de overeenkomstige halfester en van α -[cyclopentaan-carbonyl]-glutaconzure-diaethylester (IV).

1) H. Wieland, G. Hesse en R. Hüttel, A. 524, 205 (1936); A. Stoll, A. Hofmann en A. Helfenstein, Helv. 17, 641 (1934); vgl. K. Fries en W. Klostermann, A. 362, 278 (1908); E. Billmann, A. 388, 278 (1912).



Wij moeten er echter rekening mee houden, dat deze verbindingen nog een carboxylgroep te veel bevatten en dat de meting niet verricht kon worden na toevoeging van een overmaat loog, daar anders de acyl-groepen zouden worden afgesplitst. Voor de vergelijking met de curve, welke lumi-auxon bij toevoeging van loog geeft — deze curve bezit 2 maxima bij resp. 250 en 330—335 $m\mu$ — is dit dus een ernstig bezwaar.

Een absorptiemeting aan verbinding III gaf te zien, dat er behalve de top bij 250 $m\mu$ hoegenaamd geen overeenkomst met bedoelde curve bestaat; de twee zeer flauwe onsymmetrische toppen deden ons vermoeden, dat we met een keto-enol-mengsel te maken hadden. Inderdaad bleek bij een oplossing in hexaan (de stof was uit hexaan omgekristalliseerd) de curve er anders uit te zien; de twee genoemde maxima waren hierbij sterk geprononceerd (275 en 315 $m\mu$), terwijl toch nog de invloed van de top bij 250 $m\mu$ merkbaar was. Daar beide oplossingen een ferrichloride-reactie gaven, was langs deze weg niet uit te maken, welke maxima bij de enolvorm behooren. We meenen echter aan de hand van de lange golflengte, waarbij absorptie optreedt, te moeten besluiten, dat in de hexaanoplossing verbinding III in hoofdzaak in de enolvorm moet voorkomen.

Wel zeer merkwaardig geeft verbinding IV in absolute aethanol reeds een curve, die evenals de laatste twee maxima bezit en waarbij zelfs de top bij 254 $m\mu$ geheel ontbreekt, terwijl de maxima ook nog wat naar langere golflengten zijn verschoven. Het doet echter vreemd aan bij deze verbinding een grotere neiging tot enolisatie te veronderstellen; alleen het feit, dat het preparaat gedestilleerd is geweest kan misschien als oorzaak hiervoor worden aangenomen; maar dan nog is het merkwaardig, dat de maxima bij grotere golflengten liggen dan dit bij de enolvorm van III, welke nog één dubbele binding meer bezit, het geval is.

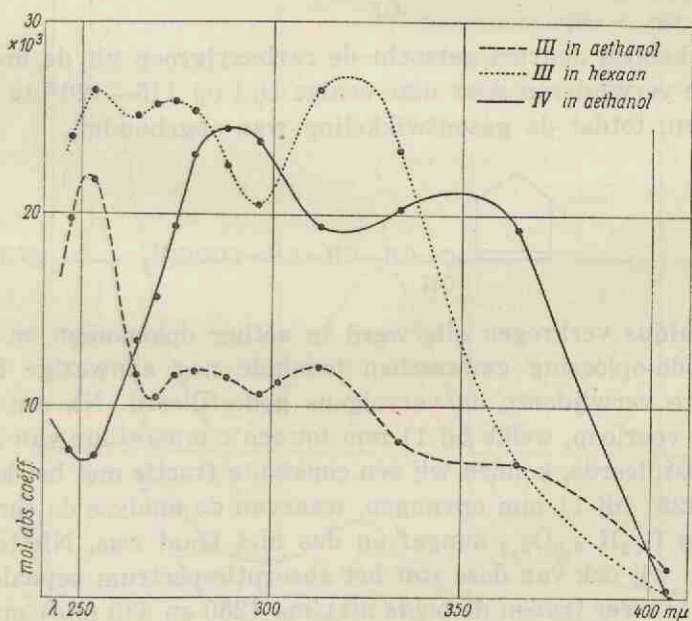
Tot nu toe is het niet mogelijk de genoemde absorptiespectra op bevredigende wijze te „analyseeren.” In dit verband wijzen

Tabel V
De moleculaire absorptie van III en IV.

λ in $m\mu$	verbinding III in abs. aethanol	verbinding III in hexaan	verbinding IV in abs. aethanol
405	$1,6 \cdot 10^3$	$0,6 \cdot 10^3$	$0,2 \cdot 10^3$
365	$7,2 \cdot 10^3$	$7,0 \cdot 10^3$	$19,3 \cdot 10^3$
334	$8,0 \cdot 10^3$	$23,4 \cdot 10^3$	$20,2 \cdot 10^3$
313	$12,0 \cdot 10^3$	$26,5 \cdot 10^3$	$17,4 \cdot 10^3$
302	$11,2 \cdot 10^3$	$22,2 \cdot 10^3$	$22,2 \cdot 10^3$
297	$10,7 \cdot 10^3$	$20,5 \cdot 10^3$	$23,9 \cdot 10^3$
289	$11,5 \cdot 10^3$	$22,6 \cdot 10^3$	$24,4 \cdot 10^3$
280	$11,9 \cdot 10^3$	$25,4 \cdot 10^3$	$23,1 \cdot 10^3$
275	$11,7 \cdot 10^3$	$26,0 \cdot 10^3$	$19,4 \cdot 10^3$
270	$10,3 \cdot 10^3$	$25,8 \cdot 10^3$	$15,7 \cdot 10^3$
265	$11,6 \cdot 10^3$	$25,2 \cdot 10^3$	$13,5 \cdot 10^3$
254	$21,9 \cdot 10^3$	$26,5 \cdot 10^3$	$7,2 \cdot 10^3$
248	$19,8 \cdot 10^3$	$24,0 \cdot 10^3$	$7,7 \cdot 10^3$

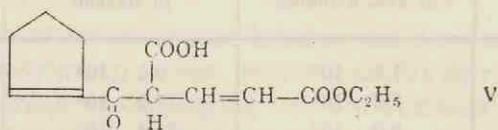
Figuur 6

De bij Tabel V behorende absorptiespectra.

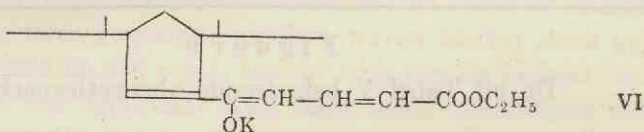


wij echter nog op het feit, dat bij de pogingen tot cycliseering van III en IV alleen de laatstgenoemde in een lacton overging.

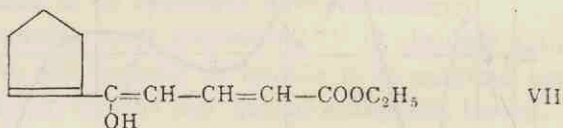
Tot een geheel ander resultaat zijn wij gekomen bij de absorptiemeting van onderstaande halfester.



De curve geeft n.l. een beeld te zien volkomen analoog aan dat van opengesplitst lumi-auxon, slechts is de moleculaire extinctie-coëfficiënt overal wat kleiner. Dezelfde storende factoren spelen echter ook hier weer een rol bij het trekken van een conclusie; het zou echter mogelijk kunnen zijn, dat lumi-auxon bij toevoeging van kaliumhydroxyde in absolute aethanol ook nog water afsplitst, waardoor onderstaande verbinding gevormd zou worden.



We hebben daarom getracht de carboxylgroep uit de modelstof te verwijderen door deze eenige tijd op 115—120° te verwarmen, totdat de gasontwikkeling was opgehouden.



