

~~2135/III~~

S.50

39

# HELVETICA CHIMICA ACTA

EDITA A SOCIETATE CHIMICA HELVETICA

VOLUMEN XXVII

FASCICULUS OCTAVUS ET POSTREMUS

1944

VE NEUNT BASILEAE ET GENAVAE APUD GEORG & CO. LIBRARIOS

MCMXLIV



P. 76/44/I

Die  
re  
Neben

X  
schme  
erhalte  
nicht  
Einst

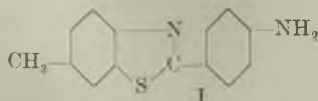
von  
dar  
im  
re  
w  
d  
r

## 1. Zur Kenntnis des Dehydrothio-p-toluidins

von H. Ed. Fierz-David.

(4. XI. 43.)

Die sogenannte Primulinschmelze besteht, wie bekannt ist, aus verschiedenen Produkten, von denen mindestens eines, das einfache Dehydrothio-p-toluidin I, mit Sicherheit identifiziert ist.



Neben diesem niedrig molekularen Produkte enthält die Primulinschmelze, die technisch aus p-Toluidin und elementarem Schwefel erhalten wird, noch höher molekulare Verbindungen, die bis jetzt nicht vollkommen rein gewonnen werden konnten, obschon ihre Existenz sichergestellt ist<sup>1)</sup>.

### Bis-Dehydrothio-p-toluidin.

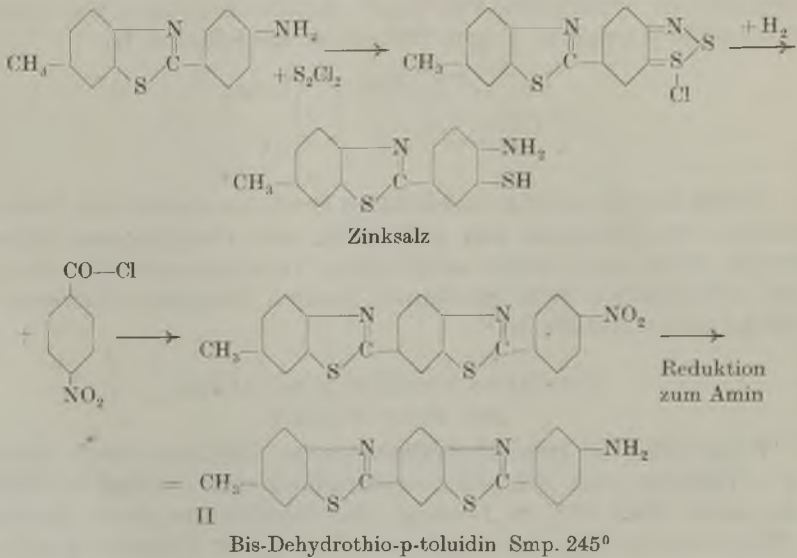
(Mit Walter Brunner.)

Wenn man die rohe Primulinschmelze, erhalten durch Erhitzen von p-Toluidin und Schwefel, erschöpfend mit Alkohol extrahiert, dann gehen über 70% in Lösung. Die Destillation dieses Extraktes im Hochvakuum (0,1 mm) ergibt rund 45% der Gesamtschmelze an reinem Dehydrothio-p-toluidin, während der Rest zum Teil zersetzt wird. Unterwirft man den Rückstand der Alkoholextraktion einer weiteren Extraktion mit Chlorbenzol, dann gehen nochmals 10—15% der Gesamtschmelze in Lösung und der erhaltene Rückstand löst sich noch zu 10—15% in Dichlorbenzol. Es geht daraus hervor, dass die Primulinschmelze mindestens vier Bestandteile enthält, die in Alkohol, Chlorbenzol und o-Dichlorbenzol löslich sind, wogegen der vierte Bestandteil in diesen Lösungsmitteln unlöslich ist. Es ist uns gelungen, aus p-Toluidin und Schwefel rund 50% an reinem Dehydrothio-p-toluidin zu isolieren. Dies geschah dadurch, dass wir die Gesamtschmelze ohne vorherige Reinigung direkt im Hochvakuum destillierten. Näheres lese man in der Brunner'schen Arbeit nach.

Das reine Dehydrothio-p-toluidin fluoresziert im ultravioletten Lichte rein blauviolett, während der alkoholische Extrakt aus der Rohschmelze gelbgrün fluoresziert. Es geht daraus hervor, dass

<sup>1)</sup> Über die Arbeiten, welche dieses Gebiet betreffen, kann man sich in der Diss. von Walter Brunner, E.T.H. Zürich 1943 informieren.

in dem alkoholischen Extrakte noch andere Verbindungen enthalten sind, die aber bei der Destillation im Hochvakuum zersetzt werden, indem das Destillat reines Dehydrothio-p-toluidin darstellt. Die nächstliegende Annahme ist, dass es sich um das sogenannte Bis-Dehydrothio-p-toluidin handeln muss. Da es nicht möglich war, die vorliegenden Bestandteile durch Krystallisation oder Destillation befriedigend zu trennen, haben wir das Bis-Dehydrothio-p-toluidin II auf eindeutigen Wege synthetisiert. Die nachfolgenden Formelbilder erläutern den eingeschlagenen Weg.



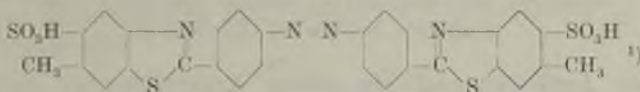
Das Bis-Dehydrothio-p-toluidin zeigt ganz ähnliche Eigenschaften in bezug auf Alkohollöslichkeit wie das einfache Dehydrothio-p-toluidin. Es krystallisiert aus Chlorbenzol in hellgelben blassen Nadeln, die bei 245° schmelzen. Es fluoresziert grüngelb, die Lösung in Chlorbenzol blauviolett. Bei einem Drucke von 0,001 mm Hg-Säure kann man die Substanz ohne Zersetzung bei 220° sublimieren. Bei höherem Drucke findet Zersetzung statt. Aus diesem Grunde gelingt es, aus der Rohschmelze das einheitliche Dehydrothio-p-toluidin rein heraus zu destillieren.

Höher molekulare Primulinbestandteile konnten wir nicht vollkommen rein synthetisieren, weshalb auf deren Beschreibung hier verzichtet wird.

Es geht aus den Ergebnissen hervor, dass gegen 70% der Primulinschmelze aus Dehydrothio-p-toluidin und dem nächst höheren Analogen besteht. Der Rest (30—25%) dürfte aus noch höheren Analogen bestehen.

### Konstitution des Naphthamingelb NN.

Durch Oxydation der Dehydrothio-p-toluidinsulfosäure mit Hypochlorit, Kaliumhexacyanoferrat(III) und anderen Oxydationsmitteln entsteht ein wichtiger lichtechter Direktfarbstoff, dem man die Konstitution eines Azokörpers zugewiesen hat. Die Bildungsweise dieses Azokörpers war unabgeklärt, weil man bei dessen Herstellung mehr Sauerstoff braucht, als der Gleichung entspricht:



Wir haben den Oxydationsverlauf quantitativ verfolgt und gefunden, dass zuerst quantitativ der Azoxykörper entsteht:



Kocht man diesen Azoxykörper mit mehr Hypochlorit, dann wird er zum richtigen Azokörper reduziert unter Bildung einer äquivalenten Menge Natriumchlorat. Noch einfacher gewinnt man aber den gewünschten Azokörper in der Art, dass man die Sulfosäure des Dehydrothio-p-toluidins zuerst zum Azoxykörper oxydiert und darauf mit einem milden Reduktionsmittel zum Azokörper reduziert. Hiezu eignen sich z. B. Schwefelnatrium, Natriumsulfit, Glucose u. a. m., nicht aber Natriumdithionit ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ), weil dieses den Azokörper zum Hydrazokörper reduziert. Die Reduktion geht aber nicht weiter, was bekannt ist, da man die Naphthamingelb NN nicht weiss ätzen kann. *Ruggli* und *Pestalozzi* haben zwar angegeben, dass es möglich sei, das Naphthamingelb NN mit Titan(III)-chlorid ( $\text{TiCl}_3$ ) zur ursprünglichen Base zu reduzieren; es ist uns dies jedoch nicht gelungen. Die schwierige Reduzierbarkeit eines Azokörpers zum Amin ist nichts Aussergewöhnliches, da derartige Fälle bekannt sind<sup>3)</sup>.

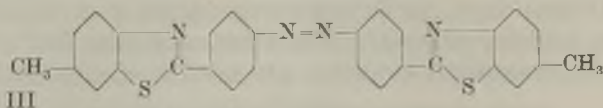
Es steht also fest, dass bei der Oxydation der Sulfosäuren des Dehydro-p-toluidins zuerst der Azoxykörper entsteht, der dann in den Azokörper übergeht. Eine Azinbildung ist ausgeschlossen. Da es aber schwierig ist, das Oxydationsprodukt sicher zu analysieren, haben wir den dem Farbstoff zu Grunde liegenden Azokörper aus der freien Base hergestellt. Nach vielen Versuchen, die *Brunner* eingehend beschrieben hat, fanden wir, dass das Dehydrothio-p-toluidin

<sup>1)</sup> Die Stellung der  $\text{SO}_3\text{H}$ -Gruppe wurde von *M. T. Bogert* sichergestellt.

<sup>2)</sup> Die Oxydation wurde in der Diss. *W. Brunner* graphisch dargestellt.

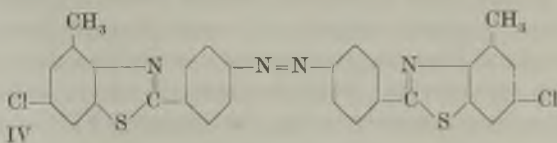
<sup>3)</sup> Z. B. gelingt es nicht, den p-Toluolsulfo-ester des Orange I, d. i. Sulfanilsäure gekuppelt mit 1-Naphthol und verestert mit p-Toluolsulfochlorid, weiter als zum Hydrazokörper zu reduzieren. Siehe Diss. *Graf*, E.T.H. Zürich, 1943.

in alkoholischer Natronlauge durch Chlor quantitativ zum Azoxykörper oxydiert wird. Man kann, ohne den zersetzlichen Azoxykörper zu isolieren, unmittelbar nach der Oxydation die Reduktion vornehmen und so den reinen Azokörper erhalten:



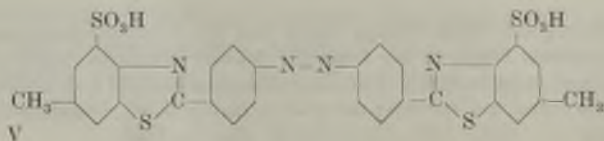
III  
Azokörper aus Dehydrothio-p-toluidin Smp. 322,5° korr.,  
kupferrote Nadeln aus Chlorbenzol.

Dieser Azokörper ist ein schön krystallisierter Körper von scharfem Schmelzpunkt. Mit Zinn(II)-chlorid und Salzsäure, in alkoholischer Lösung, wird er glatt zum Dehydrothio-p-toluidin reduziert. Durch Sulfuration erhält man ein Naphthamingelb NN, welches wir zuerst als mit dem Handelsprodukte identisch betrachteten. Eine koloristische Untersuchung zeigte aber, dass es sich um eine isomere Disulfosäure handelt. Die Nüance des neuen Produktes ist entschieden reiner als jene der reinsten Handelsprodukte des Naphthamingelb NN und die Lichtechtheit ist bedeutend gesteigert. Sie beträgt in mittleren Färbungen gegen 7—8, während das gewöhnliche Naphthamingelb NN die Lichtechtheit 6 hat. Der neue Farbstoff gehört zu den lichtechtesten Direktgelb, die bekannt sind. Man kann zeigen, dass die Sulfogruppen sehr wahrscheinlich neben dem Stickstoffatom des Thiazolkernes stehen müssen, weil der isomere Farbstoff aus der o-Sulfosäure des Dehydrothio-p-toluidins nicht lichtechter ist als das bekannte Naphthamingelb NN. Die Sulfuration des Azokörpers aus dem Thiazol von der Konstitution



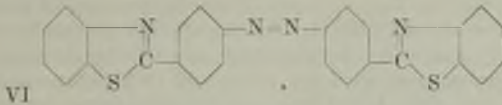
IV  
kupferrote glänzende Nadeln Smp. 322° aus o-Dichlorbenzol.

gelingt dagegen überhaupt nicht. Sogar bei der Einwirkung von 40-proz. Oleum bei 200° bleibt die Base unverändert. Man darf daraus schliessen, dass die Konstitution des neuen gelben Azofarbstoffes, erhalten durch Sulfuration des Azokörpers aus Dehydrothio-p-toluidin, die folgende ist:



Neues lichtechtes Naphthamingelb NN<sup>1)</sup>.

Neben den erwähnten Azoverbindungen wurde noch der unsubstituierte Farbstoff aus 4-(4'-Amino-phenyl)-benzthiazol auf drei verschiedene Arten hergestellt. Erstens durch Oxydation des Aminokörpers mit Natriumhypochlorit und nachträgliche Reduktion mit Natriumhypochlorit oder nachträgliche Reduktion mit Schwefelnatrium. Zu diesem Zwecke wurde das leicht zugängliche 1,2-Amino-thiophenol mit p-Nitrobenzoylchlorid zum Thiazol kondensiert, dieses darauf reduziert und zum Schlusse mit Natriumhypochlorit und nachträgliche Reduktion mit Natriumsulfid in den Azokörper übergeführt:



Smp. 304° korr., kupferrote Blättchen.

Zweitens wurde aus der 1,4'-Benzolazo-dicarbonssäure und 1,2-Amino-thiophenol das Thiazol hergestellt. Die dritte Methode bestand in der Kondensation von p-Nitrobenzoylchlorid mit 1,2-Amino-thiophenyl, worauf das erhaltene Nitrothiazol mit Zinkstaub und Natronlauge zum Azokörper reduziert wurde. Alle drei Methoden ergaben das identische Thiazol, welches einen Azokörper darstellt. Damit ist ein weiterer Beweis erbracht, dass bei der Oxydation der Aminobenzthiazole zuerst der Azoxykörper entsteht<sup>2)</sup>.

Versuchsteil.

(Ausführliche Angaben findet man in der Diss. W. Brunner, 1943, E.T.H. Zürich.)

Synthese des Bis-Dehydrothio-p-toluidins nach der Herz'schen Methode (Formeln siehe im theoretischen Teil). 12 g (0,05 Mol) Dehydrothio-p-toluidin wurden in einem 500 cm<sup>3</sup> Dreihalskolben, der mit einem mechanischen Rührer versehen war, in 200 cm<sup>3</sup> Nitrobenzol bei 30° aufgeschlämmt. Der grösste Teil ging in Lösung. Darauf wurden innerhalb 30 Minuten 80 g (0,06 Mol) Dischwefeldichlorid (S<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) zugetropft. Es entstand ein ockergelber Niederschlag. Nun wurde die Masse unter gutem Rühren im Laufe von einer Stunde auf 100° erwärmt. Bei dieser Temperatur beginnt sich Chlorwasserstoff zu entwickeln. Das entweichende Salzsäuregas wurde aufgefangen und quantitativ bestimmt. Die Temperatur wurde im Laufe von 10 Stunden auf 110° gesteigert. Nach dieser Zeit hatten sich 5,7 g HCl entwickelt. Theoretisch sollten es deren 5,5 g sein. Nun wurde abgekühlt und mit 200 g trockenem Benzol verdünnt. Das Reaktionsprodukt schied sich in feinen weinroten Kristallen ab. Diese wurden abfiltriert und mit Benzol ausgewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum wurden 15,7 g Herz'scher Körper erhalten, was einer Ausbeute von 93% der Theorie entspricht.

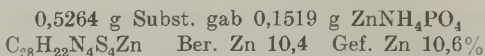
Verseifung des Herz'schen Körpers zum Amino-thiophenol. 10 g festes Natriumhydroxyd und 5 g Natriumdithionit (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) wurden in einem Literkolben mit Rührwerk und Thermometer in 500 g Wasser gelöst. 3 g feinpulverisierter Herz'scher Körper wurde in diese Lösung eingetragen und während 5 Stunden auf 80° erwärmt. Die weinrote Farbe des Herz'schen Körpers ging nach und nach über rotbraun, grün nach hellgelb über. Es wurde auf 95° erwärmt und die etwas trübe orange-gelbe Lösung

<sup>1)</sup> Das Verfahren ist von der J. R. Geigy A.-G., Basel, zum Patent angemeldet.

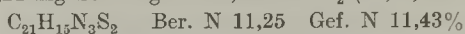
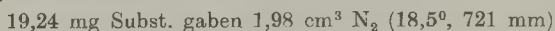
<sup>2)</sup> Näheres in der Diss. von W. Brunner, E.T.H. Zürich, 1943.

heiss filtriert. Dabei blieb praktisch kein Rückstand auf dem Filter. Die wässrige Lösung trübt sich bald an der Oberfläche und es scheidet sich das Disulfid aus. Aus 3 g Herz'schem Körper wurden 2,3 g Disulfid erhalten, was einer Ausbeute von 95% der Theorie entspricht.

Zinksalz des Aminothiophenols. Während das freie Thioaminophenol sehr leicht oxydierbar ist, ist dagegen das Zinksalz beständiger. Zu dessen Isolierung wird wie folgt verfahren. Man versetzt das Natriumsalz des Aminothiophenols mit 50 g Natronlauge von 40° Bé und versetzt mit einer Natriumzinkatlösung (5 g  $ZnCl_2$  + 30 cm<sup>3</sup> Natronlauge 40° Bé). Das Zinksalz fällt als gelber Niederschlag aus. Man filtriert ab und wäscht mit wenig kaltem Wasser aus.