De aldus verkregen olie werd in aether opgenomen en met een soda-oplossing gewasschen teneinde nog aanwezige halfester te verwijderen en vervolgens gedestilleerd. Na een vrij groote voorloop, welke bij 11 mm tot een temperatuur van 120° overdestilleerde, konden wij een constante fractie met het kookpunt 125° bij 11 mm opvangen, waarvan de analyse de samenstelling $\text{C}_{12}\text{H}_{16,0}\text{O}_{3,2}$ aangaf en dus niet fraai was. Niettemin hebben wij ook van deze stof het absorptiespectrum bepaald en ook hier weer traden de beide maxima (250 en 330 $m\mu$) op, zij

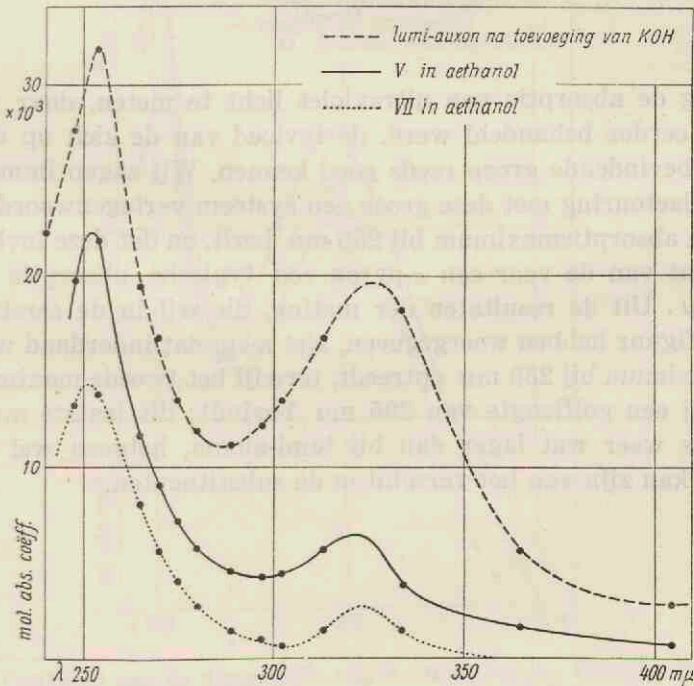
Tabel VI.

De moleculaire absorptie van de verbindingen V en VII.

λ in $m\mu$	verbinding V in aethanol	verbinding VII in aethanol
405	$0,7 \cdot 10^3$	- -
365	$1,6 \cdot 10^3$	- -
334	$3,8 \cdot 10^3$	$1,4 \cdot 10^3$
313	$5,6 \cdot 10^3$	$1,4 \cdot 10^3$
302	$4,4 \cdot 10^3$	$0,5 \cdot 10^3$
297	$4,2 \cdot 10^3$	$1,0 \cdot 10^3$
289	$4,5 \cdot 10^3$	$1,4 \cdot 10^3$
280	$5,7 \cdot 10^3$	$2,7 \cdot 10^3$
275	$7,2 \cdot 10^3$	$4,0 \cdot 10^3$
270	$9,0 \cdot 10^3$	$5,6 \cdot 10^3$
265	$11,5 \cdot 10^3$	$8,0 \cdot 10^3$
254	$21,8 \cdot 10^3$	$13,8 \cdot 10^3$
248	$19,7 \cdot 10^3$	$13,3 \cdot 10^3$

Figuur 7.

De absorptiespectra van de verbindingen V en VII.



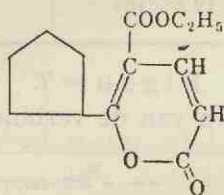
het ook, dat de moleculaire extinctie-coëfficiënt over de geheele linie wederom kleiner was. Wegens de geringe hoeveelheid materiaal konden deze proeven niet nader worden uitgewerkt.

De overeenkomst in de curven in fig. 7 is wel zeer opvallend; voorloopig meenen wij echter, dat deze overeenkomst een zeer toevallige is.

We zullen ons nu bepalen tot de absorptie van 5-carbaethoxy-6-cyclopentyl- α -pyron, van het daaruit gevormde 5-carboxy-6-cyclopentyl- α -pyron en van 6-cyclopentyl- α -pyron.

Het absorptiespectrum van 5-carbaethoxy-6-cyclopentyl- α -pyron.
(VIII).

Ofschoon deze verbinding nog een carbaethoxy-groep aan de α -pyronring draagt, was het toch reeds interessant bij deze ver-



VIII

binding de absorptie van ultraviolet licht te meten, daar wij, zooals eerder behandeld werd, de invloed van de zich op deze plaats bevindende groep reeds goed kennen. Wij zagen immers, dat de lactonring met deze groep een systeem vertegenwoordigt, dat een absorptiemaximum bij 250 $m\mu$ bezit, en dat deze invloed los staat van de voor een α -pyron zoo typische absorptie bij 295 $m\mu$. Uit de resultaten der meting, die wij in de eerstvolgende figuur hebben weergegeven, ziet men, dat inderdaad weer het maximum bij 250 $m\mu$ optreedt, terwijl het tweede maximum zich bij een golflengte van 295 $m\mu$ bevindt; dit laatste maximum is weer wat lager dan bij lumi-auxon, hetgeen wel het gevolg kan zijn van het verschil in de substituenten.

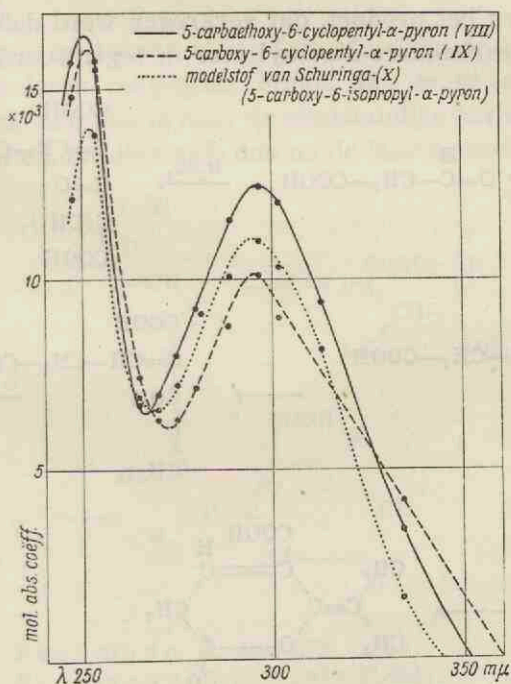
Tabel VII.

De moleculaire absorptie van de verbindingen VIII en IX.

λ in $m\mu$	verbinding VIII in aethanol	verbinding IX in aethanol
365	--	--
334	$4,2 \cdot 10^3$	$3,4 \cdot 10^3$
313	$7,6 \cdot 10^3$	$9,4 \cdot 10^3$
302	$9,5 \cdot 10^3$	$12,0 \cdot 10^3$
297	$10,1 \cdot 10^3$	$12,4 \cdot 10^3$
289	$8,7 \cdot 10^3$	$11,6 \cdot 10^3$
280	$7,2 \cdot 10^3$	$9,2 \cdot 10^3$
275	$6,3 \cdot 10^3$	$8,0 \cdot 10^3$
270	$6,4 \cdot 10^3$	$7,0 \cdot 10^3$
265	$7,4 \cdot 10^3$	$6,7 \cdot 10^3$
254	$15,5 \cdot 10^3$	$15,7 \cdot 10^3$
248	$14,8 \cdot 10^3$	$15,7 \cdot 10^3$

Figuur 8.

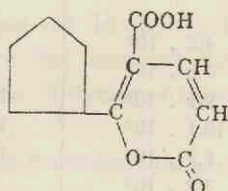
De absorptiespectra van de verbindingen VIII, IX en X*).



*) Ontleend aan de dissertatie van Schuringa, Utrecht (1941).

Het absorptiespectrum van 5-carboxy-6-cyclopentyl- α -pyron.