Kondensation des Herz'schen Aminothiophenols mit p-Nitrobenzylchlorid. 3 g (0,01 Mol) Zinksalz des 2-(4'-Amino-3'-mercaptophenyl)-6-methyl-benzthiazol, 5 g wasserfreies Natriumacetat und 100 cm<sup>3</sup> Eisessig wurden in einem 200 cm<sup>3</sup>-Rundkolben zum Sieden erhitzt. Der grösste Teil des Zinksalzes ging dabei in Lösung. Hierauf wurden 1,9 g (0,01 Mol) p-Nitrobenzoylchlorid zugegeben und 10 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Es entstand eine gelbe Aufschlammung. Der Nitrokörper wurde direkt in dieser Aufschlammung mit 3 g Zinkstaub zum Amin reduziert. Der Niederschlag ging dabei fast ganz in Lösung. Es wurde nach 4 Stunden bei 90° (Wasserbad) heiss filtriert und durch Zusatz von 200 cm<sup>3</sup> Wasser das gelbe Acetat des Bis-Dehydrothio-p-toluidins ausgefällt. Nach der Filtration wurde das Acetat mit verdünntem Ammoniak verrieben und darauf nach der Isolierung aus 100 cm<sup>3</sup> Alkohol unter Zusatz von etwas Tierkohle umkrystallisiert. Das aus Chlorbenzol noch einmal umkrystallisierte Thiazol wurde in der Form von gelben Nadeln erhalten, die bei 245° scharf schmelzen.



Die alkoholische Lösung des Bis-Dehydrothio-p-toluidins fluoresziert grün, die Lösung in Chlorbenzol blaviolett. Bei sehr niedrigem Druck (0,01 mm Hg-Säule) lässt es sich bei 220° leicht sublimieren.

Durch Sulfuration des Bis-Dehydrothio-p-toluidins nach bekannten Methoden erhält man das entsprechende Primulin, welches direkt auf Baumwolle zieht und alle Eigenschaften dieses bekannten Farbstoffes zeigt. Ferner kann man diese Sulfosäure mit Natriumhypochlorit zum entsprechenden Naphtamingelb NN oxydieren. Es ist trüber und röter als der Farbstoff, welcher aus dem Dehydrothio-p-toluidin erhalten wird. Es sei noch bemerkt, dass die Fraktionen, die man durch Extraktion mit Dichlorbenzol aus der Primulinschmelze erhält, sowie der darin unlösliche Rückstand, sich kaum von dem Bis-Dehydrothio-p-toluidin in färberischer Hinsicht unterscheiden, nur sind sie etwas farbschwächer.

Darstellung des Azokörpers aus Dehydrothio-p-toluidin. 24 g feinpulverisiertes und gesiebtes Dehydrothio-p-toluidin werden in 300 cm<sup>3</sup> Alkohol von 95% suspendiert und dazu 25 g Natriumhydroxyd (fest) gegeben. Man setzt 100 cm<sup>3</sup> Wasser hinzu und rührt, bis sich das Ätznatron gelöst hat. Darauf wird Chlor eingeleitet. Die Suspension (teilweise Lösung) färbt sich rasch dunkel und die Temperatur steigt bis ca. 60°. Von Zeit zu Zeit entnimmt man der Masse einige Tropfen und kocht diese mit einigen cm<sup>3</sup> Alkohol auf. Nach ungefähr einer Stunde verschwindet die beobachtete blaue Fluoreszenz der Lösung, was den Endpunkt der Oxydation andeutet. Je nach der Menge des Chlors verläuft diese Oxydation mehr oder weniger rasch. Versuche, die Oxydation in wässriger Suspension durchzuführen, zeigten, dass unter diesen Umständen nur die Oberfläche der Base oxydiert wird. Wenn die Oxydation beendet ist, rührt man noch 30 Minuten und sorgt durch Einleiten von Chlor, dass die Reaktion auf Kaliumjodidstärkepapier vorhanden ist. Zur Reduktion der entstandenen Azoxyverbindung versetzt man das Gemisch mit 100 cm<sup>3</sup> 0,5-n. Natriumsulfidlösung. Die Farbe schlägt in kürzester Zeit in lebhaft Orange um. Die Reduktion wird am besten bei 20° und zum Schlusse bis 60° durchgeführt



(ca. 45 Minuten). Man lässt erkalten und filtriert ab. Der Azokörper wird noch gut mit Wasser ausgewaschen und darauf getrocknet. Ausbeute: 24 g, also quantitativ. Der Schmelzpunkt ist unscharf um 300°.

Durch wiederholtes Umkrystallisieren des Rohproduktes aus Nitrobenzol, in dem der Körper in der Kälte schwer, in der Hitze leicht löslich ist, erhält man den reinen Azokörper in der Form von kupferglänzenden Nadeln, die scharf bei 322,5° (korrigiert) schmelzen.

20,69 mg Subst. gaben 53,38 mg CO<sub>2</sub> und 7,94 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>28</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub> Ber. C 70,56 H 4,23%

Gef. „ 70,41 „ 4,29%

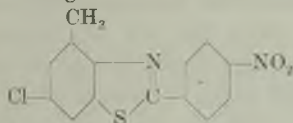
Bei der Umkrystallisation dieses Azokörpers wurde beobachtet, dass sich aus der Mutterlauge häufig eine gelbe Substanz ausschied, die einen Schmelzpunkt von 289° zeigte. Beim Umkrystallisieren dieser Verbindung aus Chlorbenzol oder Nitrobenzol erhielten wir aber wieder den orangefarbenen Azokörper, der bei 322,5° scharf schmolz. Wir halten es für wahrscheinlich, dass es sich um das stereoisomere Produkt handelt, wobei die Frage offen bleibt, ob die Cis- oder die Transform der Azoverbindung vorliegt.

Das unmethylierte Derivat, erhalten aus Dinitro-diphenyl-disulfid wurde, wie erwähnt, nach drei verschiedenen Methoden hergestellt. Da deren präparative Darstellung aber kein besonderes Interesse bietet, verweise ich auf die Diss. von *W. Brunner*, wo die Darstellungsweise, sowie die Analysen beschrieben sind. Der Azokörper von der Formel VI (siehe theoretischer Teil S. 5) stellt ebenfalls orangefarbige kupferglänzende Nadeln dar, die bei 304° (korrigiert) scharf schmelzen und sich im übrigen sehr ähnlich wie der Azokörper aus dem Dehydrothio-p-toluidin verhalten.

Die Sulfuration des Azokörpers erfolgt nach bekannten Methoden. (In Monohydrat und 66-proz. Oleum.) Die Aufarbeitung bietet kein weiteres Interesse. Dagegen ist es angezeigt, den fertigen Farbstoff (schwach alkalisch) bei ungefähr 90° auszusalzen. Dabei kann man durch Zugabe einer kleinen Menge Natriumhypochlorit etwa nicht oxydierte Produkte fertig oxydieren. Die Ausbeute an trockenem Farbstoff (salzhaltig), erhalten aus 24 g Azokörper, beträgt rund 36 g. Er löst sich vollkommen klar in warmem Wasser und färbt aus salzhaltigem Bade ein lebhaftes reines Gelb, welches chlorecht ist und die Lichtechtheit 7—8 hat.

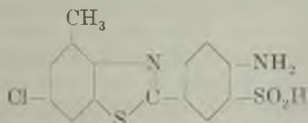
Die Darstellung des Azokörpers nach den andern im theoretischen Teile genannten Methoden muss in der Diss. von *W. Brunner* nachgelesen werden. Sie verlaufen mit ausgezeichnete Ausbeute und geben identische Produkte. Man kann dort auch die Oxydationskurven nachlesen. Die Herstellung des Azokörpers aus dem Nitrokörper untenstehender Konstitution verläuft sehr glatt.

Dieser Nitrokörper wurde schon von *Hauser* in dieser Zeitschrift<sup>1)</sup> beschrieben, so dass sich eine Wiederholung erübrigt.



Azokörper = kupferglänzende Nadeln aus Dichlorbenzol. Schwer löslich. Formel IV.

Versuche, diesen Azokörper zu sulfurieren, schlugen fehl. Auch mit 40-proz. Oleum bei 200° tritt keine Sulfuration ein. Dagegen hat *Hauser* (loc. cit.) die Sulfosäure des entsprechenden Aminokörpers:



glatt mit Natriumhypochlorit zum Azofarbstoff oxydieren können.

<sup>1)</sup> Helv. 11, 198 (1928).

## Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. Es wurde das Bis-Dehydro-p-toluidin nach der *Herz*'schen Synthese hergestellt.

2. Es wurde gezeigt, dass die Oxydation der Sulfosäuren, sowie der Basen der Dehydrothio-p-toluidine über den Azoxykörper verläuft. Dieser kann in den Azokörper übergeführt werden. Derartige Azokörper liegen dem Naphthamingelb zugrunde.

3. Durch Sulfuration des Azokörpers des Dehydrothio-p-toluidins entsteht ein isomerer Farbstoff, welcher die Sulfogruppen höchst wahrscheinlich neben dem N-Atom des Thiazolringes enthält. Er ist bedeutend lichtechter als das bekannte Naphthamingelb NN.

Die Analysen wurden von Frl. Dr. *E. Pfanner* ausgeführt.

Zürich, Techn. chem. Laboratorium der E.T.H.

## 2. Die Umlagerung von 17-Oxy-20-keto-steroiden V<sup>1</sup>).

### 17a-Methyl-D-homo-ätiocholan und einige Derivate

von *C. W. Shoppee*<sup>2</sup>).

(17. XI. 43)

In Zusammenhang mit Untersuchungen des Diginins<sup>3</sup>) war die Herstellung des Kohlenwasserstoffs 17a-Methyl-D-homo-ätiocholan (XVIII) von Interesse. Hierbei war es möglich, die schon bei der Allo-pregnan-Reihe gemachten Beobachtungen bezüglich der Umlagerung von 17-Oxy-20-keto-steroiden auch auf die Pregnan-Reihe zu übertragen.

Das als Ausgangsmaterial benutzte 3( $\beta$ )-Acetoxy-ätiocholan-on-(17)<sup>4</sup>) (IIa) wurde aus dem bei der Hydrierung von 3( $\beta$ )-Acetoxy-androsten-5-on-(17) (trans-Dehydro-androsteron-acetat) (I) entstehenden Gemisch nach einer vereinfachten Methode<sup>5</sup>) isoliert und zum freien Keton (II) verseift. Das 3( $\beta$ )-Oxy-ätiocholan-on-(17) (II)<sup>4</sup>)<sup>6</sup>) wurde nach *Stavely*<sup>7</sup>) mit Acetylen in Gegenwart von Kalium-

<sup>1</sup>) 4. Mitteilung: *C. W. Shoppee, D. A. Prins*, *Helv.* **26**, 2089 (1943).

<sup>2</sup>) Rockefeller Research Fellow an der Universität Basel.

<sup>3</sup>) *C. W. Shoppee, T. Reichstein*, *Helv.* **23**, 975 (1940).

<sup>4</sup>) *L. Ruzicka, M. W. Goldberg, J. Meyer, H. Brüngger, E. Eichenberger*, *Helv.* **17**, 1395 (1934).

<sup>5</sup>) *T. Reichstein, A. Lardon*, *Helv.* **24**, 955 (1941); vgl. *V. Wenner, T. Reichstein*, *Helv.* **27**, 24 (1943).

<sup>6</sup>) *R. E. Marker, H. M. Crooks, R. B. Wagner*, *Am. Soc.* **64**, 818 (1942).

<sup>7</sup>) *H. E. Stavely*, *Am. Soc.* **61**, 79 (1939).

tert.amylat in 3( $\beta$ ),17( $\alpha$ )-Dioxy-pregnin-(20) (III) verwandelt, wobei die Ausbeute 75 % betrug. Die Behandlung des Monoacetats (IIIa) mit Anilin, Wasser und Quecksilber(II)-chlorid nach *Stavelly*<sup>1)</sup> gab ein Produkt, aus dem direkt kein kristallisierter Stoff erhalten werden konnte. Die Chromatographie mit neutralisiertem Aluminiumoxyd führte nur zu Spuren des Pregnan-Monoacetats (IV)<sup>2)</sup>, während die Hauptmenge dieses Stoffes auf der Säule<sup>1)3)</sup> zu 3( $\beta$ )-Acetoxy-17a( $\beta$ )-oxy-17a-methyl-D-homo-ätiocholan-on-(17) (VIa)<sup>4)</sup> umgelagert wird.

Von dem als Zwischenprodukt gebildeten Anil (X) konnte keine Spur gefunden werden, doch gelang die Isolierung einer erheblichen Menge seines Umlagerungsprodukts (XI), das als Nitrosamin (XII) charakterisiert wurde. Erwartungsgemäss gab das Monoacetat (VIa) bei der Acetylierung in Gegenwart von Bortrifluorid<sup>5)</sup> das 3( $\beta$ ),17a( $\beta$ )-Diacetat (VIII), das in zwei Krystallformen vom Smp. 202<sup>0</sup> und 220<sup>0</sup> erhalten wurde.

Dagegen lieferte die Hydratisierung vom Monoacetat (IIIa) nach dem *Nieuwland*'schen Verfahren mit Quecksilber(II)-oxyd und Bortrifluorid in Eisessig und Essigsäure-anhydrid die zwei Diacetate (V) und (VIII) in einem Mengenverhältnis von ca. 9:1. Die Reaktionsgeschwindigkeit der Acetylierung der 17-ständigen Hydroxylgruppe in (IIIa) ist hier also ca. neunmal grösser als die der Hydratation der dreifachen Bindung<sup>5)</sup>. Das Diacetat (V) vom Smp. 171<sup>0</sup> wird durch Hydroxytionen verseift und zu 3( $\beta$ ),17a( $\alpha$ )-Dioxy-17a-methyl-D-homo-ätiocholan-on-(17) (VII) vom Smp. 212<sup>0</sup> umgelagert. Dieses Diol gab mit Essigsäure-anhydrid und Pyridin bei 20<sup>0</sup> das 3( $\beta$ )-Monoacetat (VIIa) und bei der Acetylierung in Gegenwart von Bortrifluorid das 3( $\beta$ ),17a( $\alpha$ )-Diacetat (IX) vom Smp. 222<sup>0</sup>.

Die Konstitution von (V) ist nicht direkt bewiesen, dürfte aber eindeutig sein, da dieses Diacetat von den anderen Diacetaten (VIII) und (IX) deutlich verschieden ist.

Das Diol (VII) ist vielleicht von *Masch*<sup>6)</sup> schon auf anderem Wege dargestellt worden. Er erhielt bei der Behandlung von 3( $\beta$ )-Acetoxy-17-brom-pregnanon-(20) (XIII) mit Alkali eine Verbindung C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub> vom Smp. 197<sup>0</sup>, die als das Pregnan-Derivat (XIV) angesehen wurde.

<sup>1)</sup> *H. E. Stavelly*, Am. Soc. **63**, 3127 (1941).

<sup>2)</sup> Mehrere Versuche zur Herstellung des Acetats (IV) durch Hydratisierung von (IIIa) mit Quecksilber(II)-p-toluolsulfonamid nach *Goldberg*, *Aeschbacher* und *Hardegger*<sup>7)</sup> blieben erfolglos.

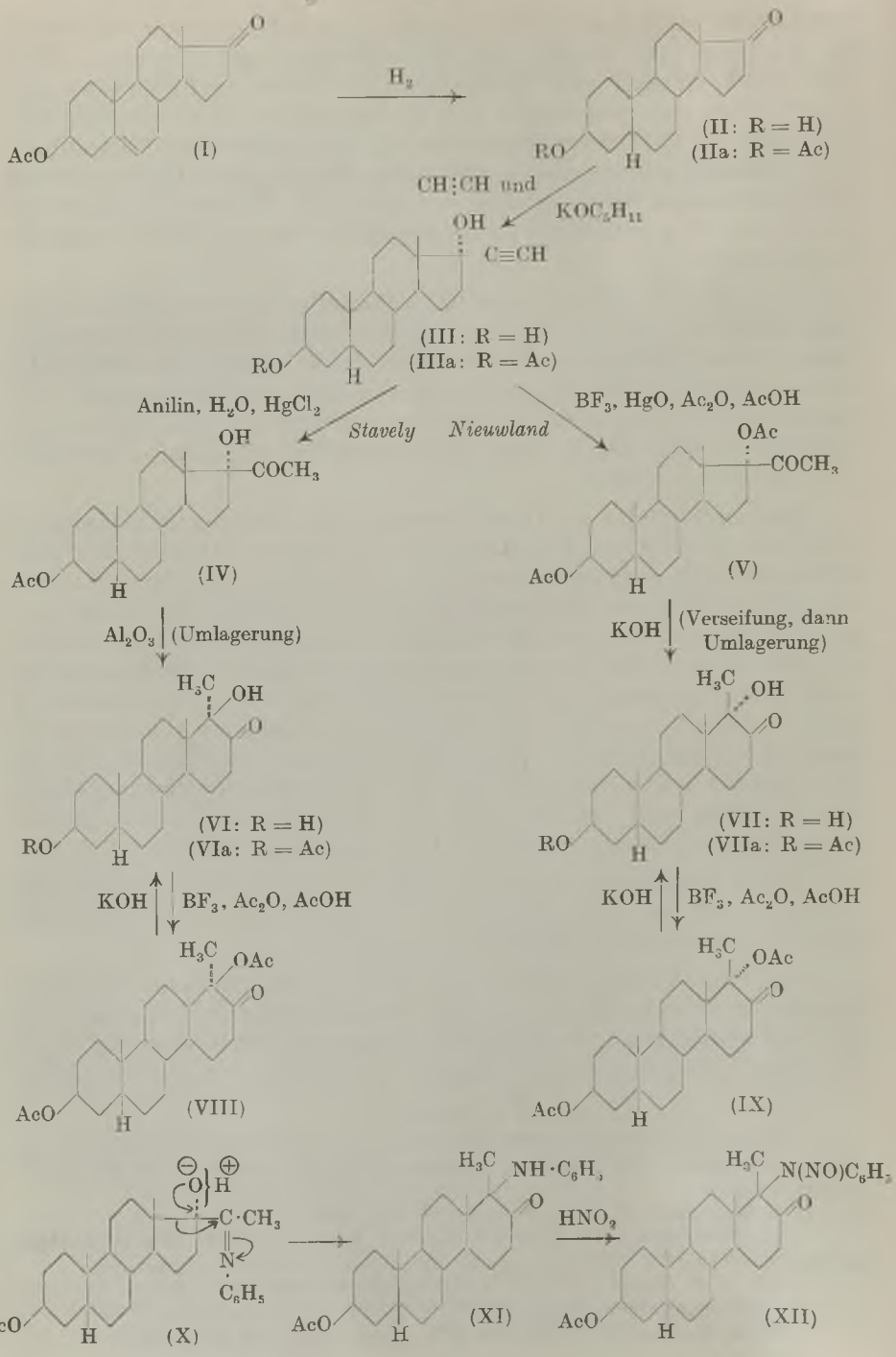
<sup>3)</sup> *C. W. Shoppee*, D. A. Prins, Helv. **26**, 201 (1943).