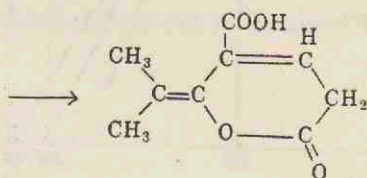
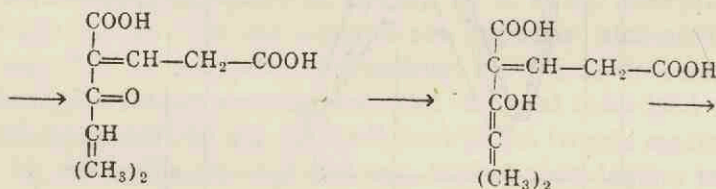
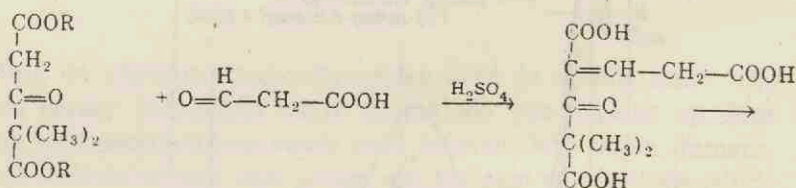
Bekijken wij van deze verbinding (IX) het in dezelfde figuur opgenomen absorptiebeeld, dan blijkt, dat er slechts een onbetekenend verschil is op te merken met dat van de ervan afgeleide



IX

aethylester. Het was ons bij de twee absorptiecurven echter opgevallen, dat deze een groote gelijkenis te zien geven met de absorptiecurve van een eenige jaren geleden door schrijver dezes vervaardigde stof, welke in de dissertatie van Schuringa is opgenomen als modelstof bij de bestudeering van de structuur van lumi-auxon, welke bestudeering toen reeds ter hand was genomen.

Wij bedoelen het product, dat verkregen werd door α, α -dimethyl-aceton-dicarbonzsure-diaethylester in tegenwoordigheid van



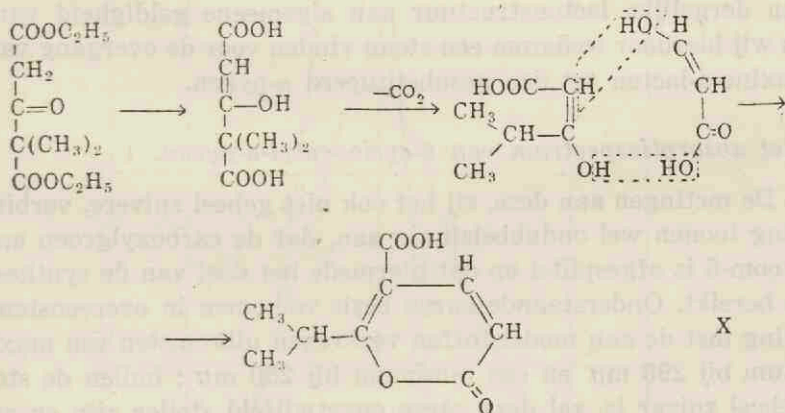
geconcentreerd zwavelzuur met formyl-azijnzuur te laten reageeren.

Men nam aan, dat bij deze condensatiereactie volgens nevenstaand schema een δ -lacton was ontstaan, dat als model voor de voorloopige door K ö g l, K o n i n g s b e r g e r en E r x l e b e n opgestelde structuurformule kon dienen, doordat het een β, γ -dubbele binding en tevens een daarmede geconjugeerde semi-cyclische dubbele binding zou bevatten.

Wij meenen echter, dat deze veronderstelling onjuist is en voeren hiertoe de volgende argumenten aan:

1. formyl-azijnzuur geeft steeds een aldolcondensatie, waarna door waterafplitsing een α, β -dubbele binding ontstaat, getuige b.v. de vorming van 5-carboxy- α -pyron uit 2 moleculen formyl-azijnzuur³⁾ of de cumarine-vorming uit phenol en formyl-azijnzuur⁴⁾.
2. het absorptiespectrum van het gevormde lacton is precies gelijk aan dat van het door ons gesynthetiseerde 5-carboxy-6-cyclopentyl- α -pyron, waarbij volgens de laatste bereidingswijze ook formyl-azijnzuur als reactiecomponent diende.

Indien wij op papier aldus formyl-azijnzuur met de andere component laten reageeren, blijkt, dat de twee dubbele bindingen beide één plaats naar de eindstandige carboxylgroep zijn verschoven en dat deze zich dus na de lactonisering beide in de

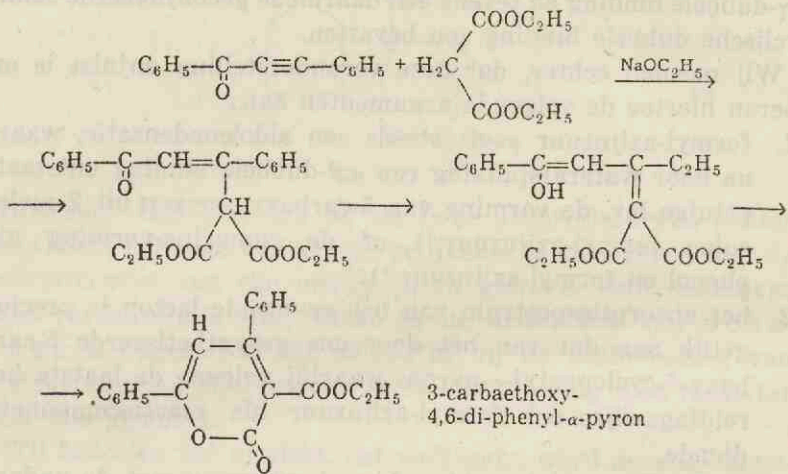


3) H. v. P e c h m a n n, A. 264, 272 (1891).

4) H. v. P e c h m a n n, Ber. 17, 930 (1884).

δ -lactonring bevinden. De stof, welke dan ontstaat, blijkt 5-carboxy-6-isopropyl- α -pyron te zijn en daarmee is dan wat in punt 2 werd aangevoerd volledig in overeenstemming.

De zeer sterke neiging, die er bestaat om, waar mogelijk, een α -pyronring te vormen, moge ook nog blijken uit het volgende voorbeeld ⁵⁾.



Wij halen dit voorbeeld juist daarom aan, omdat dit pyron-derivaat in tegenstelling met de eerder beschreven stoffen zich vormt in een basisch milieu, zoodat de neiging tot vorming van een dergelijke lactonstructuur aan algemeene geldigheid wint en wij hierdoor wederom een steun vinden voor de overgang van auxine- α -lacton tot een gesubstitueerd α -pyron.

Het absorptiespectrum van 6-cyclopentyl- α -pyron.

De metingen aan deze, zij het ook niet geheel zuivere, verbinding toonen wel ondubbelzinnig aan, dat de carboxylgroep aan atoom-5 is afgesplitst en dat hiermede het doel van de synthese is bereikt. Onderstaande curve bezit volkomen in overeenstemming met de aan modelstoffen verkregen uitkomsten een maximum bij 295 $m\mu$ en een minimum bij 250 $m\mu$; indien de stof geheel zuiver is, zal deze curve ongetwijfeld steiler zijn en zal dan beter overeenkomen met die van lumi-auxon.

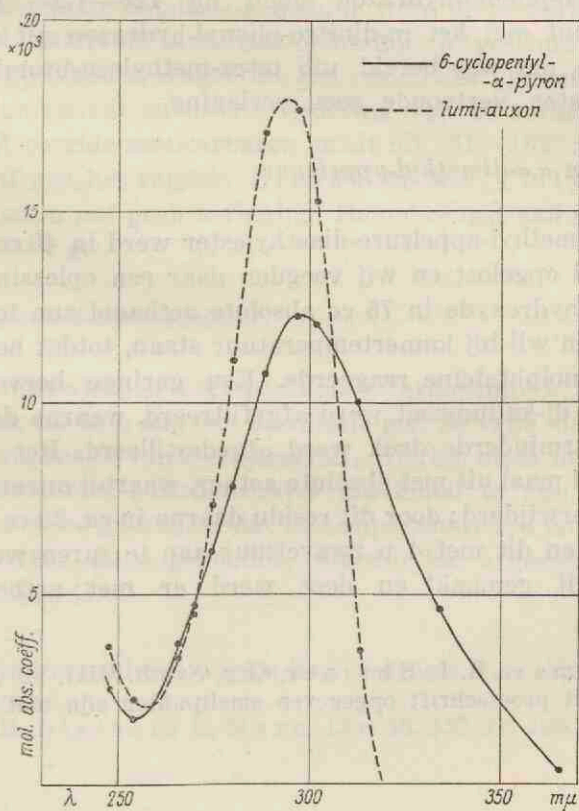
5) E. P. Kohler, Am. Soc. 44, 380 (1931).

Tabel VIII.

De moleculaire absorptie van 6-cyclopentyl- α -pyron.

λ in $m\mu$	6-cyclopentyl- α -pyron in aethanol
365	$0,4 \cdot 10^3$
334	$4,6 \cdot 10^3$
313	$10,0 \cdot 10^3$
302	$12,0 \cdot 10^3$
297	$12,3 \cdot 10^3$
289	$10,6 \cdot 10^3$
280	$7,8 \cdot 10^3$
275	$6,1 \cdot 10^3$
270	$4,5 \cdot 10^3$
265	$3,7 \cdot 10^3$
254	$1,7 \cdot 10^3$
248	$2,5 \cdot 10^3$

Figuur 9.

Het absorptiespectrum van 6-cyclopentyl- α -pyron.

HOOFDSTUK VII.

PREPARATIEF GEDEELTE.

1. GEGEVENS BETREFFENDE HOOFDSTUK III.

Acetyl-cyclopentaan.

Een oplossing van 20 g acetyl-cyclopenteen-1 in 60 cc absolute aethanol werd met 100 mg platina-katalysator, welke volgens Adams en Shriner¹⁾ was bereid, in een waterstof-atmosfeer van 0,1 atm. overdruk geschud. Na ca. 3 uur was 1 mol. waterstof opgenomen, waarna de waterstofopneming praktisch stilstond. Destillatie van het reactieproduct gaf in nageenough quantitative opbrengst acetyl-cyclopentaan (Kp.₇₆₀ 154°). Het m-dinitro-phenyl-hydrazon smolt bij 125—126°*). Het mengsmeltpunt met het m-dinitro-phenyl-hydrazon uit acetyl-cyclopentaan, dat was bereid uit tetra-methyleen-bromide en acetyl-azijnester, vertoonde geen verlaging.

Halfester van α,α -dimethyl-appelzuur.

25 g α,α -dimethyl-appelzure-diaethylester werd in 40 cc absolute aethanol opgelost en wij voegden daar een oplossing van 6,2 g kaliumhydroxyde in 75 cc absolute aethanol aan toe. Dit mengsel lieten wij bij kamertemperatuur staan, totdat het neutraal op phenolphtaleïne reageerde. Een geringe hoeveelheid neergeslagen di-kaliumzout werd afgefiltreerd, waarna de alcohol onder verminderde druk werd afgedestilleerd. Het residu kookten wij 4 maal uit met absolute aether, waarbij onverzeepde ester werd verwijderd; door dit residu daarna in ca. 30 cc water op te lossen en dit met 4 n zwavelzuur aan te zuren werd de halfester vrij gemaakt en deze werd er met aether uit

1) R. Adams en R. L. Shriner, Org. Synth. VIII, 92 (1928).

*) De in dit proefschrift opgegeven smeltpunten zijn niet gecorrigeerd.

geëxtraheerd. De zoo verkregen vaste stof hebben wij ter zuivering in benzol opgelost en daaruit met petroleum-aether neergeslagen; het smeltpunt bedroeg 54—56°. Opbrengst 14 g.

Analyse *):

4,465 mg stof: 8,22 mg CO₂; 2,87 mg H₂O.

Berekend voor C₈H₁₄O₅ (190): C 50,53; H 7,37.

Gevonden: C 50,21; H 7,19.

Formyl-iso-boterzure-aethylester (IV).

5 g van de zoo juist beschreven halfester werd op het waterbad in een rondbodem van 30 cc inhoud gesmolten en daarna voegden wij in kleine hoeveelheden in totaal 11,2 g lood-tetraacetaat toe, waarbij een levendige gasontwikkeling optrad. Nadat alles was toegevoegd, namen wij het reactiemengsel in aether op en filtreerden het onoplosbare gedeelte af; het werd eenige keeren met aether uitgewasschen. Ter verwijdering van het bij de reactie ontstane azijnzuur werd de aetherische oplossing met natriumbicarbonaat-oplossing uitgeschud tot deze neutraal op lakmoes reageerde. Het residu destilleerde na drogen op natriumsulfaat en na verwijdering van de aether bij 165°. Het eruit bereide semicarbazon smolt bij 161—162°; het mengsmeltpunt met het volgens Blaise en Marcilly²⁾ bereide semicarbazon gaf geen verlaging. De opbrengst aan aldehyd bedroeg 3,5—4 g.

Cyclopenteen-1-carbonzuur-1.

Wij onderwierpen cyclopentanol-1-carbonzuur-1 in hoeveelheden van ca. 30 g aan een destillatie met de vrije vlam, daarbij gebruik makende van een sabelkolf. Hierbij bleek de opbrengst aan cyclopenteen-1-carbonzuur-1 maximaal te zijn, indien er zorg voor werd gedragen, dat de temperatuur zoo lang mogelijk op 110—120° werd gehouden, waarbij het afgesplitste water overdestilleerde.

*) De micro-analysen werden door den heer P. J. Hubers uitgevoerd.

2) E. E. Blaise en L. Marcilly, Bl. [3] 31, 163. (1904).

Het daarna tusschen 180—240° overdestilleerende zuur werd nogmaals op dezelfde wijze gedestilleerd. Het smeltpunt van het ruwe product bedroeg 112—114°; na 1 maal kristalliseeren uit warm water was het smeltpunt 122—123°, hetgeen het smeltpunt van het zuivere zuur is. De opbrengst bedroeg ca. 55 %, berekend op cyclopentanon, dat de uitgangsstof vormde bij de bereiding van het oxy-zuur³⁾.

[Cyclopenteen-1-carbonyl-1]-chloride.

Bij 20 g cyclopenteen-1-carbonzuur-1 brachten wij onder volledige afsluiting van vocht druppelsgewijs 80 g thionylchloride. Nadat de heftige gasontwikkeling was beëindigd, voegden wij nog 40 g thionylchloride toe, waarna het reactiemengsel gedurende 1 uur op een waterbad werd verhit. Vervolgens werd de overmaat thionylchloride afgedestilleerd en werd het residu onder verminderde druk gefractioneerd gedestilleerd. Het zuurchloride kookte onder een druk van 18 mm bij 83°; de opbrengst varieerde tusschen 90 en 95 % (21 tot 22,3 g).

[Cyclopenteen-1-carbonyl-1]-azijnzure-aethylester.

Uit 0,5 mol. natrium in 300 cc absolute aether en 0,55 mol. acetyl-azijnester werd de natriumverbinding gemaakt en dan langzaam 0,5 mol. zuurchloride van cyclopenteen-1-carbonzuur-1 in 60 cc absolute aether toegevoegd, waarbij zich een neerslag van natriumchloride vormde. Na 24 uur werd het geheel nog 1 uur op een waterbad verwarmd, waarna het natriumchloride door toevoeging van water werd opgelost en de aetherische laag eenige keeren met verdunde natriumbicarbonaat-oplossing werd gewasschen. De hieruit na afdampen van de aether verkregen olie werd met een oplossing van 230 cc water, 15 cc 25 %-ige ammonia en 15 g ammoniumchloride bij een temperatuur van 35—40° gedurende $\frac{3}{4}$ uur geschud, vervolgens in aether opgenomen, met 4 n zoutzuur gewasschen en op natriumsulfaat gedroogd. De aldus verkregen acidyl-azijnester kookte onder een druk van 0,02 mm bij 96°, waarbij steeds tegen het einde van

3) H. Meerwein en W. Unkel, A. 376, 156 (1910).

de destillatie een vaste stof in de koeler verscheen, afkomstig van niet verwijderd zuuramide. Indien het residu bij deze destillatie groot was, kon het schudden met de ammoniakale oplossing nog eens worden herhaald. De opbrengst was ca. 40 % v. d. th. De verbinding gaf met ferrichloride een donkerpaarse kleur.