<sup>4)</sup> Die Bezeichnung der sterischen Anordnung an C<sub>17a</sub> wurde hier in Analogie zu den früher<sup>6)</sup> in der  $\Delta^5$ -Pregnen-Reihe gefundenen Resultaten vorgenommen.

<sup>5)</sup> Vgl. *C. W. Shoppee*, D. A. Prins, Helv. **26**, 201 (1943).

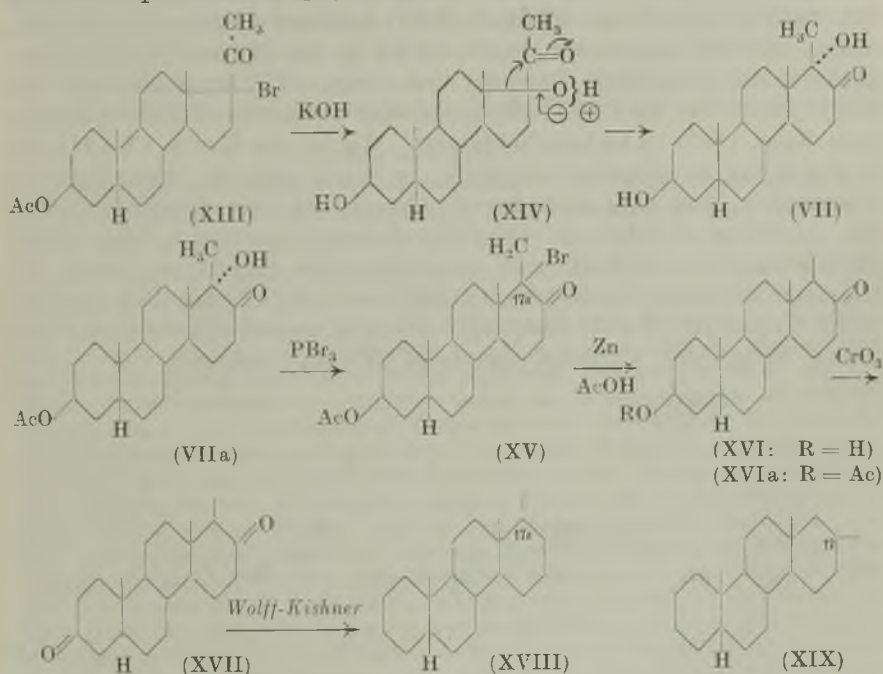
<sup>6)</sup> *L. W. Masch*, Diss. Danzig 1938.

<sup>7)</sup> *M. W. Goldberg*, *R. Aeschbacher*, *E. Hardegger*, Helv. **26**, 680 (1943).

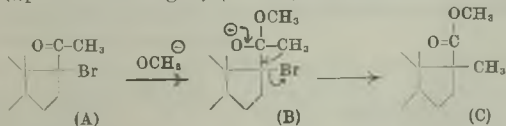


Es ist aber sicher, dass (XIV) unter den angewandten Bedingungen zu (VII) umgelagert wird<sup>1</sup>).

Die Herstellung des Grundkohlenwasserstoffs dieser Reihe wurde auf folgendem Wege erreicht. Das Monoacetat (VIIa) wurde mit Phosphortribromid in das Bromid (XV)<sup>2</sup> übergeführt und dieses mit Zink und Eisessig entbromt. Das so erhaltene Monoacetat (XVIa) wurde zum freien Oxy-keton (XVI) verseift und dieses mit Chromtrioxyd zum Diketon (XVII) oxydiert. Bei der Reduktion nach Wolff-Kishner in Gegenwart von Hydrazin gab (XVII) in quantitativer Ausbeute das 17a-Methyl-D-homo-ätiocolan (XVIII) vom Smp. 88° und der spez. Drehung  $[\alpha]_D = 0^\circ$  (Chloroform und auch Dioxan).



<sup>1</sup>) Das Brom-keton (XIII) könnte mit methanolischer Kalilauge allerdings auch in den 3(β)-Oxy-17-methyl-ätiocolansäure-methylester (C) übergehen. Diese Umwandlung (A → C) wird ermöglicht durch Anlagerung von einem Methoxylium, worauf eine Pina-kolin-Umlagerung („pinacolic change“) (B → C) stattfinden kann.

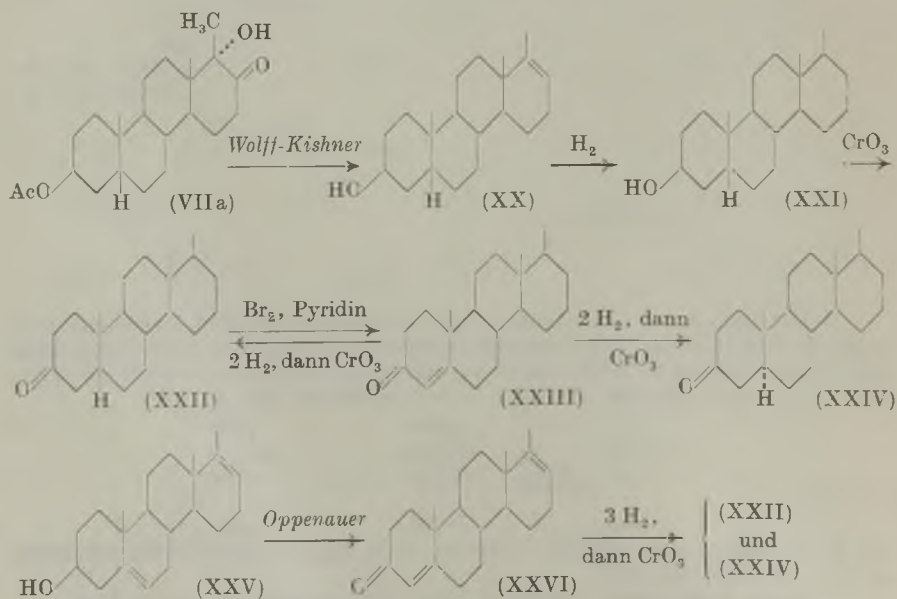


Der Ester schmilzt aber nach R. E. Marker, R. B. Wagner, Am. Soc. **64**, 216 (1942) bei 124—126° oder 143—145°.

<sup>2</sup>) Wegen Walden'scher Umkehrung kann (XV) entweder der 17a(α)-Reihe oder der 17a(β)-Reihe angehören. Ebenso ist die räumliche Anordnung an C<sub>17a</sub> bei den Substanzen (XVI), (XVII) und (XVIII) unsicher.

Theoretisch können durch Umlagerung von 17-Oxy-20-ketosteroiden nicht nur Derivate des 17a-Methyl-D-homo-ätiocolans (XVIII), sondern auch die isomeren Derivate des 17-Methyl-D-homo-ätiocolans (XIX) entstehen. Zum Beweis dafür, dass alle bisher in dieser Mitteilung genannten Polyhydrochrysen-Verbindungen der 17a-Methyl-Reihe angehören, wurde die folgende Umwandlung in das 17a-Methyl-D-homo-androstan-on-(17) (XXIV) durchgeführt. Dieses Keton ist schon früher von *Ruzicka* und *Meldahl*<sup>1)</sup> bereitet und seine Konstitution durch Dehydrierung mit Selen zu 1-Methylchrysen sichergestellt worden.

Reduktion von (VIIa) nach *Wolff-Kishner* gab den ungesättigten Alkohol (XX), der zum Alkohol (XXI) hydriert wurde. Durch Oxydation mit Chromtrioxyd wurde dieser in das Keton (XXII) übergeführt, das in grossen Prismen vom Smp. 117° kristallisierte und somit leicht von dem D-Homo-androstan-Isomeren (XXIV) (Nadeln vom Smp. 182°) zu unterscheiden ist. Wurde das Keton (XXII) mit 1 Mol Brom in Eisessig behandelt, so ergab sich ein kristallisiertes Bromketon, aus dem sich durch Abspaltung von Bromwasserstoff das  $\Delta^4$ -Keton (XXIII) in schlechter Ausbeute gewinnen liess. Nach Hydrierung von (XXIII) und anschliessender Oxydation wurde ein Gemisch der isomeren Ketone (XXII) und (XXIV) erhalten, in dem wider Erwarten (XXII) überwog. Ausser diesen Ketonen wurde eine kleine Menge des Kohlenwasserstoffs (XVIII) isoliert<sup>2)</sup>.



1) *L. Ruzicka, H. F. Meldahl, Helv. 23, 513 (1940).*

2) *Vgl. T. Reichstein, H. G. Fuchs, Helv. 23, 658 (1940).*

Ein zweiter Beweis liess sich durch Hydrierung des  $\Delta^{4,17}$ -Ketons (XXVI) erbringen. Dieser Stoff wurde von *Ruzicka* und *Meldahl*<sup>1)</sup> aus (XXV) durch Oxydation nach *Oppenauer* hergestellt. Seine Hydrierung führte nach anschliessender Oxydation mit Chromtrioxyd zu einem Gemisch der Ketone (XXII) und (XXIV), in dem erwartungsgemäss das Keton (XXIV) überwog. Auch hierbei wurde eine kleine Menge von Kohlenwasserstoffen erhalten, die vermutlich ein Gemisch von (XVIII) und dem isomeren 17a-Methyl-D-homandrostan darstellen. Schon früher<sup>2)</sup> wurde darauf hingewiesen, dass kleine Änderungen in weit entfernten Stellungen der Molekel einen starken Einfluss auf den sterischen Verlauf der Hydrierung von  $\Delta^4$ -3-Keto-steroiden ausüben. Die verschiedene Reaktionsweise der zwei Ketone (XXIII) und (XXVI) stellt ein weiteres Beispiel dafür dar.

Der Verfasser dankt Herrn Prof. Dr. *T. Reichstein* für sein stetes Interesse sowie der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel für die Überlassung von Ausgangsmaterial.

### Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert, Fehlergrenze  $\pm 2^\circ$ . (Zur Chromatographie diente Aluminiumoxyd *Merck*, standardisiert nach *Brockmann*.)

3( $\beta$ ),17( $\alpha$ )-Dioxy-pregnin-(20) (III) und sein Monoacetat (IIIa).

1,10 g 3( $\beta$ )-Oxy-ätiocolan-on-(17) vom Smp.  $154^\circ$  wurden in 10 cm<sup>3</sup> einer Mischung von absolutem Benzol und absolutem Äther (1 : 1) gelöst und reines getrocknetes Acetylen (bei  $-80^\circ$  durch ein Kondensationsgefäss geführt) eine halbe Stunde eingeleitet. Dann wurde eine Lösung von 1,10 g Kalium in 17 cm<sup>3</sup> trockenem, frisch destilliertem tert. Amylalkohol während einer halben Stunde zuge tropft. Das Acetylen wurde noch  $4\frac{1}{2}$  Stunden bei Zimmertemperatur eingeleitet, worauf das Reaktionsgemisch mit einer gesättigten Lösung von Ammoniumchlorid zersetzt wurde. Nach Zugabe von etwas verdünnter Salzsäure wurde das Produkt mit Äther extrahiert und der ätherische Auszug mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die letzten Spuren von tert. Amylalkohol wurden im Hochvakuum im Stickstoffstrom entfernt, jedoch konnte das Produkt nicht zur Krystallisation gebracht werden. Es wurde mit 2 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid und 3 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin 20 Stunden bei  $20^\circ$  acetyliert. Nach der üblichen Aufarbeitung krystallisierte das Acetat spontan unter Wärmeentwicklung. Das Acetat wurde in Äther gelöst, die Lösung stark eingengt und mit Pentan versetzt, worauf das 3( $\beta$ )-Acetoxy-17( $\alpha$ )-oxy-pregnin-(20) (IIIa) in schönen grossen Prismen (788 mg) vom Smp.  $140$ — $140,5^\circ$  erhalten wurde. Die zweite Fraktion (116 mg) schmolz bei  $137$ — $139^\circ$ ; die dritte Fraktion wurde nochmals aus Äther-Pentan umkrystallisiert und gab 104 mg vom Smp.  $137$ — $140^\circ$ . Die letzten Mutterlaugen wogen 92 mg und enthielten wahrscheinlich Spuren des 3( $\beta$ )-Acetoxy-17( $\beta$ )-oxy-Isomeren; sie wurden nicht näher untersucht.

Zur Analyse wurde im Molekularkolben bei 0,03 mm und  $140$ — $145^\circ$  Badtemperatur destilliert und das krystalline Destillat aus Äther-Pentan umkrystallisiert. Die Krystalle wurden bei  $85^\circ$  und 0,03 mm getrocknet.

3,715 mg Subst. gaben 10,467 mg CO<sub>2</sub> und 3,199 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub> (358,50) Ber. C 77,05 H 9,56%

Gef. „ 76,90 „ 9,64%

Die spez. Drehung betrug:  $[\alpha]_{5770-90}^{15} = -20^\circ \pm 1^\circ$  (c = 2,02 in Aceton).

22,015 mg Subst. zu 0,9996 cm<sup>3</sup>; l = 1 dm;  $\alpha_{5770-90}^{15} = -0,44^\circ \pm 0,02^\circ$ .

<sup>1)</sup> *L. Ruzicka, H. F. Meldahl, Helv. 23, 513 (1940).*

<sup>2)</sup> *C. W. Shoppee, T. Reichstein, Helv. 24, 351 (1941).*

3( $\beta$ ),17( $\alpha$ )-Dioxy-pregnin-(20) (III). 30 mg Kaliumcarbonat (= 3 Mol) wurden in 0,3 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst und 25 mg reinstes Acetat (IIIa) und genügend Methanol (ca. 0,7 cm<sup>3</sup>) zur Herstellung einer klaren Lösung zugegeben. Die Mischung wurde  $\frac{3}{4}$  Stunden unter Rückfluss gekocht, das Methanol im Vakuum vollständig entfernt und etwas Wasser zugefügt. Die Fällung wurde gut verrieben, wobei ein Pulver entstand, das abgenutscht, mit Wasser gewaschen, im Exsikkator getrocknet und im Molekularkolben bei 130—140° und 0,02 mm destilliert wurde. Das glasige Destillat wurde in siedendem Hexan gelöst und die Lösung möglichst langsam abkühlen gelassen. Es wurden Kügelchen vom Smp. 120—130° erhalten, die sich beim Schmelzen in Nadeln vom Smp. 154° umwandelten.

Zur Analyse wurde 12 Stunden im Hochvakuum getrocknet.

3,652 mg Subst. gaben 10,571 mg CO<sub>2</sub> und 3,415 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> (316,46)	Ber. C 79,70	H 10,19%
	Gef. „ 79,00	„ 10,46%

3( $\beta$ )-Acetoxy-17( $\alpha$ )-oxy-pregnan-on-(20) (IV), 3( $\beta$ )-Acetoxy-17a( $\beta$ )-oxy-17a-methyl-D-homo-ätiocolan-on-(17) (VIa) und 3( $\beta$ )-Acetoxy-17a-anilido-17a-methyl-D-homo-ätiocolan-on-17 (XI) aus (IIIa) nach *Stavely*<sup>1)</sup>.

Zu einer Lösung von 650 mg des Acetats (IIIa) und 0,2 cm<sup>3</sup> Anilin in 40 cm<sup>3</sup> Benzol wurden 1,1 g Quecksilber(II)-chlorid und 8 cm<sup>3</sup> Wasser gegeben. Das Gemisch wurde 8 Stunden auf 60° erhitzt und gut gerührt. Dann wurden Anilin und Benzol mit Wasserdampf entfernt, der wässrige Rückstand mit Schwefelwasserstoff behandelt und die Suspension filtriert. Das Filtrat wurde mit Äther ausgezogen, der Extrakt über Natriumsulfat getrocknet und unter Zugabe von noch etwas Äther in den Rundkolber einer Soxhlet-Apparatur gegossen, in dessen Hülse sich der mit etwas Natriumsulfat vermischte Filtrückstand der Schwefelwasserstoff-Fällung befand. Dann wurde 16 Stunden extrahiert, die Ätherlösung mit Natriumsulfat gut getrocknet und eingedampft. Das Produkt wog ca. 700 mg, enthielt ein wenig anorganisches Material und konnte nicht kristallisiert werden. Daher wurde es nach gründlichem Trocknen (durch Eindampfen im Vakuum mit Toluol) in wenig absolutem Benzol gelöst, mit etwas Pentan verdünnt und über eine mit Pentan bereitete Säule von 21 g neutralisiertem Aluminiumoxyd<sup>2)</sup> nach der Durchlaufmethode chromatographiert. Es wurde mit je 70 cm<sup>3</sup> der in der Tabelle S. 15 genannten Lösungsmittel gewaschen und jedes Filtrat für sich eingedampft. Die Fraktionen 7—15 wurden aus Äther-Pentan umkristallisiert und die Krystalle mit Pentan gewaschen. Die Fraktionen 16—21 wurden aus möglichst wenig Methanol umkristallisiert und die Krystalle mit wenig kaltem Methanol gewaschen.

Fraktion 7: Die Krystalle wurden mechanisch getrennt. Die Nadeln (5 mg) wurden aus Äther-Pentan umkristallisiert und schmolzen bei 154°. Zur Analyse wurde bei 100° und 0,02 mm getrocknet.

3,654 mg Subst. gaben 9,807 mg CO<sub>2</sub> und 3,170 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>21</sub> H <sub>36</sub> O <sub>4</sub> (376,52)	Ber. C 73,36	H 9,64%
	Gef. „ 73,24	„ 9,71%

Der Stoff stellt somit das Monoacetat (IV) dar. Die Prismen vom Smp. 185° gaben keine Schmelzpunktserniedrigung mit denjenigen aus Fraktion 8 und wurden mit dieser Fraktion vereinigt.