Cyclopentaaan-carbonzuur.

50 g cyclopenteen-1-carbonzuur-1 werd opgelost in 100 à 120 cc absolute aethanol. Na toevoeging van 150 mg platinaoxyd-katalysator werd het reactiemengsel met waterstof onder 1,1 atm. druk bij kamertemperatuur geschud. Na 2 uur was de theoretische hoeveelheid waterstof opgenomen. Na afdestilleeren van de alcohol onder verminderde druk werd het residu gefractioneerd gedestilleerd. Het kookpunt bedroeg 104° bij 11 mm, hetgeen in overeenstemming was met het kookpunt van op andere, minder rendabele manieren bereid zuur. De opbrengst was in dit geval practisch quantitatief.

Cyclopentaaan-carbonyl-chloride.

De bereidingswijze is geheel gelijk aan die van de overeenkomstige onverzadigde verbinding. Het zuur werd weer met de 8-voudige gewichtshoeveelheid thionylchloride gedurende 1 uur gekookt, waarna de overmaat thionylchloride werd afgedestilleerd. Het zuurchloride destilleerde onder een druk van 11 mm bij 56—57°. De opbrengst bedroeg 85—90 % van de theorie.

[Cyclopentaaan-carbonyl]-azijnzure-aethylester.

0,5 mol. natrium werd op de gebruikelijke wijze onder toluol gesmolten en door schudden in zeer fijn verdeelde toestand gebracht, waarna de toluol door 300 cc absolute aether werd vervangen. Hieraan werd in 5 gedeelten 0,55 mol. acetyl-azijnester toegevoegd, waarbij de aether heftig begon te koken en zich een volumineus neerslag van natrium-enolaat vormde. Na 10 uur was alle natrium omgezet en werd langzaam 0,5 mol. [cyclopentaaan-carbonyl]-chloride, welke met een gelijk volume absolute

aether was verdund, onder voortdurend omschudden bijgedruppeld. Het natrium-enolaat verdween hierbij, waarvoor een fijn verdeeld neerslag van natriumchloride in de plaats kwam. De volgende dag werd het geheel nog 1 uur op het waterbad gekookt, waarna door toevoegen van water het natriumchloride werd opgelost. De aetherische laag waschten wij met een bicarbonaat-oplossing ter verwijdering van eventueel niet omgezet zuurchloride. De op deze wijze verkregen olie schudden wij gedurende 3 kwartier bij een temperatuur van 35—40° met een oplossing van 230 cc water, 15 cc 25 %-ige ammonia en 15 g ammoniumchloride. Dit reactiemengsel werd met aether uitgeschud en met 4 n zoutzuur eenige keeren gewasschen.

Na drogen op natriumsulfaat en afdestilleeren van de aether bleef een vloeistof achter, die in vacuo werd gedestilleerd. Het kookpunt was 88° bij 0,003 mm druk.

De opbrengst bedroeg maximaal 55 % van de theorie, vaak echter niet meer dan 35 %. Bij de destillatie verscheen meestal een vaste stof in de koeler, doordat het amide van cyclopentaa-carbonzuur niet geheel was te verwijderen. Daarom kon van deze stof geen goede analyse worden verkregen.

De verbinding gaf met ferrichloride een donkerpaarse verkleuring.

γ -[cyclopentaa-carbonyl]-boterzuur (VI).

Wij brachten een oplossing van 18,4 g [cyclopentaa-carbonyl]-azijnester in 20 cc absolute aethanol druppelsgewijs en onder voortdurend schudden in een oplossing van 2,3 g natrium in 40 cc absolute aethanol. Er vormde zich een fijn verdeeld, geel gekleurd neerslag. Na 1 kwartier voegden wij hieraan 20 g β -broom-propionzure-aethylester toe en kookten het mengsel, totdat het neutraal op thymolphtaleïne reageerde. Nadat de alcohol onder verminderde druk was verwijderd, losten wij het natriumbromide in water op en extraheerden 2 keer met aether. De hieruit verkregen vloeistof werd met 500 cc 2 %-ige natronloog bij kamertemperatuur geschud, totdat alle olie in oplossing was gegaan; de neutrale verontreinigingen werden nu door uitgeschudden met aether, waaraan ter betere ontmenging eenige druppels benzol waren toegevoegd, verwijderd. Bij aanzuren

met verdund zwavelzuur sloeg de bruine kleur in lichtgeel om en uit deze oplossing kon door 10 maal uitschudden met aether ca. 5 g zeer onaangenaam riekende, visceuse vloeistof worden gewonnen, welke bij verwarmen op 60° bij 11 mm snel decarboxyleerde.

Destillatie van het residu leverde 0,36 g spoedig kristallijn wordende stof op met een smeltpunt van 27° ($Kp_{-0,06}$ 132°).

Analyse:

4,689 mg stof (boven P_2O_5 in

h. v. gedr.): 11,15 mg CO_2 ; 3,62 mg H_2O .

Berekend voor $C_{10}H_{16}O_3$ (184): C 65,22; H 8,69.

Gevonden: C 64,85; H 8,64.

Micro-titratie: 11,5 mg stof verbruikten 0,675 cc loog van 0,094 n. aeq. gew. berekend: 184.

aeq. gew. gevonden: 181.

Het op de gebruikelijke wijze bereide semicarbazon smolt na omkristalliseeren uit warm water bij $181-183^\circ$. Mengsmeltpunt met het volgens Wallach bereide semicarbazon: 181° .

Verbeterde methode:

Wij bereidden uit 23 g α -acetyl-glutaarzure-diaethylester en 2,3 g fijn verdeeld natrium in 120 cc aether de natriumverbinding. Na twee dagen werd hieraan 13,3 g zuurchloride toegevoegd, waarna na 12 uur het mengsel gedurende 1 uur op het waterbad werd verhit. De aetherische oplossing werd achtereen volgens met water en met natriumbicarbonaat-oplossing gewasschen. De hieruit verkregen olie schudden wij gedurende 1 uur met een oplossing van 45 cc water, 3 cc 25 %-ige ammonia en 3 g ammoniumchloride. Daarna werd de aldus verkregen olie met 500 cc 2 %-ige natronloog in de koude geschud, totdat alle olie verdwenen was; de opwerking geschiedde vervolgens geheel gelijk aan de bij de eerste methode beschreven werkwijze.

De opbrengst bedroeg hierbij ruim 6 g, hetgeen overeenkomt met een opbrengst van ca. 35 % berekend op het zuurchloride.

[Cyclopentaaan-carbonyl]-malonzure-diaethylester.

Uit de natriumverbinding van 16,6 g malonester in 90 cc absolute aether en 13,7 g [cyclopentaaan-carbonyl]-chloride ver-

kregen wij na eenige uren koken en daarna uitwasschen met water en bicarbonaat-oplossing een vloeistof, die bij destillatie 2 fracties opleverde; de eerste fractie kookte onder een druk van 0,2 mm bij 107—112°, de tweede bij 146—148°. De eerste fractie was de gewenschte stof (13 g), de tweede was vermoedelijk het di-substitutieproduct (3 g).

Analyse van de laag kokende fractie:

5,352 mg stof.....: 11,93 mg CO₂; 3,65 mg H₂O.
 Berekend voor C₁₃H₂₀O₅ (256): C 60,94; H 7,81.
 Gevonden: C 60,79; H 7,63.

Deze verbinding gaf een zeer sterke paarskleuring met FeCl₃ en gaf met natriumaethylaat in alcohol een neerslag van de natriumverbinding. Wij konden het echter niet in reactie brengen met β -broom-propionzure-ester.

γ -[cyclopenteen-1-carbonyl-1]-boterzuur (IX).