Die Fraktionen 8—12 wurden vereinigt und aus Äther durch Einengen umkristallisiert. Nach Zugabe von etwas Pentan wurden die grossen Prismen mit Äther-Pentan (1:1)

<sup>1)</sup> *H. E. Stavely*, Am. Soc. **63**, 3127 (1941).

<sup>2)</sup> Aluminiumoxyd wurde mit verdünnter Salpetersäure ausgekocht, abgenutscht, mit Wasser gut gewaschen und noch zweimal mit Methanol unter Rückfluss gekocht. Es wurde abgenutscht, im Vakuum vom Methanol befreit und bei 10 mm und 250° aktiviert.



und Pentan gewaschen. Es wurde so das Anilid (XI) (110 mg) vom Smp. 184—185° erhalten. Zur Analyse wurde bei 100° und 0,01 mm 1 Stunde getrocknet.

3,492 mg Subst. gaben 9,881 mg CO<sub>2</sub> und 2,839 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>20</sub>H<sub>41</sub>O<sub>3</sub>N (451,62) Ber. C 77,12 H 9,15%

Gef. „ 77,22 „ 9,10%

Die spez. Drehung betrug:  $[\alpha]_D^{13} = -62^{\circ} \pm 2^{\circ}$  (c = 1,165 in Aceton)

11,649 mg Subst. zu 0,9996 cm<sup>3</sup>: l = 1 dm:  $\alpha_D^{13} = -0,72^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Fraktions-Nr.	Lösungsmittel	Eindampfdruckstand nach Umkrystallisieren	Smp.
1, 2	Pentan	—	
3	Benzol-Pentan (1 : 3)	—	
4	„ „ (1 : 2)	—	
5	„ „ (1 : 1)	Spur Öl	
6	„ „ (1 : 1)	—	
7	abs. Benzol	{ Lange Nadeln Kleine Prismen	150° 185°
8—11	„ „	Kleine Prismen	184—185°
12	„ „	„ „	182—184°
13	abs. Benzol + 2% Äther	Prismen	162—181°
14	„ „ + 4% „	Spur Kryst., etwas Öl	155—175°
15	„ „ + 8% „	„ „ „ „	160—162°
16	„ „ + 15% „	Prismen, kryst. spontan	165—166°
17—19	„ „ + 30% „	„ „ „	164—166°
20	„ „ + 50% „	„ „ „	163—166°
21	„ „ + 50% „	„ „ „	162—166°
22	abs. Äther	{ Prismen, kryst. beim Anfeuchten mit Methanol	160—166°
23	„ „	Spur Öl	
24	Aceton-Äther (1 : 1)	—	

Nitrosamin (XII). Eine Probe des Anilids (XI) wurde in 1 cm<sup>3</sup> 80-proz. Essigsäure unter gelindem Erwärmen gelöst, die Lösung abgekühlt, zwei Tropfen 2-n. Salzsäure zugegeben und mit einer Natriumnitrit-Lösung vermischt. Das hellgelbe Nitrosamin fiel sofort aus. Nach Zugabe von etwas Wasser wurde die Fällung abgenutscht und aus Methanol umkrystallisiert, wobei sehr lange gelbe Nadeln vom Smp. 192—194° (Zers.) erhalten wurden. Zur Analyse wurde bei 90° und 0,04 mm getrocknet.

3,670 mg Subst. gaben 9,734 mg CO<sub>2</sub> und 2,772 mg H<sub>2</sub>O

4,240 mg Subst. gaben 0,225 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (16°: 719 mm)

C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> (480,63) Ber. C 72,47 H 8,39 N 5,83%

Gef. „ 72,38 „ 8,45 „ 5,93%

Die Fraktionen 16—22 wurden vereinigt und zweimal aus Äther-Pentan umkrystallisiert. Sie gaben das umgelagerte Monoacetat (VIa) (75 mg) in farblosen Prismen vom Smp. 167°.

Zur Analyse wurde bei 185° und 0,02 mm getrocknet.

3,742 mg Subst. gaben 10,050 mg CO<sub>2</sub> und 3,226 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub> (376,52) Ber. C 73,36 H 9,64%

Gef. „ 73,29 „ 9,64%

Die spez. Drehung betrug:  $[\alpha]_D^{14} = -16,5^{\circ} \pm 2^{\circ}$  (c = 1,029 in Aceton).

10,293 mg Subst. zu 0,9996 cm<sup>3</sup>: l = 1 dm:  $\alpha_D^{14} = -0,17^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

35 mg des Acetats (VIa) wurden unter Verwendung von feuchtem Benzol und gewöhnlichem Aluminiumoxyd (1,1 g) auf eine mit Benzol-Pentan (1 : 4) bereitete Säule (1,3 cm hoch, 1 cm Dm.) gebracht und dort belassen. Dann wurde mit 4mal 5 cm<sup>3</sup> Benzol eluiert, wobei das 4. Eluat nur Spuren Krystalle ergab. Die Eindampfrückstände der Fraktionen 1—3 wurden nach geeigneter Kontrolle vereinigt. Sie wogen 33 mg und gaben aus Äther-Pentan schöne Prismen vom Smp. 167°, die keine Schmelzpunktserniedrigung mit dem Ausgangsmaterial zeigten. Auch war die spez. Drehung unverändert:  $[\alpha]_D^{14} = -18^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,134$  in Aceton).

11,337 mg Subst. zu 0,9996 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm:  $\alpha_D^{14} = -0,21^\circ \pm 0,02^\circ$ .

3( $\beta$ ),17a( $\beta$ )-Dioxy-17a-methyl-D-homo-ätiocholan-on-(17) (VI).

10 mg Acetat (VIa) vom Smp. 167° wurden mit 1 cm<sup>3</sup> einer 3-proz. methanolischen Kalilauge  $\frac{1}{4}$  Stunde unter Rückfluss gekocht. Dann wurde abgekühlt, mit wenig Wasser versetzt und mit Kohlendioxyd auf Resorcingelb (Tropaeolin O) neutralisiert. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum wurde das krystallin ausfallende Produkt abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Es wurde aus möglichst wenig Methanol umkrystallisiert, wobei dünne Prismen erhalten wurden, die bei ca. 130° opak wurden und bei 202—203° schmolzen. Zur Analyse wurde bei 180° Block-Temperatur und 0,015 mm sublimiert; unmittelbar vor der Verbrennung wurde nochmals 12 Stunden bei 100° getrocknet.

3,496 mg Subst. gaben 9,600 mg CO<sub>2</sub> und 3,163 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> (334,48)	Ber. C 75,40	H 10,25%
	Gef. „ 74,94	„ 10,12%

3( $\beta$ ),17a( $\beta$ )-Diacetoxy-17a-methyl-D-homo-ätiocholan-on-(17) (VIII).

25 mg Acetat (VIa) vom Smp. 167° wurden in 1 cm<sup>3</sup> Eisessig durch gelindes Erwärmen gelöst, die Lösung abgekühlt und mit 0,3 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid und 0,03 cm<sup>3</sup> Bortrifluorid-Äther-Komplex versetzt. Das Gemisch wurde 48 Stunden bei 20° stehen gelassen, worauf es im Vakuum zur Trockne gedampft wurde. Dabei wird ein rosaroter Rückstand erhalten, der nach Zugabe von Wasser hellgelb wurde. Er wurde mit Äther ausgezogen, der gelbe Auszug mit Wasser, 2-n. Salzsäure, 2-n. Sodalösung und mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und stark eingeeengt. Nach Zugabe von etwas Pentan wurde nochmals eingeeengt, wobei 15 mg leicht gelb gefärbte Prismen ausfielen, die nach Sintern bei 202° schmolzen. Das ganze Produkt wurde über eine mit Pentan bereitete Säule von 0,75 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Mit Benzol-Pentan (1 : 1) (3mal 5 cm<sup>3</sup>) und Benzol (3mal 5 cm<sup>3</sup>) wurde die Hauptmenge eluiert. Die Eindampfrückstände wurden aus Petroläther (Sdp. 50—60°) umkrystallisiert und die Krystalle mit Pentan gewaschen. Nach entsprechender Kontrolle wurden die Fraktionen vereinigt und nochmals aus Äther-Pentan umkrystallisiert. Es schieden sich farblose Prismen vom Smp. 202—204° aus, die eine spez. Drehung von  $[\alpha]_D^{13} = +8 \pm 2^\circ$  ( $c = 1,036$  in Aceton) aufwiesen.

10,366 mg Subst. zu 0,9996 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm:  $\alpha_D^{13} = +0,08^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde bei 180° Block-Temperatur und 0,02 mm sublimiert.

3,741 mg Subst. gaben 9,800 mg CO<sub>2</sub> und 3,106 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>25</sub> H <sub>38</sub> O <sub>5</sub> (418,55)	Ber. C 71,73	H 9,15%
	Gef. „ 71,50	„ 9,29%

Die Prismen vom Smp. 202° gaben weder eine Schmelzpunktserniedrigung mit den nach dem *Nieuwland*'schen Verfahren erhaltenen Krystallen vom Smp. 202° (siehe unten) noch mit der ebenso erhaltenen Krystallform vom Smp. 220°.

Bei der Verseifung gab das Diacetat (VIII) das Dioxyketon (VI) zurück.

3( $\beta$ ),17( $\alpha$ )-Diacetoxy-pregnan-on-(20) (V) und 3( $\beta$ ),17a( $\beta$ )-Diacetoxy-17a-methyl-D-homo-ätiocolan-on-(17) (VIII) aus (IIIa) nach *Nieuwland*<sup>1)</sup>.

970 mg 3( $\beta$ )-Acetoxy-17( $\alpha$ )-oxy-pregnin-(20) (IIIa) und 500 mg trockenes gelbes Quecksilber(II)-oxyd wurden mit 20 cm<sup>3</sup> reinstem Eisessig und 2 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid übergossen und durch Umschwenken möglichst in Lösung gebracht. Dann wurden 0,3 cm<sup>3</sup> Bortrifluorid-Äther-Komplex<sup>2)</sup> zugefügt, wobei unter leichter Selbsterwärmung vollständige Lösung eintrat. Die Mischung wurde 16 Stunden bei 20° stehen gelassen, wobei sie sich hellbraun färbte. Sie wurde hierauf im Vakuum bei 40° zur Trockne gebracht, der Rückstand in Äther aufgenommen, zweimal mit Wasser, zweimal mit n. Schwefelsäure unter Eiszusatz, zweimal mit n. Kalilauge unter Eiszusatz und schliesslich dreimal mit Wasser gewaschen. Beim Auswaschen mit Säure entstand eine weisse Fällung von Quecksilbersalz, die zu Emulsionen führte. Die gereinigte, leicht gelbe Ätherlösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Da das Reaktionsprodukt (1,14 g) bei längerem Stehen nicht kristallisierte, wurde es in wenig Benzol gelöst, die Lösung mit etwas Pentan verdünnt und über eine mit Pentan bereitete Säule von 35 g Aluminiumoxyd filtriert. Es wurde mit je 75 cm<sup>3</sup> der in der Tabelle genannten Lösungsmittel nachgewaschen und jedes Filtrat für sich eingedampft. Die Fraktionen 4—25 wurden aus Pentan umkristallisiert und die Krystalle mit kaltem Pentan gewaschen. Die Fraktionen 26—34 wurden aus Äther umkristallisiert und mit Äther-Pentan und Pentan gewaschen.

Fraktions-Nr.	Lösungsmittel	Eindampfrückstand	Smp.
1—3	Pentan	—	
4	Benzol-Pentan (1 : 1)	Öl + Spur Nadeln	
5—7	„ „ „	Verfilzte Nadeln	150—164°
8—10	„ „ „	„ „	155—165°
11—17	„ „ „	„ „	165—170°
18—23	„ „ „	„ „	162—169°
24	„ „ „	„ „	160—168°
25	abs. Benzol	„ „	160—168°
26—27	„ „	Krystalle	bis 190°
28	„ „	flache Plättchen	220—222°
29—32	„ „	Prismen	196—202°
33	Benzol-Äther (1 : 1)	„	190—200°
34	abs. Äther	„	190—200°
35	„ „	—	
36	Aceton-Äther (1 : 1)	wenig braunes Harz	

Die Fraktionen 5—12 und 14—25 wurden zusammen in Äther gelöst, die Lösung stark eingengt und mit Pentan versetzt. Es wurden 550 mg Nadeln vom Smp. 160—170° erhalten, die nach nochmaligem Umkristallisieren 485 mg des Diacetats (V) vom Smp. 166—170° lieferten. Die Fraktion 13 zeigte einen Schmelzpunkt von 169—170° und wurde für sich behandelt. Nach Umkristallisieren aus Äther-Pentan schmolzen die Nadeln bei 170—171°. Zur Analyse wurde bei 160° Block-Temperatur und 0,01 mm sublimiert, worauf die Krystalle einen unveränderten Schmelzpunkt zeigten.

3,802 mg Subst. gaben 10,036 mg CO<sub>2</sub> und 3,215 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub> (418,55) Ber. C 71,73 H 9,15%

Gef. „ 72,03 „ 9,45%

<sup>1)</sup> G. F. H. Vaughan, H. D. Hinton, J. A. Nieuwland, Am. Soc. 55, 2858 (1933);  
G. F. H. Vaughan, D. R. Allan, T. H. Vaughn, J. A. Nieuwland, Am. Soc. 56, 1130 (1934);  
L. Rusznay, H. F. Mark, Nature 142, 399 (1938).

<sup>2)</sup> Zur Darstellung siehe Am. Soc. 55, 2857 (1933).

Die Fraktionen 26 und 27 enthielten neben etwas Diacetat (V) einen schwerer löslichen Stoff, der fast rein in Fraktion 28 enthalten war. Fraktion 28 wurde für sich aus Äther umkrystallisiert und gab 7 mg Plättchen vom Smp. 220—222°, die eine der zwei Krystall-Formen des Diacetats (VIII) darstellen. Zur Analyse wurde 1 Stunde bei 85° und 0,02 mm getrocknet.

3,744 mg Subst. gaben 9,835 mg CO<sub>2</sub> und 3,050 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub> (418,55) Ber. C 71,73 H 9,15%  
Gef. „ 71,73 „ 9,12%

Die Plättchen vom Smp. 220° liessen sich beim Impfen ihrer Lösung in Äther-Pentan in die tiefschmelzende Form vom Smp. 202—204° überführen.

Die Fraktionen 29—34 wurden vereinigt und aus Äther umkrystallisiert. Es wurden Prismen vom Smp. 202° (55 mg) erhalten, die auch das Diacetat (VIII) darstellen. Sie liessen sich beim Impfen ihrer Ätherlösung in die Krystallform vom Smp. 220° verwandeln.

Zur Analyse wurde bei 85° und 0,02 mm 1 Stunde getrocknet.

3,701 mg Subst. gaben 9,728 mg CO<sub>2</sub> und 3,071 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub> (418,55) Ber. C 71,73 H 9,15%  
Gef. „ 71,73 „ 9,29%

Die spez. Drehung betrug:  $[\alpha]_D^{17} = +8^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,035 in Aceton).

10,345 mg Subst. zu 0,9996 cm<sup>3</sup>: l = 1 dm:  $\alpha_D^{17} = +0,08^\circ \pm 0,02^\circ$ .

3(β), 17a(α)-Dioxy-17a-methyl-D-homo-ätiocholan-on-(17) (VII).

485 mg Diacetat (V) vom Smp. 164—168° wurden mit der Lösung von 750 mg Kaliumhydroxyd in wenig Wasser und 20 cm<sup>3</sup> Methanol eine halbe Stunde unter Rückfluss gekocht. Dann wurde mit etwas Wasser versetzt und mit Kohlendioxyd auf Resorcingelb (Tropaeolin 0) neutralisiert. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum wurde das krystallin ausfallende Produkt abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Es wog 375 mg und schmolz bei 212°. Eine Probe (15 mg) wurde aus Methanol durch Einengen umkrystallisiert und mit Äther-Pentan (1:1) gewaschen. Es wurden langgestreckte, dünne, glänzende Prismen erhalten, die bei ca. 80° opak wurden und bei 212° schmolzen.

Zur Analyse wurde diese Probe bei 185° Blocktemperatur und 0,01 mm sublimiert und in einem im Hochvakuum zugeschmolzenen Röhrchen eingesandt.

3,770 mg Subst. gaben 10,406 mg CO<sub>2</sub> und 3,439 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub> (334,48) Ber. C 75,40 H 10,25%  
Gef. „ 75,33 „ 10,21%

3(β)-Acetoxy-17a(α)-oxy-17a-methyl-D-homo-ätiocholan-on-(17) (VIIa).

360 mg Dioxy-ke-ton vom Smp. 210° wurden in 1,25 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst, mit 1 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid versetzt und 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Produkt zweimal aus Äther-Pentan umkrystallisiert. Das Acetat (VIIa) wurde in langen Prismen (346 mg) vom Smp. 180—183° erhalten.

Die spez. Drehung betrug:  $[\alpha]_D^{17} = -17^\circ \pm 2^\circ$  (c = 0,927 in Aceton).

9,267 mg Subst. zu 0,9996 cm<sup>3</sup>: l = 1 dm:  $\alpha_D^{17} = -0,16^\circ \pm 0,02^\circ$ .

Zur Analyse wurde bei 170° Blocktemperatur und 0,01 mm sublimiert.

3,752 mg Subst. gaben 10,071 mg CO<sub>2</sub> und 3,227 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub> (376,52) Ber. C 73,36 H 9,64%  
Gef. „ 73,25 „ 9,62%

3(β), 17a(α)-Diacetoxy-17a-methyl-D-homo-ätiocholan-on-(17) (IX).

30 mg Acetat (VIIa) vom Smp. 180—183° wurden in 2 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, die Lösung abgekühlt, mit 0,25 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid und 0,05 cm<sup>3</sup> Bortrifluorid-Äther-Komplex versetzt und 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Beim Eindampfen im Vakuum bei 30° entstand eine rosarote Färbung, die nach Zugabe von Wasser nach Hellgelb umschlug.

Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Produkt zweimal aus Äther-Pentan umkrystallisiert, wobei 10 mg farblose Prismen vom Smp. 219—221° erhalten wurden. Zur weiteren Reinigung wurden die Prismen in wenig Benzol gelöst und über eine mit Pentan bereitete Säule von 0,5 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Mit Benzol-Pentan (1:2) (5mal 4 cm<sup>3</sup>) wurde die Hauptmenge eluiert. Das Diacetat (IX) wurde aus Äther-Pentan umkrystallisiert, wobei schöne Prismen vom Smp. 222° erhalten wurden. Diese mit dem Diacetat (VIII) vom Smp. 220° vermischt gaben eine Schmelzpunktserniedrigung von rund 40°. Zur Analyse wurde bei 180—190° Blocktemperatur und 0,01 mm sublimiert (a) bzw. bei 90° und 0,01 mm eine halbe Stunde getrocknet (b).

3,790 mg Subst. gaben	9,879 mg CO <sub>2</sub> und	3,106 mg H <sub>2</sub> O (a)
2,766 mg Subst. gaben	7,268 mg CO <sub>2</sub> und	2,282 mg H <sub>2</sub> O (b)
C <sub>25</sub> H <sub>38</sub> O <sub>5</sub> (418,55)	Ber. C 71,73	H 9,15%
	Gef. „ 71,13	„ 9,17% (a)
	Gef. „ 71,71	„ 9,23% (b)

Die gelblichen Mutterlaugen (20 mg) wurden ähnlich chromatographisch gereinigt und gaben noch eine weitere Menge desselben Diacetats.

Bei der Verseifung gab das Diacetat das Dioxy-keton (VII) zurück.

3(β)-Acetoxy-17a-methyl-D-homo-ätiocolan-on-(17) (XVIa) aus (VIIa).

200 mg Monoacetat (VIIa) vom Smp. 180—183° wurden in 10 cm<sup>3</sup> siedendem Benzol gelöst. Zur warmen Lösung fügte man 500 mg Phosphortribromid hinzu, gelöst in 2 cm<sup>3</sup> Benzol, und liess das Reaktionsgemisch nach kurzem Aufkochen über Nacht bei 20° stehen. Dann verdampfte man die Hälfte des Lösungsmittels im Vakuum, zerstörte den Überschuss an Phosphortribromid durch Zusatz von 0,5 cm<sup>3</sup> Methanol unter Eiskühlung und engte schliesslich im Vakuum fast bis zur Trockne ein. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen, neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Beim Anfeuchten mit Methanol wurden Krystalle erhalten. Sie waren leicht löslich in kaltem Methanol, weshalb das Bromid nicht isoliert wurde. Das Produkt, gelöst in 4 cm<sup>3</sup> Eisessig, wurde eine halbe Stunde mit 500 mg reinem Zinkstaub auf dem Wasserbad erwärmt. Dann wurde abgekühlt, vom Zinkstaub abfiltriert, im Vakuum auf ein kleines Volumen eingengt und nach Zusatz von etwas Wasser mit Äther ausgezogen. Die mit 2-n. Sodalösung und Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung hinterliess nach dem Abdampfen einen krystallisierten Rückstand. Er wurde in Äther-Pentan (1:1) gelöst, stark eingengt und nach Zugabe von Pentan nochmals eingengt. Die beim Stehen ausgeschiedenen Krystalle wurden mit kaltem Pentan (−20°) gewaschen. Es wurden zu Büscheln vereinigte Nadeln (83 mg) erhalten, die bei 110—112° schmolzen. Zur Analyse wurde bei 160° Blocktemperatur und 0,02 mm destilliert.

3,829 mg Subst. gaben	10,735 mg CO <sub>2</sub> und	3,464 mg H <sub>2</sub> O
C <sub>23</sub> H <sub>36</sub> O <sub>3</sub> (360,52)	Ber. C 76,62	H 10,07%
	Gef. „ 76,51	„ 10,12%

Die spez. Drehung betrug:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -33^{\circ} \pm 3^{\circ}$  (c = 1,092 in Aceton).

10,909 mg Subst. zu 0,9996 cm<sup>3</sup>: l = 1 dm:  $\alpha_{\text{D}}^{20} = -0,36^{\circ} \pm 0,03^{\circ}$ .

Die Mutterlaugen gaben noch 49 mg des Acetats vom Smp. 100—110°.

3(β)-Oxy-17a-methyl-D-homo-ätiocolan-on-(17) (XVI).

76 mg Acetat (XVIa) vom Smp. 110—112° wurden in 0,5 cm<sup>3</sup> Methanol mit einer Lösung von 35 mg Kaliumhydroxyd (= 3 Mol) in 1 cm<sup>3</sup> Methanol versetzt und eine Viertelstunde unter Rückfluss gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden Krystalle (64 mg) erhalten, die aus möglichst wenig Methanol umkrystallisiert, abgenutscht und mit Äther-Pentan und mit Pentan gewaschen wurden. Es wurden glänzende Prismen (55 mg) erhalten, die an der Luft opak wurden und bei 214—218° schmolzen. Zur Analyse wurde

eine Probe bei 160° Blocktemperatur und 0,005 mm sublimiert und in einem im Hochvakuum zugeschmolzenen Rohr eingeschickt.

3,052 mg Subst. gaben 8,857 mg CO<sub>2</sub> und 2,941 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub> (318,48) Ber. C 79,19 H 10,76%  
Gef. „ 79,20 „ 10,78%

49 mg des Acetats vom Smp. 100—110° gaben bei der Verseifung 40 mg rohes Oxyketon, aus dem sich 26 mg des reinen Oxy-ketons vom Smp. 214—218° gewinnen liessen.

17a-Methyl-D-homo-ätiocholan-dion-(3,17) (XVII).

73 mg Oxy-keton (XVI) vom Smp. 214—218° wurden in 1,15 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, mit 1,15 cm<sup>3</sup> einer 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung (= 23 mg CrO<sub>3</sub>) versetzt und 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum bei 30° fast zur Trockne gebracht, mit wenig Wasser versetzt und mit Äther ausgezogen. Die wässrige Lösung enthielt noch unverbrauchtes Chromtrioxyd. Die Ätherlösung wurde mit wässriger Schwefelsäure, 2-n. Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Umkrystallisieren aus Äther-Pentan wurden 50,5 mg schöne grosse Prismen erhalten, die bei 132° schmolzen. Die Schmelze erstarrte zu sehr langen dünnen Nadeln, die bei 146—148° schmolzen.

Zur Analyse wurde bei 160° Blocktemperatur und 0,01 mm destilliert. Das so erhaltene kristalline Produkt schmolz ohne vorherige Umwandlung bei 146—148°.

3,777 mg Subst. gaben 11,016 mg CO<sub>2</sub> und 3,493 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub> (316,46) Ber. C 79,70 H 10,35%  
Gef. „ 79,60 „ 10,35%

Die spez. Drehung betrug:  $[\alpha]_D^{20} = -36,5^{\circ} \pm 2^{\circ}$  (c = 1,015 in Aceton).

10,142 mg Subst. zu 0,9996 cm<sup>3</sup>: l = 1 dm:  $\alpha_D^{20} = -0,37^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$ .

Die Mutterlauge gaben noch 14 mg des Diketons vom Smp. 129—131°.

17a-Methyl-D-homo-ätiocholan (XVIII).

57 mg reines Diketone (XVII), 0,3 cm<sup>3</sup> Hydrazinhydrat und die Lösung von 60 mg Natrium in 2,5 cm<sup>3</sup> absolutem Äthanol wurden im Bombenrohr 8 Stunden auf 175° erhitzt. Nach dem Abkühlen war das Rohr mit langen Nadeln gefüllt. Das Reaktionsprodukt wurde in Pentan aufgenommen, mit 2-n. Salzsäure und mit Wasser gewaschen, die Pentanlösung zweimal mit konz. Schwefelsäure, dann mit 2-n. Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es wurden Krystalle (48,5 mg) vom Smp. 85° erhalten. Der Kohlenwasserstoff wurde bei 60° Badtemperatur und 0,02 mm sublimiert und aus Methanol umkrystallisiert, wobei zentimeterlange Nadeln vom Smp. 86—88° erhalten wurden. Zur Analyse wurde bei 40° und 0,02 mm kurz getrocknet.

3,635 mg Subst. gaben 11,619 mg CO<sub>2</sub> und 4,117 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>21</sub>H<sub>36</sub> (288,50) Ber. C 87,42 H 12,58%  
Gef. „ 87,23 „ 12,67%

Die spez. Drehung betrug:  $[\alpha]_D^{17} = 0^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ,  $[\alpha]_{5461}^{17} = +1,7^{\circ} \pm 2^{\circ}$  (c = 1,157 in Aceton);  $[\alpha]_D^{17} = 0^{\circ} \pm 2,5^{\circ}$ ,  $[\alpha]_{5461}^{17} = +1,7^{\circ} \pm 2,5^{\circ}$  (c = 0,859 in Dioxan).

11,569 mg Subst. zu 0,9996 cm<sup>3</sup>: l = 1 dm:  $\alpha_D^{17} = 0^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$ ,  $\alpha_{5461}^{17} = +0,02^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

8,568 mg Subst. zu 0,9996 cm<sup>3</sup>: l = 1 dm:  $\alpha_D^{17} = 0^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$ ,  $\alpha_{5461}^{17} = +0,02^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3(β)-Oxy-17a-methyl-D-homo-ätiocholan-(17) (XX) aus (VIIa).

100 mg reines Acetat (VIIa), 0,5 cm<sup>3</sup> Hydrazinhydrat und eine Lösung von 100 mg Natrium in 4 cm<sup>3</sup> absolutem Äthanol wurden in einem Bombenrohr 6 Stunden auf 175° erhitzt. Der Rohrinhalt wurde mit etwas Wasser verdünnt und Äthanol im Vakuum so weit wie möglich entfernt. Nach Zugabe von genügend 2-n. Salzsäure (Kongo) wurde das

Produkt mit Äther ausgezogen und wie üblich aufgearbeitet. Durch Krystallisation aus Methanol wurden dünne Prismen erhalten, die sich bei 135° in lange Nadeln verwandelten, die bei 162° schmolzen. Die Krystalle gaben in wenig Chloroform gelöst mit Tetranitromethan eine gelbe Färbung. Im Gemisch mit dem gleich schmelzenden 3(β)-Oxy-17a-methyl-D-homo-androstan-dien-(5,17) (XXV)<sup>1)</sup> gaben sie eine deutliche Schmelzpunkts-erniedrigung. Die Ausbeute betrug 79 mg.

Zur Analyse wurde bei 130° Blocktemperatur und 0,01 mm sublimiert.

3,543 mg Subst. gaben 10,817 mg CO<sub>2</sub> und 3,590 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>21</sub> H <sub>34</sub> O (302,48)	Ber. C 83,38	H 11,33%
	Gef. „ 83,32	„ 11,34%

Die spez. Drehung betrug:  $[\alpha]_D^{14} = +62^{\circ} \pm 2,5^{\circ}$  (c = 0,819 in Aceton).

8.185 mg Subst. zu 0,9996 cm<sup>3</sup>: l = 1 dm:  $\alpha_D^{14} = +0,51^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

### 3(β)-Oxy-17a-methyl-D-homo-ätiocholan (XXI).

Zu einem vorhydrierten Platinkatalysator aus 25 mg Platin(IV)-oxyd in 1 cm<sup>3</sup> Eisessig fügte man eine Lösung von 75 mg des ungesättigten Alkohols (XX) und hydrierte bei 20°. In 10 Minuten wurden 5,9 cm<sup>3</sup> Wasserstoff (ber. für 1 Mol: 5,6 cm<sup>3</sup>) aufgenommen, worauf die Reaktion praktisch stillstand. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde die Eisessiglösung im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand im Exsikkator über Kaliumhydroxyd stehen gelassen. Aus Methanol wurden schöne Nadeln vom Smp. 183—184° erhalten.

Die spez. Drehung betrug:  $[\alpha]_D^{14} = 0^{\circ} \pm 3^{\circ}$  (c = 0,633 in Aceton).

6,331 mg Subst. zu 0,9996 cm<sup>3</sup>: l = 1 dm:  $\alpha_D^{14} = 0^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde das von der Drehung regenerierte Material bei 150—160° Blocktemperatur und 0,01 mm sublimiert.

3,376 mg Subst. gaben 10,233 mg CO<sub>2</sub> und 3,634 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>21</sub> H <sub>36</sub> O (304,50)	Ber. C 82,82	H 11,92%
	Gef. „ 82,72	„ 12,05%

### 17a-Methyl-D-homo-ätiocholan-on-(3) (XXII).

65 mg gesättigter Alkohol (XXI) wurden in 1 cm<sup>3</sup> Eisessig durch gelindes Erwärmen gelöst, die Lösung abgekühlt und mit 1,1 cm<sup>3</sup> einer 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung (= 22 mg CrO<sub>3</sub>) versetzt. Nach 16 Stunden bei 20° wurde im Vakuum bei 30° fast zur Trockne gebracht und wie üblich aufgearbeitet. Das Keton krystallisierte sofort, war aber leicht gelblich gefärbt. Es wurde in Benzol-Pentan (1:4) gelöst und durch eine mit Pentan bereitete Säule aus 2 g Aluminiumoxyd filtriert. Mit Benzol-Pentan (1:4) konnten 55 mg farblose Krystalle eluiert werden, die aus Methanol umkrystallisiert wurden. Es wurden schöne Prismen vom Smp. 116—117° erhalten. Zur Bestimmung der spez. Drehung und zur Analyse wurde bei 150° Blocktemperatur und 0,01 mm destilliert.

Die spez. Drehung betrug:  $[\alpha]_D^{12} = +17 \pm 2^{\circ}$  (c = 1,017 in Aceton).

10,171 mg Subst. zu 0,9996 cm<sup>3</sup>: l = 1 dm:  $\alpha_D^{12} = +0,17^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,414 mg Subst. gaben 10,348 mg CO<sub>2</sub> und 3,361 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>21</sub> H <sub>34</sub> O (302,48)	Ber. C 83,38	H 11,33%
	Gef. „ 82,72	„ 11,02%

Eine zweite Probe vom Smp. 116° gab bei der Verbrennung ein ähnliches Resultat:

3,798 mg Subst. gaben 11,520 mg CO<sub>2</sub> und 3,791 mg H<sub>2</sub>O

	Gef. C 82,78	H 11,17%
--	--------------	----------

<sup>1)</sup> L. Ruzicka, H. F. Meldahl, *Helv.* **23**, 513 (1940).

17a-Methyl-D-homo-ätiocolen-4-on-(3)<sup>1)</sup> (XXIII) und 17a-Methyl-D-homo-androstan-on-(3) (XXIV) aus (XXII).

40 mg reines Keton (XXII) vom Smp. 116—117° wurden in 1 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 21 mg Brom in Eisessig (= 1 Mol) versetzt. Nach einer kurzen Induktionsperiode verschwand die gelbe Farbe, und ein krystallisiertes Bromid fiel aus. Es wurde abgenutscht, mit Äther-Pentan und Pentan gewaschen und zeigte einen Schmelzpunkt von 185°.

Das krystallisierte Bromid wurde mit 2 cm<sup>3</sup> reinstem Pyridin 6 Stunden unter Rückfluss gekocht. Dann wurde im Vakuum eingedampft, in Äther aufgenommen, mit 2-n. Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (34 mg) stellte ein braunes Öl dar, das in Benzol-Pentan (1:4) gelöst und durch eine mit Pentan bereitete Säule aus 1,2 g Aluminiumoxyd filtriert wurde. Nur mit Benzol-Pentan (1:1) wurden krystallisierbare Eluate erhalten. Aus Pentan gaben diese Fraktionen spontan schöne Prismen vom Smp. 132°. Die Krystalle wurden vereinigt und aus Äther-Pentan unter wiederholtem Eindampfen und Zugabe von Pentan umkrystallisiert. Es wurden schöne farblose Prismen (10 mg) vom Smp. 132—134° erhalten. Die Krystallisation aus der Schmelze erfolgte rasch bei geringer Abkühlung. Wegen Materialmangel wurde das neue Keton (XXIII) nicht analysiert, sondern gleich zur nächsten Reaktionsstufe verwendet.

20 mg Platin(IV)-oxyd wurden in 0,5 cm<sup>3</sup> Eisessig vorhydriert, dann wurden 16 mg Keton (XXIII) (10 mg reine Krystalle zusammen mit 6 mg aus ihren Mutterlaugen) in 0,5 cm<sup>3</sup> Eisessig zugegeben und in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Die Wasserstoffaufnahme betrug nach 25 Minuten 2,4 cm<sup>3</sup> und nach 1 Stunde 2,5 cm<sup>3</sup> (ber. für 2 Mol H<sub>2</sub>: 2,4 cm<sup>3</sup>). Es wurde filtriert, mit etwas Äther ausgespült und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 0,3 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, mit 0,3 cm<sup>3</sup> einer 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung (= 6 mg CrO<sub>3</sub>) versetzt und 16 Stunden stehen gelassen. Nach üblicher Aufarbeitung (Chromsäure nicht vollständig verbraucht) wurde das Neutralprodukt über eine mit Pentan bereitete Säule von 0,5 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Mit Benzol-Pentan (1:5) und (1:4) wurden Eluate erhalten, die die zwei Ketone (XXII) und (XXIV) enthielten. Die Eindampfrückstände wurden aus wenig Methanol umkrystallisiert, wobei gut ausgebildete Prismen und kleine Nadeln zu beobachten waren. Die Krystalle wurden mechanisch getrennt und für sich umkrystallisiert, die Prismen aus Methanol und die Nadeln aus Hexan. Es wurden Prismen vom Smp. 115—116° erhalten (Mischprobe mit dem Keton (XXII) ebenso) und Nadeln vom Smp. 180°, die mit 17a-Methyl-D-homo-androstan-on-(3) (XXIV)<sup>2)</sup> keine Schmelzpunktserniedrigung zeigten.