Wij kozen voor de bereiding van deze stof dezelfde (verbeterde) methode als voor de overeenkomstige cyclopentaaan-verbinding en verkregen uit 50 g cyclopenteen-1-carbonzuur-1 bij destillatie van het eindproduct eerst een hoeveelheid van 20 g uitgangsstof terug, welke tot een temperatuur van 100° van het oliebad bij 0,02 mm uit het mengsel sublimerde en op deze wijze verwijderd kon worden. Daarna steeg de thermometer tot 135° bij 0,005 mm en er destilleerde tusschen 135° en 140° bij deze druk 11,3 g δ -ketozuur over.

De opbrengst kwam overeen met 35 % van de theorie, berekend op cyclopenteen-1-carbonzuur-1.

Het smeltpunt was 61—63°, doch vermoedelijk door lactonisatie vonden wij het smeltpunt spoedig lager. Van het ketozuur konden wij daarom geen goede analyse verkrijgen. Wel was er een semicarbazon van te bereiden, dat na eenige keeren kristalliseeren uit aethanol-methanol (1:1) een smeltpunt bezat van 212°.

Analyse van het semicarbazon:

4,159 mg stof (boven P₂O₅ bij 11 mm gedr.): 8,42 mg CO₂; 2,64 mg H₂O.

2,709 mg stof (boven P_2O_5 bij 11 mm gedr.)	0,416 cc N_2 , 22°, 759 mm.
Berekend voor $C_{11}H_{17}O_3N_3$ (239)	C 55,23; H 7,11; N 17,57.
Gevonden	C 55,21; H 7,10; N 17,74.

Analyse van het ketozuur:

4,122 mg stof	9,86 mg CO_2 ; 2,78 mg H_2O .
Berekend voor $C_{10}H_{14}O_3$ (182):	C 65,93; H 7,69.
Gevonden	C 65,24; H 7,55.

Het ketozuur is door verwarmen met 9 n zwavelzuur op 100° weer uit het semicarbazon vrij te maken. Het bezit na omkristalliseeren uit benzol-hexaan (1:1) weer het smeltpunt 61—63°, doch geeft ook dan weer geen fraaie analyse-uitkomst.

3,4-dihydro-6-[cyclopenteen-1-yl]- α -pyron (X).

11,3 g van het zoo juist beschreven δ -ketozuur werd met 35 g versch gedestilleerd azijnzuur-anhydride gedurende 1 uur gekookt (oliebad 150°). Daarna werd het gevormde azijnzuur en de overmaat azijnzuur-anhydride bij 11 mm druk afgedestilleerd. Het residu destilleerde in vacuo constant ($Kp_{0,003}$ 76°). De gevormde verbinding kristalliseerde na eenige tijd en smolt bij 28—29°; op lakmoes reageerde deze neutraal, doch na verloop van tijd ging de reactie in zuur over tengevolge van hydrolyse van het lacton. Met een oplossing van gelijke deelen zoutzuur-semicarbazide en natriumacetaat ontstond eerst na 4 dagen een wit neerslag, dat na kristalliseeren uit aethanol-methanol (1:1) bij 212° smolt en identiek was met het reeds beschreven semicarbazon van het δ -ketozuur.

Analyse:

4,805 mg stof (boven H_2SO_4 bij 11 mm gedr.)	12,81 mg CO_2 ; 3,12 mg H_2O .
Berekend voor $C_{10}H_{12}O_2$ (164):	C 73,17; H 7,32.
Gevonden	C 72,72; H 7,26.

2. GEGEVENS BETREFFENDE HOOFDSTUK V.

 α -acetoxy- β -chloor-propionzure-aethylester. (V).

Bij 18 g β -chloor-melkzure-aethylester werd 20 g acetylchloride gebracht en nadat de heftige reactie was beëindigd werd nog 1 kwartier op het waterbad verwarmd. Vervolgens destilleerden wij de overmaat acetylchloride af en destilleerden het residu onder verminderde druk. Het kookpunt van de gevormde verbinding was 112—113° bij 12 mm. De opbrengst bedroeg 19,4 gram.

Analyse:

5,995 mg stof	4,37 mg AgCl.
Berekend voor $C_7H_{11}O_4Cl$ (194,5):	Cl 18,35.
Gevonden	Cl 18,03.

 α -acetoxy- α' -acetyl-glutaarzure-diaethylester (VI).

Wij losten 2,75 g natrium in 40 cc absolute aethanol op en brachten hierin na $\frac{1}{2}$ uur 23 g versch gedestilleerde acetylazijnester. Na 1 kwartier werd vervolgens 19,4 g α -acetoxy- β -chloor-propionzure-aethylester in één keer toegevoegd, waarbij zich bij de gewone temperatuur direct een dik neerslag van natriumchloride vormde. Het reactiemengsel reageerde na een half uur verwarmen op een waterbad neutraal. De alcohol verwijderden wij onder verminderde druk; het residu werd in aether opgenomen, met water gewasschen en op natriumsulfaat gedroogd.

De hieruit na afdestilleeren van de aether verkregen vloeistof destilleerden wij onder verminderde druk. De opbrengst bedroeg 15,5 g; $Kp_{0,15}$ 133°.

Analyse:

5,482 mg stof	10,88 mg CO_2 ; 3,34 mg H_2O .
Berekend voor $C_{13}H_{20}O_7$ (288):	C 54,17; H 6,94.
Gevonden	C 54,13; H 6,82.

In tegenstelling met α -acetyl-glutaarzure-diaethylester konden wij geen vaste natriumverbinding van deze stof — die in aether wel met metallisch natrium reageerde, doch daarbij geen neerslag van natriumenolaat vormde — verkrijgen. Bij inwerking van [cyclopenteen-1-carbonyl-1]-chloride ontstond onder warmte-ontwikkeling een neerslag van natriumchloride, doch wij konden uit het reactieproduct de gewenschte stof niet isoleeren. Wij moesten er daarom van afzien een α,β -dubbele binding in te voeren via het α -oxy-zuur.

α -[cyclopenteen-1-carbonyl-1]-glutaarzure-diaethylester (X).

Bij een oplossing van uit 1,76 g natrium gevormd natrium-aethylaat in 60 cc absolute aethanol brachten wij bij ca. 5° 13,7 g [cyclopenteen-1-carbonyl-1]-azijnester opgelost in 15 cc absolute aethanol. Hierbij kleurde het reactiemengsel zich geel en er vormde zich een vaste stof, welke zich door voortdurend krachtig schudden in fijn verdeelde toestand afscheidde. Na een half uur koelden wij dit af tot ca. -10° en voegden er druppelsgewijs en onder voortdurend omschudden 7,4 g aethylpropiolaat aan toe. De kleur van de kolfinhoud werd steeds donkerder en was, toen alle ester was toegevoegd, donkerrood. Wij lieten het geheel gedurende 12 uur bij kamertemperatuur staan en destilleerden daarna onder verminderde druk bij 25° de alcohol tot op 3 à 4 cc af. Er bleef een donkerrood gekleurde olie achter, welke wij in 500 cc ijswater oplosten; deze oplossing werd snel 3 maal met aether uitgeschud, waarbij toevoeging van eenige druppels benzol de ontmenging zeer versnelde, en vervolgens met 4 n zwavelzuur aangezuurd tot zuur op lakmoes. De kleur was in lichtgeel omgeslagen en er scheidde zich een gele olie af, welke na het afblazen van de nog in de oplossing aanwezige aether spoedig vast werd en zich in korrelvorm afzette. Deze stof werd op een zuigfilter afgefiltreerd en eenige keeren met water uitgewasschen.

Opbrengrst 7—10 g vaste stof; uit het filtraat kon door dit met aether uit te schudden, nog 2-3 g in zeer onzuivere toestand worden gewonnen.

Wij kristalliseerden de verbinding uit 80 %-ige methanol tot het smeltpunt constant was ($51-52^{\circ}$).