Das erste Pentan-Eluat enthielt kleine Mengen von Kohlenwasserstoffen. Aus Methanol umkrystallisiert wurde eine kleine Menge von 17a-Methyl-D-homo-ätiocolan (XVIII) vom Smp. 70—75° isoliert. Die späteren Eluate gaben nur Spuren Öl.

17a-Methyl-D-homo-ätiocolan-on-(3) (XXII) und 17a-Methyl-D-homo-androstan-on-(3) (XXIV) aus 17a-Methyl-D-homo-androstadien-4,17-on-(3) (XXVI).

Zu einem vorhydrierten Platinkatalysator aus 90 mg Platin(IV)-oxyd in 1 cm<sup>3</sup> Eisessig fügte man 90 mg 17a-Methyl-D-homo-androstadien-4,17-on-(3) (XXVI)<sup>2)</sup> vom Smp. 156—158° in 1 cm<sup>3</sup> Eisessig und schüttelte in Wasserstoffatmosphäre bei 20°. In 20 Minuten wurden 22 cm<sup>3</sup> Wasserstoff (ber. für 3 Mol H<sub>2</sub>: 20,3 cm<sup>3</sup>) aufgenommen, worauf die Hydrierung unterbrochen wurde. Nach dem Filtrieren wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand in 2 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, mit 2 cm<sup>3</sup> 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung versetzt und 16 Stunden stehen gelassen. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 13 mg Säure (roher Smp. ca. 220°) und 74 mg Neutralprodukt erhalten. Letzteres

<sup>1)</sup> Auch als 17a-Methyl-D-homo-androsten-4-on-(3) zu bezeichnen.

<sup>2)</sup> Ich danke Herrn Prof. Dr. L. Ruzicka bestens für die Überlassung von Proben der Substanzen (XXIV) und (XXVI).



gab nach Umkrystallisieren aus Äther-Pentan eine kleine Menge Nadeln vom Smp. 179 bis 180° nach Umwandlung in noch dünnere Nadeln bei 150°, die sich als das Keton (XXIV) erwiesen. Die Mutterlauge wurde über 2,3 g Aluminiumoxyd in Pentan laut folgender Tabelle chromatographiert.

Frak- tions-Nr.	Lösungsmittel jedesmal 7 cm <sup>3</sup>	Gewicht mg	Rückstand	Smp.
1,2	Pentan	14	Kryst. beim Stehen	<50°
3,4	„		—	
5	Benzol-Pentan (1 : 5)	16	Kryst. spontan	70—100°
6	„ „ „	13	„ „	100—125°
7	„ „ (1 : 4)	8	„ „	178—180°
8	„ „ (1 : 3)	4	„ „	180—182°
9	„ „ (1 : 1)	2	„ „	ca. 180°
10	abs. Benzol		Öl	
11	Benzol-Äther (1 : 1)		etwas Öl	

Fraktion 5 wurde in wenig Methanol gelöst und die Lösung mit dem Keton (XXII) geimpft, worauf schöne rechteckige Prismen (6 mg) erhalten wurden. Sie schmolzen bei 112—114° und erstarrten bei geringer Abkühlung sofort zu Prismen, die nunmehr bei 115° schmolzen. Sie gaben keine Schmelzpunktserniedrigung mit einer authentischen Probe des Ketons (XXII). Ähnlich behandelt gaben die Mutterlaugen noch eine kleine Menge Prismen vom Smp. 110—112°.

Fraktion 6 enthielt ihrem Schmelzpunkt nach beide Ketone (XXII) und (XXIV), gab aber aus Methanol trotz Animpfen mit dem Keton (XXII) Nadeln vom Smp. 180 bis 182°, die mit dem Keton (XXIV) keine Schmelzpunktserniedrigung zeigten. Das tief-schmelzende Keton (XXII) konnte aus dieser Fraktion in reinem Zustand nicht isoliert werden. Die Fraktionen 7—9 bestanden ebenfalls aus dem Keton (XXIV).

Die Fraktionen 1 und 2 stellten vermutlich ein Gemisch von 17a-Methyl-D-homo-ätiocolan und 17a-Methyl-D-homo-androstan dar, das nicht getrennt werden konnte.

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule Zürich (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität, Basel.

### 3. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe.

66. Mitteilung<sup>1)</sup>.

#### Umsetzungen des Androstanol-(3 $\beta$ )-ons-(17) mit Propargylalkohol und weitere Umformungen des entstehenden Acetylderivates

von V. Wenner und T. Reichstein.

(26. XI. 43.)

Androstanol-(3 $\beta$ )-on-(17) (IV) lässt sich unter geeigneten Bedingungen leicht mit Acetylen umsetzen<sup>2)3)</sup> (Nef'sche Reaktion). Wir prüften nunmehr, ob statt Acetylen auch Propargylalkohol mit dem Keton (IV) kondensiert werden kann, und fanden, dass sich bei Anwendung von etwas mehr als zwei Mol Kalium-tert. amylat und unter leichtem Wärmen die Reaktion durchführen lässt. Man erhält das Allo-homo-( $\omega$ )-pregnin-(20)-triol-(3 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 22) (VI)<sup>4)</sup> in einer Ausbeute von etwa 38% der Theorie, wenn man den zurückgewonnenen Anteil an (IV) berücksichtigt. Die Acetylierung von (VI) mit Essigsäure-anhydrid und Pyridin bei Zimmertemperatur liefert das Diacetat (VII).

Zur Sicherstellung der Konfiguration in 17-Stellung wurde eine Probe des Diacetats (VII) mit Ozon abgebaut. Neben reichlichen Mengen an Neutralstoffen entstand dabei eine Säure, die nach alkalischer Verseifung mit Diazomethan methyliert wurde. Der entstehende Methylester schmolz bei 212° und erwies sich nach Mischprobe als identisch mit 3 $\beta$ , 17 $\alpha$ -Dioxy-ätio-allo-cholansäure-methylester (XXI)<sup>5)</sup>.

Um zu Stoffen zu gelangen, die zu weiteren interessanten Umformungen geeignet sind, unterzogen wir das Triol (VI) sowie sein Diacetat (VII) einer partiellen Hydrierung mit Palladium in Alkohol, da dieser Katalysator für die partielle Hydrierung der Acetylen-Bindung besonders geeignet ist und auch bei Äthynyl-androstan-Derivaten<sup>6)</sup> weitgehend einheitliche Produkte liefert. Die Hydrierung von (VI) verlief sehr rasch und musste nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff abgebrochen werden, da kein selbständiger Stillstand beobachtet wurde. Das Reaktionsprodukt war ein Gemisch, aus dem sich eine kleine Spitzenfraktion vom Smp. 222° herauskrystallisieren liess, die das einfach ungesättigte Triol (VIII) darstellt. Sie gab beim Acetylieren ein bei 114—116° schmelzendes Diacetat (XIa).

<sup>1)</sup> 65. Mitteilung, H. Reich, T. Reichstein, Helv. **26**, 2102 (1943).

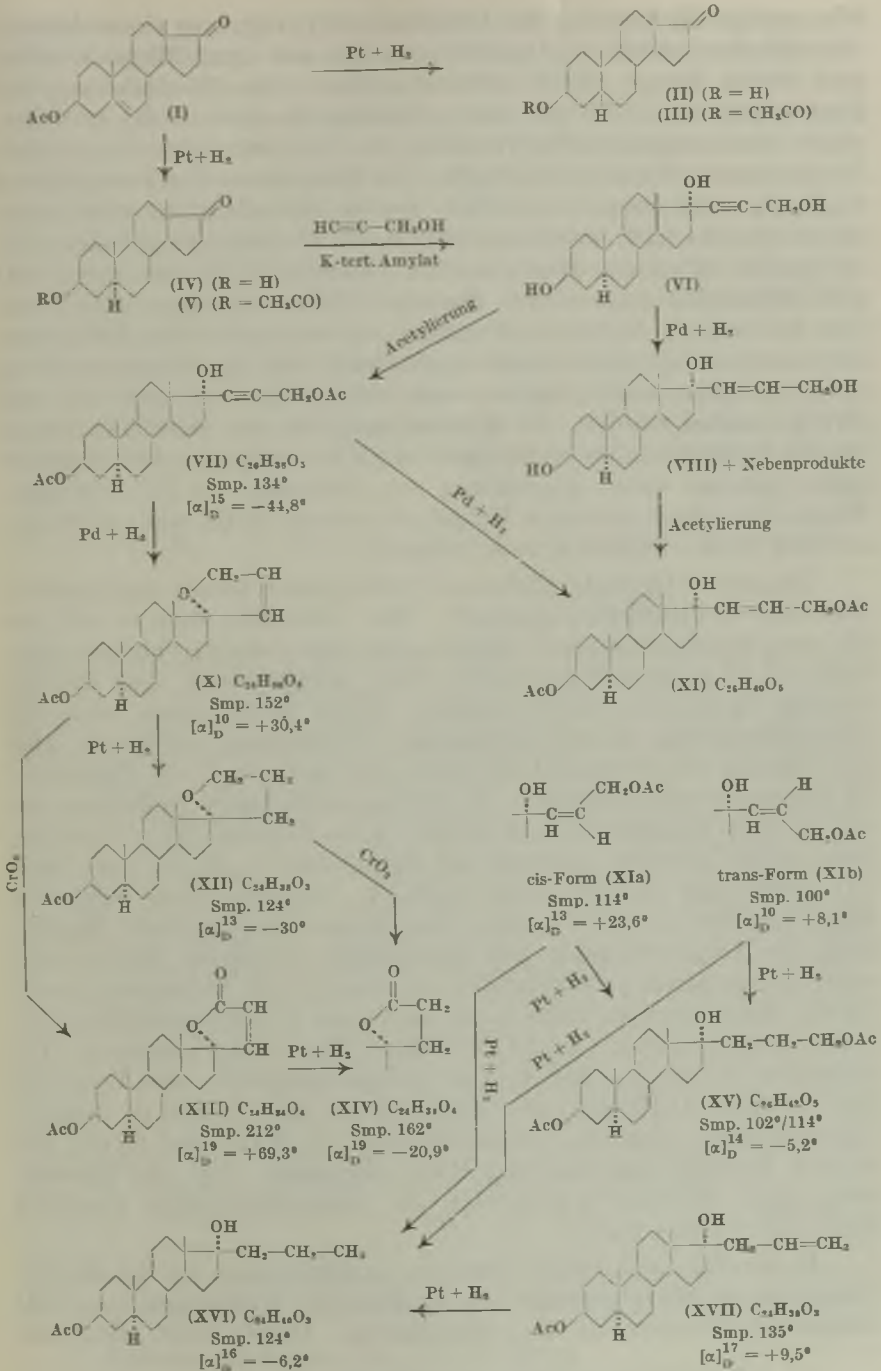
<sup>2)</sup> L. Ruzicka, K. Hofmann, Helv. **20**, 1280 (1937).

<sup>3)</sup> H. E. Stavely, Am. Soc. **61**, 80 (1939).

<sup>4)</sup> Zur Nomenklatur vgl. J. v. Euw, T. Reichstein, Helv. **24**, 401 (1941).

<sup>5)</sup> K. Miescher, A. Wettstein, Helv. **22**, 112 (1939).

<sup>6)</sup> L. Ruzicka, P. Müller, Helv. **22**, 755 (1939); L. Ruzicka, K. Hofmann, H. F. Mel-dahl, Helv. **21**, 597 (1938).



Alle spez. Drehungen in Aceton.

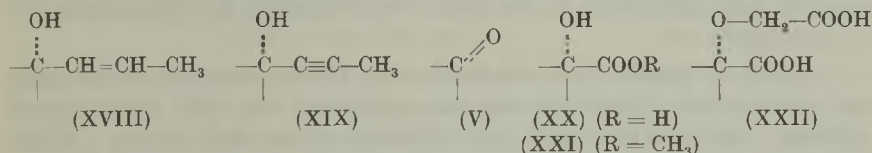
Die analoge Hydrierung des Diacetats (VII) ergab in einem kleinen Vorversuch ebenfalls ein Gemisch, aus dem sich durch Krystallisation eine kleine Menge (XIa) abtrennen liess. Die Wiederholung der Hydrierung von (VII) mit einer grösseren Menge und die anschliessende chromatographische Trennung des Hydrierungsproduktes über Aluminiumoxyd ergab drei Stoffe: Ein Monoacetat der Bruttoformel  $C_{24}H_{36}O_3$  vom Smp. 152—154°, dessen Konstitution, wie weiter unten gezeigt wird, wahrscheinlich einem Dihydro-furanderivat (X) entspricht, ferner das oben genannte Diacetat (XIa) vom Smp. 114° und schliesslich ein weiteres Diacetat (XIb) vom Smp. 100—102°. Für die ziemlich mühsame Trennung war ein mehrfaches Chromatographieren nötig; dabei wurde beobachtet, dass die Menge an (XIa) immer geringer wurde, sodass zum Schluss fast nur noch (X) und (XIb) erhalten wurden. Es ist daher möglich, dass sich (XIa) durch die Wirkung des Aluminiumoxyds in (XIb) umlagert und vielleicht auch teilweise unter Abspaltung von Essigsäure in (X) übergeht. Wegen der relativ geringen Mengen an reinem (XIa) war die Sicherstellung dieses Befundes nicht möglich.

Die zwei Diacetate (XIa) und (XIb) sind isomer und besitzen beide die Bruttoformel  $C_{26}H_{40}O_5$ . Wir vermuten, dass es sich um die zwei cis-trans-isomeren Formen des Allo-homo-( $\omega$ )-pregnen-(20)-triol-(3 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 22)-diacetat-(3,22) (XI), entsprechend den Partialformeln (XIa) und (XIb) handelt. Beide Stoffe geben zwar mit Tetranitromethan keine eindeutige Gelbfärbung, entfärben aber eine Lösung von Brom in Chloroform und lassen sich mit Platinoxid in Eisessig leicht hydrieren. Es werden dabei unter Aufnahme von ca. 1,3 Mol Wasserstoff sowohl aus (XIa) wie aus (XIb) dieselben zwei Stoffe gebildet, nämlich ein Monoacetat  $C_{24}H_{40}O_3$  vom Smp. 124—125° und ein Diacetat  $C_{26}H_{42}O_5$ , welches einen doppelten Smp. von 102° und 114° besitzt. Das Monoacetat, das durch Hydrierung der Doppelbindung und gleichzeitige reduktive Eliminierung einer Acetoxygruppe entstanden ist, besitzt mit Sicherheit Formel (XVI), denn derselbe Stoff wird auch aus 17-Allyl-androstan-diol-(3 $\beta$ , 17 $\alpha$ )-monoacetat-(3) (XVII)<sup>1)</sup> durch Hydrierung gewonnen. Die reduktive Entfernung der Acetoxygruppe entspricht dem Verhalten von anderen Derivaten des Allylalkohols und macht es äusserst wahrscheinlich, dass die Doppelbindung in (XIa) und (XIb) den in den Formeln angedeuteten Platz einnimmt. Für das Diacetat vom Smp. 102°/114° ergibt sich als wahrscheinlichster Ausdruck somit die Formel (XV).

Es wurden noch einige Versuche unternommen, um die Konstitution des als Hauptprodukt bei der partiellen Hydrierung von (VII) erhaltenen Monoacetats (X) aufzuklären. Dieser Stoff gibt, zum

<sup>1)</sup> *J. v. Euw, T. Reichstein, Helv. 24, 405 (1941).*

Unterschiede von (XIa) und (XIb), mit Tetranitromethan eine starke Gelbfärbung. Bei der Hydrierung mit Platin und Wasserstoff nimmt er sehr rasch 1 Mol Wasserstoff auf, worauf die Hydrierung völlig still steht. Das Reduktionsprodukt (XII) schmilzt zwar ebenfalls bei 124°, ist aber von (XVI) verschieden, denn die Mischprobe gibt eine Schmelzpunktserniedrigung von ca. 30°, und auch die spez. Drehungen sind deutlich verschieden. Die Analysenwerte von (XII) passen auch besser auf die Bruttoformel  $C_{24}H_{38}O_3$ , während (XVI) die Formel  $C_{24}H_{40}O_3$  besitzt. Das Hydrierungsergebnis spricht also eindeutig gegen eine Formulierung mit den Seitenketten (XVIII) oder (XIX), die an sich am nächsten liegen würde, wäre aber sehr gut mit der Formel (X) eines Dihydro-furanderivats vereinbar, das sich aus (XI) leicht bilden könnte. Wir vermuteten zunächst, dass ein solcher Stoff bei der Ozonisierung eine Dicarbonsäure (XXII) liefern würde, die gegen weitere Oxydation voraussichtlich relativ

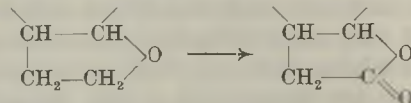


beständig sein sollte, während die Stoffe (XVIII) und (XIX) durch Ozon zu (V) und der Oxysäure (XX) abgebaut würden. Die Nachprüfung ergab, dass bei kurzer Ozonisierung von (X) mit anschließender oxydativer Spaltung mit Chromsäure in Eisessig ein Gemisch von neutralen und sauren Produkten entsteht. Aus den neutralen Produkten liess sich nach Verseifung eine kleine Menge eines Stoffes isolieren, der bei 175—177° schmolz und bei der Mischprobe mit Androstanol-(3β)-on-(17) (IV) keine Schmelzpunktserniedrigung gab. Aus den sauren Anteilen wurde nach alkalischer Verseifung und anschließender Methylierung mit Diazomethan ein Stoff gewonnen, der bei 210° schmolz und bei der Mischprobe mit 3β, 17α-Dioxy-ätiolallocholansäure-methylester (XXI)<sup>1)</sup> vom Smp. 213° keine Schmelzpunktserniedrigung gab. Dieses Resultat ist scheinbar mit Formel (X) kaum vereinbar und spricht stark für die Formeln (XVIII) und (XIX), die aber wiederum durch das Hydrierungsergebnis ausgeschlossen wurden. Die Klärung des Widerspruches brachte die Oxydation mit Chromsäure. Das Monoacetat (X) liefert mit Chromsäure in Eisessig bei Zimmertemperatur in fast quantitativer Ausbeute ein einheitliches Neutralprodukt vom Smp. 212°, das die Zusammensetzung  $C_{24}H_{34}O_4$  besitzt, beim Kochen mit Alkali 2 Mol Lauge verbraucht und dessen alkoholische Lösung im Ultraviolett selektive Absorption mit einem Maximum bei ca. 215 mμ und log ε = 3,92 aufweist<sup>2)</sup>,

<sup>1)</sup> K. Miescher, A. Wettstein, Helv. 22, 112 (1939).