Analyse:

4,225 mg stof (boven P_2O_5 in h. v.
 gedr.): 9,97 mg CO_2 ; 2,67 mg H_2O .
 Berekend voor $C_{15}H_{20}O_5$ (280): C 64,29; H 7,14.
 Gevonden: C 64,36; H 7,07.

Deze analyse stemde overeen met de berekende waarden voor α -[cyclopenteen-1-carbonyl-1]-glutaconzure-diaethylester. De ester gaf met ferrichloride in alcohol een zeer sterke groene tot paarse verkleuring, loste in verdunde loog met een oranje kleur op en was in aethanol en methanol goed oplosbaar, daarentegen in benzol en petroleumaether, alsmede in water slecht oplosbaar. Na eenige weken was het smeltpunt sterk gedaald en was de stof kleverig geworden.

 α -[cyclopenteen-1-carbonyl-1]-glutaconzure-halfester (XII).

1 g diaethylester werd met een mengsel van 10 cc 4 n zoutzuur en 10 cc aceton gedurende 36 uur bij een temperatuur van 35—40° geschud, waarbij alles in oplossing ging. Vervolgens werd onder verminderde druk ongeveer $\frac{3}{4}$ gedeelte van de aceton verwijderd, gedurende welke bewerking zich een zeer volumineus, in naalden kristalliseerend neerslag vormde, dat — na eenige uren op 0° te zijn gekoeld — werd afgefiltreerd. Het ruwe product smolt bij 92—96°, welk smeltpunt na 2 maal omkristalliseeren uit 70 %-ige aceton bij 100—101° constant bleek te zijn.

De verbinding gaf weer een sterke ferrichloride-reactie en reageerde zuur op lakmoes; in loog ging de halfester in oplossing onder geelkleuring. Opbrengst: 0,6 g.

Analyse:

4,011 mg stof (boven P_2O_5 in h. v.
 gedr.): 7,11 mg CO_2 ; 2,31 mg H_2O .
 Berekend voor een halfester
 $C_{13}H_{16}O_5$ (252):: C 61,90; H 6,35.
 Gevonden: C 61,94; H 6,44.
 Berekend voor dicarbonzuur
 $C_{11}H_{12}O_5$ (224):: C 58,93; H 5,36.

Uit de analyse blijkt dus, dat slechts één der carboxylgroepen is verzeept. Daar deze gevormde halfester bij verwarmen op 115° snel decarboxyleerde, moesten wij aannemen, dat de eindstandige carboxylgroep nog was veresterd.

α -[cyclopenteen-1-carbonyl-1]-glutaconzuur.

3 g diaethylester, welke van te voren gedestilleerd was (Kp._{0,05} 150°), losten wij in ca. 10 cc geconcentreerd zwavelzuur op, daarbij de temperatuur door koelen met water beneden 20° houdende. De oplossing kleurde zich donkerbruin. Na 10 dagen goten wij deze in 50 cc ijswater uit waarbij zich direct een vaste stof afscheidde, die wij affiltreerden en met water uitwaschten. De opbrengst aan ruw product bedroeg ruim 1 gram. De verbinding loste goed op in loog, alcoholen, aether en ijsazijn, doch was onoplosbaar in water, petroleumaether en benzol.

De stof werd opgelost in aether en met norit zooveel mogelijk ontkleurd; wij sloegen de stof daarna met petroleumaether neer. Het smeltpunt was na 2 maal omkristalliseeren constant (122°). De stof gaf geen enolreactie en kleurde zich bij oplossen in loog niet geel.

Analyse:

4,307 mg stof (bij 11 mm gedr.): 9,33 mg CO_2 ; 2,07 mg H_2O .
 Berekend voor $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_5$ (224): C 58,93; H 5,36.
 Gevonden: C 59,08; H 5,38.

Micro-titratie:

8,483 mg stof verbruikten: 0,774 cc loog van 0,094 n.
 Berekend voor $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_5$: aequivalent gewicht 112.
 Gevonden: " " 116,6.

Bij het smeltpunt stond het dicarbonzuur onder sterke opbruising kooldioxyde af.

Met azijnzuur-anhydride reageerde de verbinding onder sterke warmte-ontwikkeling, waarbij zich een zeer visceus, teerachtig product vormde, ook indien gedurende de reactie sterk gekoeld werd.

α-[cyclopentaaan-carbonyl]-glutaconzure-diaethylester (XIII).

1,19 g natrium losten wij in 40 cc absolute aethanol op en brachten hierbij druppelsgewijs en onder koeling in ijs 9 gram [cyclopentaaan-carbonyl]-azijnester. Het onder geelkleuring zich afscheidende natriumenolaat werd door voortdurend schudden in fijn verdeelde toestand gebracht. Na een half uur voegden wij wederom druppelsgewijs aan het nu in een koudmakend mengsel gekoelde reactiemengsel een oplossing van 5,06 g aethyl-propiolaat in 10 cc absolute aethanol toe. Na 1 dag bij kamertemperatuur gestaan te hebben werd de alcohol bij 25° onder verminderde druk afgedestilleerd, waarbij een gedeeltelijk vast, oranje-rood gekleurd residu overbleef. Dit losten wij in 400 à 500 cc ijswater op en verwijderden hieruit door uitschudden met aether, waaraan eenige druppels benzol waren toegevoegd, neutrale verontreinigingen.

Bij het aanzuren met verdund zwavelzuur, dat nu volgde, sloeg de oranje kleur om in lichtgeel; de afgescheiden olie werd door 3 maal uitschudden met aether eruit gewonnen. Na drogen op natriumsulfaat, gevolgd door afdampen van de aether, onderwerpen wij deze olie aan een destillatie in hoog vacuum. Ongeveer de helft ging over tusschen 80 en 140° bij 0,4 mm, waarna een constant kokende, kleurloze, visceuse vloeistof overdestilleerde (Kp._{0,4} 148°). De opbrengst was 3,2 gram.

Nadat de vloeistof eenige keeren op -80° was afgekoeld, trad kristallisatie op, die met een merkbare warmte-ontwikkeling gepaard ging. Het smeltpunt van de aldus verkregen stof bedroeg 36°. De stof loste met een gele kleur in loog op, gaf een sterke paarse tot groene verkleuring met ferrichloride en ontleurde een broom-ijsazijn-oplossing.

Analyse:

4,088 mg stof (boven P ₂ O ₅ in	
h. v. gedr.)	9,57 mg CO ₂ ; 2,83 mg H ₂ O.
Berekend voor C ₁₅ H ₂₂ O ₅ (282);	C 63,83; H 7,80.
Gevonden	C 63,85; H 7,75.

5-carbaethoxy-6-cyclopentyl-*α*-pyron (XIV).

2 g van de zoojuist beschreven ester losten wij onder sterke

ijskoeling in ca. 3 cc geconcentreerd zwavelzuur op, waarbij de oplossing zich donkerbruin kleurde. Na 3 weken werd de oplossing in 15 cc ijswater uitgegoten en daarna met aether 6 maal uitgeschud. De aetherische oplossing waschten wij met een zoo geconcentreerd mogelijke oplossing van natriumbicarbonaat en droogden deze vervolgens boven natriumsulfaat. Uit deze oplossing verkregen wij na afdestilleeren van de aether een lichtbruin gekleurde vloeistof, die — na eenige dagen bij 0° bewaard te zijn — voor het grootste gedeelte vast werd. De kristallen werden door afpersen op een tegel van de eraan hechtende vloeistof ontdaan. Opbrengst 0,65 gram.

Met 150 mg werd een micro-destillatie uitgevoerd. Bij een druk van 0,4 mm en een oliebad-temperatuur van 125° destilleerde een spoedig vast wordende stof over, die nu volkomen kleurloos was. Het smeltpunt hiervan bedroeg 46,5—47°.

De stof reageerde neutraal op lakmoes, gaf géén ferrichloride-reactie en gaf met loog een sterk gele kleur.

Analyse:

4,154 mg stof (boven P ₂ O ₅ in	
h. v. gedr.)	10,09 mg CO ₂ ; 2,56 mg H ₂ O.
Berekend voor C ₁₃ H ₁₆ O ₄ (236):	C 66,10; H 6,78.
Gevonden	C 66,24; H 6,90.