<sup>2)</sup> Wir verdanken die Messung Herrn P. D. Dr. H. Mohler, Zürich.

woraus wir die Berechtigung ableiten, es als  $\alpha, \beta$ -ungesättigtes Lacton (XIII)<sup>1)</sup> zu formulieren. Mit Tetranitromethan gibt dieses Lacton erwartungsgemäss keine Gelbfärbung mehr. Dagegen ist die Doppelbindung leicht hydrierbar. Das dabei entstehende gesättigte Lacton (XIV) vom Smp. 162° lässt sich auch aus (XII) mit Chromsäure erhalten, nur ist die Ausbeute hier klein, da (XII) von Chromsäure viel schwerer angegriffen wird, sodass unter den angewandten Bedingungen die Hauptmenge unverändert bleibt. Die oxydative Überführung eines 2,3-disubstituierten Tetrahydro-furans in ein Lacton ist kürzlich von *Wettstein* und *Miescher*<sup>2)</sup> bei ihren Unter-

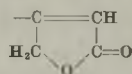


suchungen über Cafestol beobachtet worden. Eine wahrscheinlich ähnliche Reaktionsfolge wurde früher von *Ruzicka* und Mitarbeitern<sup>3)</sup> beschrieben<sup>4)</sup>.

Aus dem Verlauf der Oxydation mit Chromsäure lässt sich auch das unerwartete Ergebnis der Ozonisierung von (X) befriedigend erklären. Es entsteht auch hier offenbar zuerst das Lacton (XIII), das bei der weiteren oxydativen Spaltung der Doppelbindung dann verständlicherweise (V) und (XX) liefert.

Wir prüften anschliessend die Hydroxylierung von (XIa) und (XIb) mit Osmiumtetroxyd nach *Criegee*<sup>5)</sup>. Aus (XIa) wurde dabei ein Gemisch erhalten, aus dem sich in einer Ausbeute von ca. 25% Krystalle vom Smp. 260—266° isolieren liessen. Obwohl die Analysenwerte für C und H etwas zu niedrig waren, dürften sie doch

<sup>1)</sup> Zur Lage und Höhe des Maximums der U.V.-Absorption fünfgliedriger  $\alpha, \beta$ -ungesättigter Lactone vgl.: *W. D. Paist, E. R. Blout, F. C. Uhle, R. C. Elderfield, J. Org. Chem.* **6**, 280 (1941); *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner, G. Balla, Helv.* **25**, 70 (1942); *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner, A. Fürst, Helv.* **25**, 80 (1942); *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner, J. Pataki, Helv.* **25**, 425 (1942); *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner, H. Heusser, Helv.* **25**, 435 (1942). Für den Typus



wurde in Alkohol  $\lambda_{\text{max}} = \text{ca. } 215\text{--}220 \text{ m}\mu$  und  $\log \epsilon = \text{ca. } 4,05\text{--}4,3$  gefunden. An- resp. Abwesenheit von Substituenten in  $\alpha, \beta$  oder  $\gamma$ -Stellung dürften weitere kleine Verschiebungen veranlassen.

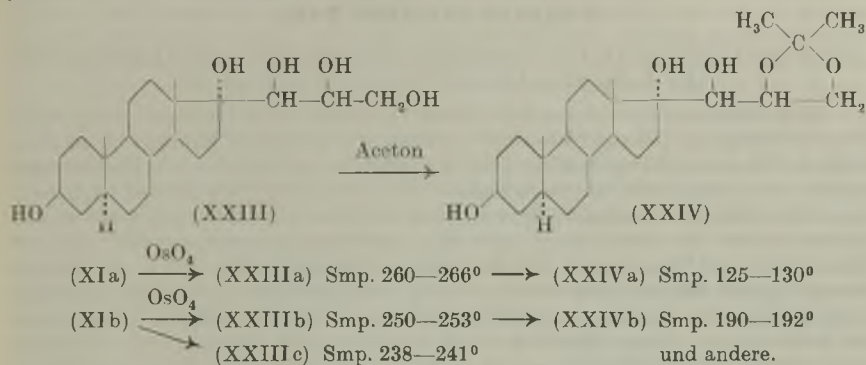
<sup>2)</sup> *A. Wettstein, K. Miescher, Helv.* **25**, 718 (1942). Das Vorliegen eines Tetrahydro-furanringes ist bewiesen von *A. Wettstein, K. Miescher, Helv.* **26**, 788 (1943); *A. Wettstein, F. Hunziker, K. Miescher, Helv.* **26**, 1197 (1943).

<sup>3)</sup> *L. Ruzicka, H. Brünnger, E. L. Gustus, Helv.* **15**, 636 (1932); vgl. *L. Ruzicka, F. Govaert, M. W. Goldberg, A. H. Lamberton, Helv.* **21**, 73 (1937).

<sup>4)</sup> Die Überführung eines stärker substituierten Tetrahydro-furans in ein Lacton mit Hilfe von  $\text{KMnO}_4$  ist von *A. Franke, M.* **17**, 85 (1896) beschrieben; vgl. auch *W. Fossek, M.* **4**, 663 (1883).

<sup>5)</sup> *R. Criegee, A.* **522**, 75 (1936); *Z. angew. Ch.* **51**, 519 (1938).

höchstwahrscheinlich eines der 4 theoretisch möglichen raumisomeren Pentole (XXIII) darstellen. Dieses vielleicht nicht ganz einheitliche Isomere wird als (XXIIIa) bezeichnet. Aus (XIb) wurde in gleicher Weise ein Gemisch erhalten, aus dem sich durch chromatographische Trennung die Krystallisate (XXIIIb) und (XXIIIc)



isolieren liessen, die bei der Analyse ebenfalls etwas zu tiefe CH-Werte gaben, was auf ihren hygroscopischen Eigenschaften beruhen dürfte. Es ist früher in der 17β-Oxy-Reihe<sup>1)2)3)</sup> gezeigt worden, in welcher Weise solche Pentole zur Herstellung von Dioxy-aceton-Derivaten verwendet werden können. Ausgehend von (XXIII) wäre die Herstellung analoger Dioxy-aceton-Derivate der 17α-Oxy-Reihe denkbar. Die Umsetzung von (XXIIIa) mit Aceton gab neben anderen Stoffen ein Krystallisat der vermutlichen Formel (XXIVa) vom Smp. 125—130°, dessen Analysenwerte auf die Formel C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub> passen, und aus (XXIIIb) wurde neben anderen Stoffen ein wahrscheinlich isomeres Krystallisat vom Smp. 190—192° erhalten. Die Stellung des Acetonrestes ist dabei nicht bewiesen. Wegen der schlechten Ausbeuten und der Schwierigkeit der Materialbeschaffung konnten diese Versuche jedoch nicht fortgeführt werden.

Für die Trennung des bei der Hydrierung von Androstanol-(3β)-on-(17)-acetat (I) entstehenden Gemisches<sup>4)</sup> von (III) und (V) wird im experimentellen Teil ein vereinfachter Weg angegeben. Er beruht darauf, dass von den freien Oxy-ketonen (IV) schwerer löslich ist als (II), während bei den Acetaten (III) merklich schwerer löslich ist als (V). Für die Trennung wird daher zweckmässig das bei der Hydrierung erhaltene Gemisch der Acetate zunächst zum Gemisch der freien Oxy-ketone (II) und (IV) verseift, aus dem die Hauptmenge (IV) in reiner Form durch Krystallisation abgetrennt wird. Die verbleibenden Mutterlaugen werden acetyliert, worauf

<sup>1)</sup> J. von Euw, T. Reichstein, Helv. 23, 1114 (1940).

<sup>2)</sup> J. von Euw, T. Reichstein, Helv. 24, 401 (1941).

<sup>3)</sup> H. G. Fuchs, T. Reichstein, Helv. 24, 804 (1941).

<sup>4)</sup> T. Reichstein, A. Lardon, Helv. 24, 955 (1941).

ein grosser Teil reines (III) isoliert werden kann. Durch Wiederholung der Verseifung und Acetylierung unter jedesmaligem Abtrennen der Krystalle lässt sich auch die restliche Mutterlauge fast vollständig in die reinen Komponenten trennen.

### Experimenteller Teil.

Androstanol-(3 $\beta$ )-on-(17) (IV) und Ätiocholanol-(3 $\beta$ )-on-(17)-acetat (III) aus Androsten-(5)-ol-(3 $\beta$ )-on-(17)-acetat (I).

21 g Androsten-(5)-ol-(3 $\beta$ )-on-(17)-acetat (I) wurden in 3 Portionen zu 7 g in je 50 cm<sup>3</sup> Eisessig mit 250 mg Platinoxyd hydriert, wobei derselbe Katalysator unter jeweiligem Zusatz von 100 mg frischem PtO<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O auch für die folgenden zwei Hydrierungen benützt wurde. Es wurde bis zur Aufnahme von etwa 1,3 Mol Wasserstoff geschüttelt, worauf die abfiltrierte Eisessiglösung, wie früher beschrieben<sup>1)</sup>, mit Chromtrioxyd zurückoxydiert wurde. Die Aufarbeitung ergab 21 g Hydrierungsgemisch aus (III) und (V). Dieses wurde zur Verseifung in 500 cm<sup>3</sup> heissem Methanol gelöst und in die siedende Lösung langsam 250 cm<sup>3</sup> einer heissen 10-proz. wässrigen Lösung von Kaliumcarbonat laufen gelassen. Die Mischung wurde 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Hierauf wurde das Methanol im Vakuum abdestilliert und das ausfallende Ketongemisch mit Benzol ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Benzollösung wurde auf dem Wasserbad bis zur beginnenden Krystallisation eingeengt, unter Schütteln mit der dreifachen Menge Äther versetzt und die Krystallabscheidung durch Kühlen und Schütteln möglichst vervollständigt. Die abgenutzten und mit Äther gewaschenen Krystalle wogen 10 g und schmolzen bei 174—177°. Die Mutterlauge gab nach starkem Einengen und Ätherzusatz noch 4 g Krystalle vom Smp. 160—170°. Durch einmaliges Umkrystallisieren wurde aus beiden Portionen 13,4 g reines Androstanol-(3 $\beta$ )-on-(17) (IV) vom Smp. 177—179° erhalten.

Die vereinigten Mutterlauge (5,1 g) wurden zur Acetylierung mit 12 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin und 6 cm<sup>3</sup> Essigsäure-anhydrid 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Hierauf wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, die Lösung mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, stark eingeengt, mit Petroläther versetzt und mit Ätiocholanol-(3 $\beta$ )-on-(17)-acetat (III) angeimpft, worauf die sofort einsetzende Krystallisation durch Kühlung möglichst vervollständigt wurde. Abnutzen und Nachwaschen mit Petroläther gab 1,6 g Krystalle vom Smp. 154—158°. Aus den Mutterlauge liessen sich durch starkes Einengen noch 0,2 g vom Smp. 145—152° gewinnen. Durch Umkrystallisieren der beiden Portionen aus Äther-Petroläther wurden 1,6 g reines (III) vom Smp. 156—158° erhalten.

Die Mutterlauge (4,4 g) wurden wieder wie oben verseift. Nach dreimaligem Verseifen und Acetylieren unter jedesmaligem Abscheiden der Krystalle wurden 14,5 g reines (IV) und total 3,1 g (= 15%) reines (III) erhalten.

### Allo-homo-( $\omega$ )-pregnin-(20)-triol-(3 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 22) (VI).

Zur Bereitung des benötigten Propargylalkohols wurden 180 g Allylbromid in 410 g 1,2,3-Tribrompropan<sup>2)</sup> übergeführt. Dieses gab beim Kochen mit Kaliumacetat in Eisessig nach B. K. Mereschkowsky<sup>3)</sup> in zwei gleichen Ansätzen 190 g Essigsäure-2-bromallyl-ester, der nach L. Henry<sup>4)</sup> in 4 Portionen durch Erhitzen mit 1,1 Mol starker wässriger Kalilauge in Propargylalkohol übergeführt wurde. Die Ausbeute betrug 27 g reines Produkt vom Sdp. 114°.

<sup>1)</sup> T. Reichstein, A. Lardon, Helv. 24, 955 (1941).

<sup>2)</sup> Organic Syntheses, Coll. Vol. I, 507 (New York 1932).

<sup>3)</sup> B. K. Mereschkowsky, A. 431, 238 (1923); vgl. H. Tollens, A. 154, 371 (1870); 156, 168 (1870).

<sup>4)</sup> L. Henry, B. 5, 569 (1872); 6, 729 (1873).



5,5 g Kalium wurden unter Feuchtigkeitsausschluss bei 70° in 70 g trockenem tert. Amylalkohol<sup>1)</sup> gelöst. In die noch warme Lösung wurden 3,2 g trockener Propargylalkohol und hierauf bei 60° 5,7 g Androstanol-(3β)-on-(17), das vorher durch Abdampfen mit absolutem Benzol getrocknet und in 20 cm<sup>3</sup> tert. Amylalkohol gelöst worden war, eingetragen. Nach Durchmischung wurde zuerst 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen und unter Umschütteln anschliessend noch 2 Stunden auf 60—70° erwärmt, wobei intensive Rotfärbung eintrat. (In Vorversuchen wurde beobachtet, dass nur die Ansätze, die diese Rotfärbung zeigten, eine gute Ausbeute lieferten). Hierauf wurde abgekühlt, mit viel Äther in einen Scheidetrichter gespült und mehrmals mit gesättigter Kaliumhydrogencarbonatlösung, dann mit Wasser gewaschen, wobei sich ein Teil der Pregninverbindung (VI) bereits krystallin abschied. Hierauf wurde der Äther abdestilliert und dann unter vermindertem Druck der feuchte Amylalkohol entfernt. Der Rückstand wurde unter Erwärmen mit Chloroform versetzt, worauf 1,1 g Pregninverbindung (VI) als leicht bräunliche Blättchen vom Smp. 249—251° auskrystallisierten. Die eingedampften Mutterlagen wurden in absolutem Benzol gelöst und über eine Säule von 70 g Aluminiumoxyd chromatographisch getrennt. Aus den mit absolutem Benzol eluierten Anteilen liessen sich 2,4 g reines Androstanol-(3β)-on-(17) (IV) gewinnen. Weitere mit Benzol-Chloroform und mit reinem Chloroform gewonnene Eluate gaben braune amorphe Anteile, während aus den mit Chloroform-Methanol (19:1 bis 9:1) erhaltenen Eluaten noch 0,4 g Pregninverbindung resultierten. Total wurden somit 1,5 g (VI) gewonnen, entsprechend 38% der Theorie, wenn man von den angewandten 5,7 g (IV) die zurückgewonnenen 2,4 g abzieht.

Zur Reinigung wurde das Produkt in viel heissem Methanol gelöst, die Lösung auf ein kleines Volumen eingengt und mit Chloroform versetzt. Die ausgeschiedenen farblosen Blättchen wurden abgenutscht, mit Chloroform und Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Sie schmolzen bei 250—251°. Aus Methanol und Aceton krystallisierte die Substanz in derben Nadeln, die sich beim Erhitzen zwischen 240 und 250° in rechteckige Blättchen umwandelten, um dann bei 250—251° unzersetzt zu schmelzen. Die spez. Drehung der bei 80° im Hochvakuum getrockneten Probe betrug:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{12} = -42,0^{\circ} \pm 3^{\circ} \quad (c = 0,761 \text{ in Methanol})$$

$$19,04 \text{ mg Substanz zu } 2,5012 \text{ cm}^3; \quad l = 1 \text{ dm}; \quad \alpha_{\text{D}}^{12} = -0,32^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,822 mg Subst. gaben 10,669 mg CO<sub>2</sub> und 3,412 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub> (346,49) Ber. C 76,23 H 9,90%

Gef. „ 76,18 „ 9,98%

Allo-homo-(ω)-pregnin-(20)-triol-(3β, 17α, 22)-diacetat-(3,22) (VII).

4,4 g Allo-homo-(ω)-pregnin-(20)-triol-(3β, 17α, 22) (VI) wurden in 15 cm<sup>3</sup> heissem Pyridin gelöst, nach dem Erkalten mit 6 cm<sup>3</sup> Essigsäure-anhydrid versetzt und 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Hierauf wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, die Lösung mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 5,5 g und krystallisierte rasch. Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther lieferte meistens kleine Quader vom Smp. 134—135°. Oft wurden auch Nadeln erhalten, die zunächst bei 120-125° schmolzen, worauf die Schmelze sehr langsam wieder krystallisierte, um definitiv bei 134—135° zu schmelzen. Die spez. Drehung einer bei 60° getrockneten Probe betrug:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{15} = -44,8^{\circ} \pm 2^{\circ} \quad (c = 1,251 \text{ in Aceton})$$

$$15,310 \text{ mg Subst. zu } 1,2237 \text{ cm}^3; \quad l = 1 \text{ dm}; \quad \alpha_{\text{D}}^{15} = -0,56^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$$

<sup>1)</sup> Der tert. Amylalkohol wurde durch fraktionierte Destillation getrocknet. Zur Verwendung gelangten die bei 102—106° siedenden Fraktionen. Die Vorläufe können nach Vortrocknen über calc. Kaliumcarbonat erneut zur Fraktionierung verwendet werden.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

3,746 mg Subst. gaben 9,899 mg CO<sub>2</sub> und 2,972 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub> (430,56) Ber. C 72,46 H 8,90%

Gef. „ 72,12 „ 8,88%

Die Substanz gab in wenig Chloroform gelöst mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung.

3β, 17α-Dioxy-ätio-allo-cholansäure-methylester (XXI) aus (VII).