5-carboxy-6-cyclopentyl- α -pyron (XV).

A. 0,6 g 6-cyclopentyl-5-carbaethoxy- α -pyron werd met 15 cc 50 %-ig zwavelzuur gedurende 3 uur op een waterbad verhit. Bij afwisselend koelen en weer opwarmen kristalliseerde na afloop hiervan een vaste stof uit, welke wij affiltreerden. Door het filtraat met een gelijk volume water te verdunnen sloeg een tweede fractie neer, welke vrijwel hetzelfde smeltpunt bezat als de eerste fractie. De totale ruwe opbrengst bedroeg 270 mg.

Wij losten dit in 5 cc methanol op en ontkleurden deze oplossing zoo veel mogelijk met beenderkool door het hiermede eenige minuten te koken. Nadat de kool was afgefiltreerd werd de alcoholische oplossing in vacuo ingedampt, waarbij zich een lichtbruin gekleurde, korrelachtige vaste stof afscheidde, welke na

omkristalliseeren uit 25 %-ige methanol geheel kleurloos was en bij 188—190° smolt.

De opbrengst aan zuiver product was 57 mg. De rest werd uit de moederloog met water in een minder zuivere toestand weer teruggewonnen.

De aldus verkregen verbinding reageerde zuur op lakmoes, loste gemakkelijk op in methanol, aethanol en aethylacetaat, doch was onoplosbaar in petroleumaether en water; ferrichloride gaf geen kleurverandering, terwijl de stof in overmaat loog met een gele kleur oploste.

Verhitting boven het smeltpunt tot zelfs 240° gaf slechts een lichte verkleuring, waarbij geen ontwikkeling van kooldioxyde te bespeuren was.

Analyse:

3,775 mg stof (boven P_2O_5 in h. v. gedr.)	8,81 mg CO_2 ; 2,00 mg H_2O .
Berekend voor $C_{11}H_{12}O_4$ (208)	:	C 63,46; H 5,77.
Gevonden	C 63,65; H 5,93.

Micro-titratie:

9,086 mg stof verbruikten	0,460 cc loog van 0,094 n.
Berekend	aequivalent gewicht 208.
Gevonden	„ „ 211.

B. 6 g [cyclopentaaan-carbonyl]-azijnzure-aethylester werd in 20 cc 98 %-ig zwavelzuur opgelost en nadat de temperatuur hiervan op een waterbad tot ca. 95° was opgelopen, voegden wij hieraan in kleine gedeelten in totaal 5 g appelzuur toe, waarbij een sterke gasontwikkeling optrad en het reactiemengsel zich bruin kleurde. Nadat de gasontwikkeling was geëindigd, werd het mengsel in de achtvoudige hoeveelheid ijswater uitgesgoten, met aether uitgeschud en hieruit werd met een verdunde sodaoplossing de zure fractie afgescheiden, welke na aanzuren weer in aether werd opgenomen. Wij verkregen aldus een olie, die na eenige dagen gedeeltelijk kristallijn werd en welke vaste stof identiek bleek te zijn met de volgens A bereide verbinding. De opbrengst bedroeg na eenmaal omkristalliseeren uit 25 %-ige methanol ca. 100 mg.

6-cyclopentyl- α -pyron (XVI).

180 mg van het zoo juist beschreven zuur zetten wij in het mercurozout om door het zuur eerst in waterige suspensie met een overmaat bariumcarbonaat eenige tijd op 80° te verwarmen, daarna te filtreren en vervolgens door toevoegen van de berekende hoeveelheid mercuronitrat uit het filtraat neer te slaan. Het zout werd boven zwavelzuur bij 0,1 mm gedroogd. Opbrengst ca. 200 mg.

Door dit zout op 180° te verwarmen werd het ontleed, waarbij een sterke ontwikkeling van kooldioxyde optrad; na afloop hiervan werd de gevormde vloeistof bij 11 mm in een microsublimatie-apparaat bij ca. 60° gedestilleerd, waarbij zich vloeistofdruppels op het koellichaam afzetten.

Opbrengst 37 mg kleurlooze vloeistof, welke geen enolreactie gaf, in alcohol neutraal, in water daarentegen zuur op lakmoes reageerde en welke zich met loog sterk geel kleurde. Uit de absorptiecurve volgde, dat de carboxylgroep uit het molecuul verwijderd was. Van een volledige zuivering moest worden afgezien.

INHOUD.

	Blz.
HOOFDSTUK I:	
A. Historisch overzicht	1
B. Het doel van onze onderzoekingen	9
HOOFDSTUK II:	
Welke structuurformule moet aan lumi-auxon worden toegekend?	11
HOOFDSTUK III:	
Pogingen tot de synthese van een modelstof voor de „voorloopige” formule van lumi-auxon	18
HOOFDSTUK IV:	
Interpretatie van absorptiemetingen aan eenige model- stoffen	34
HOOFDSTUK V:	
De synthese van 6-cyclopentyl- α -pyron	54
HOOFDSTUK VI:	
De absorptiespectra van eenige der in het vorige hoofd- stuk beschreven verbindingen	67
HOOFDSTUK VII:	
Preparatief gedeelte	78

STELLINGEN.

I.

Door lumi-auxon als een C⁶-gesubstitueerd α -pyron op te vatten verkrijgt men een structuurformule, welke de absorptie van ultraviolet licht en tevens de chemische eigenschappen van deze stof bevredigend kan verklaren.

II.

Door de proeven van Bernhard kan het bewezen worden geacht, dat bij de vetzuurafbraak in vivo de ω -oxydatie geen groote rol speelt.

o.a. P. E. Verkade, J. vander Lee en A. J. S. van Alphen, *Z. physiol. Chem.* 250, 47 (1937).
K. Bernhard, *Helv.* 24, 1412 (1941).

III.

In tegenstelling tot de meening van verschillende onderzoekers is er tot nu toe geen enkele afwijking bekend van het gedrag van cis- en trans-diolen t.o.v. de verandering van het geleidingsvermogen van een boorzuuroplossing.

F. en A. Micheel, *Ber.* 63, 386 (1930).
K. Freudenberg en W. Kuhn, *Ber.* 64, 719 (1931).
J. Boeseken, *Rec. trav. chim.* 61, 77 (1942).

IV.

Ten onrechte wekt Keulemans de indruk, dat het smeltpunt van een stof slechts afhangt van de grootte der intermoleculaire krachten.

A. I. M. Keulemans, dissertatie Delft 1942, blz. 85.

V.

Ruyssen en Boone-van den Haute meenen ten onrechte, dat bariumsulfaat na het mengen van verdunde oplossingen van kaliumsulfaat en bariumchloride slechts langzaam uitkristalliseert.

R. Ruyssen en J. Boone—van den Haute, Med. v. d. Kon. Vl. Acad. voor Wetenschappen, Letteren en Schoone Kunsten v. België, Klasse der Wetensch. No. 3 (1941).

VI.

Het is niet gerechtvaardigd om in de uitkomsten van de proeven van Druckrey en zijn medewerkers een steun voor de hypothese van Cook over het ontstaan van kanker door ontsporing van de stofwisseling van de steröiden te zien.

J. W. Cook, Ber. 69, 38 (1936).

H. Druckrey en zijn medew., Naturw. 29, 63 (1941).

H. Druckrey en zijn medew., Klin. Wschr. 20, 781 (1941).

A. Butenandt en H. Dannenberg, Naturw. 30, 52 (1942).

W. Friedrich en N. Koyenuma, Naturw. 30, 145 (1942).

VII.

De theorie volgens welke kooldioxyde bij de regelmatige ademhaling van de mensch als de voornaamste reguleerende factor wordt beschouwd, is te verkiezen boven die, waarbij de werking van een hyperpnoische stof wordt aangenomen.

E. Opitz, Klin. Wschr. 47, 1161 (1941).



D
Ut
18