50 mg Allo-homo-(ω)-pregnin-(20)-triol-(3β, 17α, 22)-diacetat-(3,22) (VII) vom Smp. 134—135° wurden in 5 cm<sup>3</sup> reinem Chloroform gelöst und bei -10° während 10 Minuten total etwa 500 cm<sup>3</sup> 4-proz. Ozon durchgeleitet. Hierauf wurde 1 cm<sup>3</sup> Wasser zugegeben, unter kräftigem Schütteln kurze Zeit auf dem Wasserbad erwärmt und hierauf im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 5 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, mit 0,1 g Zinkstaub versetzt und unter Schütteln 15 Minuten auf 50° erwärmt. Nach starkem Einengen im Vakuum wurde mit viel Äther verdünnt, filtriert, das Filtrat mehrmals mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen und anschliessend durch mehrmaliges Ausschütteln mit kleinen Portionen verdünnter Natronlauge in neutrale und saure Anteile zerlegt. Die im Äther verbliebenen 40 mg Neutralteile wurden nicht weiter untersucht. Die alkalischen Auszüge wurden zur Verseifung der Acetylgruppe mit etwas Methanol versetzt und 15 Minuten gekocht. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum wurde mit Salzsäure angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene Ätherlösung hinterliess nach dem Trocknen über Natriumsulfat beim Eindampfen einen Rückstand, der nach dem Trocknen im Vakuum 8 mg wog. Er wurde in wenig Methanol gelöst und mit überschüssiger ätherischer Diazomethanolösung versetzt. Nach 10 Minuten wurde neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (8 mg) lieferte nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Aceton-Äther 5 mg farblose rechteckige Blättchen vom Smp. 212—213°. Authentischer 3β, 17α-Dioxy-ätio-allo-cholansäure-methylester (XXI)<sup>1)</sup>, sowie die Mischprobe schmolzen genau gleich.

Allo-homo-(ω)-pregnen-(20)-triol-(3β, 17α, 22) (VIII) und Diacetat (XIa) vom Smp. 114—116°.

1. Vorversuch (Hydrierung von freiem Triol (VI)).

100 mg Allo-homo-(ω)-pregnin-(20)-triol-(3β, 17α, 22) (VI) vom Smp. 250—251° wurden in 10 cm<sup>3</sup> Feinsprit gelöst und mit 20 mg 2-proz. Palladium-Calciumcarbonat<sup>2)</sup> in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Bereits nach 15 Minuten war die für 1 Mol berechnete Menge von 6,5 cm<sup>3</sup> Gas aufgenommen, worauf die Hydrierung abgebrochen wurde. Die abfiltrierte alkoholische Lösung wurde im Vakuum eingeengt und der Sirup in wenig Aceton aufgenommen. Es trat bald Krystallisation ein. Die abgenutzten und mit Äther gewaschenen Krystalle schmolzen sehr unscharf von 200—240°. Durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus Methanol-Aceton wurde eine kleine Spitzenfraktion von 8 mg farblosen Blättchen vom Smp. 222—224° erhalten. Die spez. Drehung dieses Produktes betrug:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{13} = +16,7^{\circ} \pm 3^{\circ} \quad (c = 0,779 \text{ in Methanol}).$$

7,790 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>;  $l = 1 \text{ dm}$ ;  $\alpha_{\text{D}}^{13} = +0,13^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$ .

Die Acetylierung der Krystalle (VIII) gab das bei 114—116° schmelzende Diacetat (XIa).

Die Mutterlaugen und öligen Produkte von (VIII) wurden ebenfalls mit Pyridin und Essigsäure-anhydrid bei Zimmertemperatur acetyliert und das erhaltene Gemisch (350 mg aus 3 ähnlichen Vorversuchen) chromatographisch nach der Durchlaufmethode

<sup>1)</sup> K. Miescher, A. Wettstein, *Helv.* **22**, 112 (1939).

<sup>2)</sup> Bereitet nach C. Paal, vgl. C. Weygand, „Org.-chem. Experimentierkunst“ S. 154 (Leipzig 1938).

über einer Säule von 10 g Aluminiumoxyd getrennt. Aus den mit absolutem Benzol erhaltenen Eluaten konnten 150 mg des Diacetats (XIa) vom Smp. 114—116° erhalten werden. Andere Fraktionen ergaben ölige Anteile oder sehr unscharf schmelzende Gemische. Das Diacetat (XIa) vom Smp. 114—116° krystallisierte aus Äther-Petroläther in zu Drusen vereinigten, kleinen Nadeln. Sie wurden im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Die spez. Drehung betrug:

$$[\alpha]_D^{13} = +23,6^\circ \pm 1,5^\circ \quad (c = 1,062 \text{ in Aceton})$$

41,56 mg Subst. zu 2,5012 cm<sup>3</sup>;  $l = 1 \text{ dm}$ ;  $\alpha_D^{13} = +0,44^\circ \pm 0,02^\circ$

3,816 mg Subst. gaben 10,080 mg CO<sub>2</sub> und 3,222 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>26</sub> H <sub>40</sub> O <sub>5</sub> (423,58)	Ber. C 72,20	H 9,34%
	Gef. „, 72,09	„, 9,45%

Die Substanz gibt in wenig Chloroform gelöst mit Tetranitromethan keine merkliche Gelbfärbung. Sie entfärbt dagegen rasch eine Lösung von Brom in Chloroform. Auch die weitere Hydrierung (vgl. weiter unten) zeigt, dass sie eine Doppelbindung enthält.

## 2. Vorversuch (Hydrierung von Diacetat (VII)).

550 mg Allo-homo-( $\omega$ )-pregnin-(20)-triol-(3 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 22)-diacetat-(3,22) (VII) vom Smp. 134—135° wurden in 50 cm<sup>3</sup> Feinsprit in Gegenwart von 40 mg 2-proz. Palladium-Calciumcarbonat in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Die für ein Mol berechnete Menge (28 cm<sup>3</sup>) Wasserstoff war nach 2 Stunden aufgenommen, worauf die Hydrierung abgebrochen wurde. Nach der Filtration wurde die alkoholische Lösung im Vakuum vollständig eingedampft und der trockene Rückstand mit Pyridin und Essigsäureanhydrid 16 Stunden bei Zimmertemperatur nachacetyliert. Die übliche Aufarbeitung lieferte 530 mg Hydrierungsgemisch, das direkt über 15 g Aluminiumoxyd nach der Durchlaufmethode chromatographisch gereinigt wurde. Die mit absolutem Benzol und Benzol-Äther (9:1) eluierten Anteile lieferten nach dem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 270 mg Diacetat (XIa) vom Smp. 114—116°. Die anderen Fraktionen ergaben ölige Anteile oder unscharf schmelzende Gemische.

Isomeres Allo-homo-( $\omega$ )-pregnen-(20)-triol-(3 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 22)-diacetat-(3,22) (XIb) vom Smp. 100—102° und Monoacetat (X) vom Smp. 152°

### Hauptversuch.

5,5 g Allo-homo-( $\omega$ )-pregnin-(20)-triol-(3 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 22)-diacetat-(3,22) (VII) vom Smp. 134—135° wurden in 150 cm<sup>3</sup> Feinsprit gelöst und in Gegenwart von 0,5 g 2-proz. Palladium-Calciumcarbonat in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Die für 1 Mol berechnete Menge Gas (290 cm<sup>3</sup>) war nach 20 Minuten aufgenommen, worauf die Hydrierung abgebrochen wurde. Nach der Filtration wurde im Vakuum eingedampft und der gut getrocknete Rückstand mit 10 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin und 4 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid durch 16-stündiges Stehen bei Zimmertemperatur nachacetyliert. Die übliche Aufarbeitung ergab 5,5 g Hydrierungsgemisch, das über eine mit Petroläther bereitete Säule aus 120 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*)<sup>1)</sup> nach der Durchlaufmethode chromatographiert wurde. Zum Nachwaschen dienten je 300 cm<sup>3</sup> der in folgender Tabelle S. 34 genannten Lösungsmittel:

17 $\alpha$ ,22-Oxydo-allo-homo-( $\omega$ )-pregnen-(20)-ol-(3 $\beta$ )-acetat (X) vom Smp. 152—154°.

Dieses Produkt wurde zuerst rein aus Fraktion 7 erhalten. Da sich die folgenden Fraktionen als Gemische erwiesen, wurden die Mutterlaugen von 7 mit den Fraktionen 8—14 vereinigt und diese 2,8 g nochmals sorgfältig chromatographiert. Aus den mit Petroläther-Benzol (4:1) eluierten Anteilen wurde total 1 g des Monoacetats (X) erhalten. Mit

<sup>1)</sup> Im Folgenden abgekürzt in *M.-B.*

stärker benzolhaltigen Gemischen wurde das schon bereits beschriebene Diacetat (XIa) vom Smp. 114—116° eluiert, sowie anschliessend ein weiteres Diacetat (XIb) vom Smp. 100—102°. Die Trennung der Anteile war schwierig, da durch Umkrystallisieren eine Reinigung der Zwischenfraktionen nicht gelang, sodass lediglich die wiederholte Chromatographie zum Ziel führte.

Fraktions-Nr.	Lösungsmittel	Eindampfdruckstand	
		Menge in mg	Aussehen, ev. Smp.
1—3	Petroläther	nichts	
4—6	Petroläther-Benzol (4:1)	..	
7	„ „ (4:1)	50	Kryst. 151—154°
8	abs. Benzol	700	Öl
9	„ „	800	Kryst. 104—112°
10	„ „	600	„ 120—154°
11	„ „	200	„ 110—154°
12	„ „	200	Öl
13	„ „	100	„
14	„ „	100	„
15	Benzol-Äther (9:1)	200	„
16	„ „ (9:1)	100	„
17	„ „ (9:1)	150	„
18	„ „ (9:1)	150	„
19	„ „ (1:1)	500	Kryst. 110—114°
20	„ „ (1:1)	400	„ 110—115°
21	„ „ (1:1)	300	„
22	„ „ (1:1)	300	„
23	„ „ (1:1)	300	„ 101—112°
24	„ „ (1:1)	200	Öl
25	„ „ (1:1)	100	„
26	abs. Äther	30	„
27, 28	„ „	nichts	
29	Chloroform	..	
30, 31	„	30	Öl + Kryst.
32—34	Chloroform-Methanol (9:1)	Spuren	
35—37	„ „ (9:1)	..	

Das Monoacetat (X) krystallisierte aus Äther-Petroläther in farblosen Blättchen oder kompakten Trapezoedern, die bei 152—154° schmolzen. Die spez. Drehung einer im Hochvakuum bei 60° getrockneten Probe betrug:

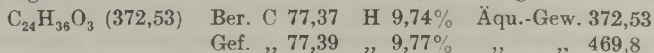
$$[\alpha]_D^{10} = +30,4^{\pm 1} \text{ } (c = 2,335 \text{ in Aceton})$$

$$58,40 \text{ mg Subst. zu } 2,5012 \text{ cm}^3; l = 1 \text{ dm}; \alpha_D^{10} = +0,71^{\pm 0,02}.$$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

3,467 mg Subst. gaben 9,832 mg CO<sub>2</sub> und 3,027 mg H<sub>2</sub>O

21,05 mg Subst. verbr. 0,448 cm<sup>3</sup> 0,1-n. KOH (12-stündige alkal. Verseifung)



Die Substanz gibt in wenig Chloroform gelöst mit Tetranitromethan eine starke Gelbfärbung.

Freies 17 $\alpha$ ,22-Oxydo-allo-homo-( $\omega$ )-pregnen-(20)-ol-(3 $\beta$ ).

0,2 g Monoacetat (X) vom Smp. 152—154° wurden mit der Lösung von 0,1 g KOH in 20 cm<sup>3</sup> Methanol 20 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach dem Eindampfen im Vakuum wurde mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen 170 mg Rückstand, der sofort krystallisierte. Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther gab lange feine Nadeln, die bei 186—188° schmolzen. Aus Aceton wurden unregelmässige, vielflächige Tafeln erhalten, die sich vor dem Schmelzen in feine Nadeln vom Smp. 186-188° umwandelten. Die spez. Drehung betrug:

$$[\alpha]_D^{14} = +35,8^\circ \pm 2^\circ \quad (c = 1,211 \text{ in Aceton}).$$

$$30,32 \text{ mg Subst. zu } 2,5012 \text{ cm}^3; l = 1 \text{ dm}; \alpha_D^{14} = +0,43^\circ \pm 0,02^\circ.$$

Diacetat (XIb) vom Smp. 100—102°.

Die Fraktionen 15—23 des ersten Chromatogramms, die sich als Gemische erwiesen, wurden zusammengegeben und wie oben wiederholt sorgfältig chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol (4:1) eluierten Anteile lieferten noch eine kleine Menge des Monoacetats (X). Mit absolutem Benzol wurde hauptsächlich das Diacetat (XIa) vom Smp. 114—116° eluiert, während das Diacetat (XIb) etwas schwerer, vor allem mit Benzol-Äther (1:1) abgelöst wurde. Bei der wiederholten Chromatographie der Zwischenfraktionen nahm die Menge von (XIa) ständig ab, sodass am Schluss fast nur noch (X) und (XIb) erhalten wurden. Total wurden aus allen Chromatographien dieser Hydrierung die folgenden Mengen isoliert:

2,3 g Monoacetat (X) vom Smp. 152—154°

0,2 g Diacetat (XIa) vom Smp. 114—116°

0,4 g Diacetat (XIb) vom Smp. 100—102°.

Das Diacetat (XIb) krystallisierte aus Äther-Petroläther in zu Drusen vereinigten groben Nadeln vom Smp. 100—102°. Die spez. Drehung betrug:

$$[\alpha]_D^{10} = +8,1^\circ \pm 1^\circ \quad (c = 2,460 \text{ in Aceton}).$$

$$61,65 \text{ mg Subst. zu } 2,5012 \text{ cm}^3; l = 1 \text{ dm}; \alpha_D^{10} = +0,20^\circ \pm 0,02^\circ.$$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,752 mg Subst. gaben 9,929 mg CO<sub>2</sub> und 3,114 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub> (432,58) Ber. C 72,20 H 9,34%

Gef. „ 72,22 „ 9,29%

Auch dieses Diacetat gibt in wenig Chloroform gelöst auf Zusatz von Tetranitromethan keine Gelbfärbung, entfärbt jedoch eine Lösung von Brom in Chloroform rasch. Auch lässt sich durch Hydrierung die Anwesenheit einer Doppelbindung leicht nachweisen.

Allo-homo-( $\omega$ )-pregnan-diol-(3 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-monoacetat-(3) (XVI) und

Allo-homo-( $\omega$ )-pregnan-triol-(3 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,22)-diacetat-(3,22) (XV).

a) Aus dem Diacetat (XIa). 60 mg Allo-homo-( $\omega$ )-pregnen-(20)-triol-(3 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,22)-diacetat-(3,22) (XIa) vom Smp. 114—116° wurden in 5 cm<sup>3</sup> reinstem Eisessig gelöst und mit 6,5 mg Platinoxid in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach 10 Minuten war die Hydrierung beendet und 7 cm<sup>3</sup> Gas aufgenommen, von denen 1,5 cm<sup>3</sup> auf das PtO<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O entfallen, sodass die Substanz 5,5 cm<sup>3</sup> = 1,4 Mol verbraucht hatte. Nach der Filtration hinterblieb beim Eindampfen ein schlecht krystallisierender Rückstand, der daher direkt chromatographisch über 1,5 g Aluminiumoxyd getrennt wurde. Die mit Benzol-Petroläther (1:1) sowie mit reinem Benzol eluierbaren Anteile lieferten nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 25 mg Monoacetat (XVI) als farblose rechteckige Blättchen, die bei 124—125° schmolzen. Die spez. Drehung betrug:

$$[\alpha]_D^{16} = -6,2^\circ \pm 2^\circ \quad (c = 1,459 \text{ in Aceton}).$$

$$14,578 \text{ mg Subst. zu } 0,9994 \text{ cm}^3; l = 1 \text{ dm}; \alpha_D^{16} = -0,09^\circ \pm 0,02^\circ.$$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

3,766 mg Subst. gaben 10,550 mg CO<sub>2</sub> und 3,589 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub> (376,56) Ber. C 76,54 H 10,71%  
 Gef. „ 76,45 „ 10,66%

Die mit Benzol-Äther eluierbaren Anteile lieferten beim Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 20 mg Diacetat (XV) in Form farbloser, ebenfalls rechteckiger Blättchen, die ein erstes Mal bei 102—104° schmolzen, worauf die Schmelze erstarrte, um definitiv bei 114—116° zu schmelzen. Die Mischprobe mit (XIa) schmolz bei 95—100°, diejenige mit (XIb) bei 93—97°. Die spez. Drehung betrug:

$$[\alpha]_D^{11} = -5,2^0 \pm 2^0 \text{ (c = 0,965 in Aceton).}$$

9,643 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>; *l* = 1 dm;  $\alpha_D^{11} = -0,05^0 \pm 0,02^0$ .

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

3,706 mg Subst. gaben 9,767 mg CO<sub>2</sub> und 3,257 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub> (434,60) Ber. C 71,86 H 9,74%  
 Gef. „ 71,92 „ 9,83%

b) Aus dem Diacetat (XIb). 32 mg Allo-homo-( $\omega$ )-pregnen-(20)-triol-(3 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 22)-diacetat-(3,22) (XIb) vom Smp. 100—102° wurden analog hydriert, wobei die Aufnahme von ca. 1,3 Mol Wasserstoff gemessen wurde. Die Aufarbeitung geschah genau gleich wie oben. Es wurden 13 mg reines Monoacetat (XVI) vom Smp. 124—125° (Mischprobe), sowie 13 mg reines Diacetat (XV) vom Smp. 102—104°/114—116° (Mischprobe) erhalten.

c) Allo-homo-( $\omega$ )-pregnandiol-(3 $\beta$ , 17 $\alpha$ )-monoacetat-(3) (XVI) aus (XVII). 37 mg 17-Allyl-androstandiol-(3 $\beta$ , 17 $\alpha$ )-monoacetat-(3) (XVII)<sup>1)</sup> vom Smp. 135—136° wurden in 10 cm<sup>3</sup> reinstem Eisessig mit 9 mg Platinoyd in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt, wobei die Hydrierung nach Aufnahme von ca. 1,05 Mol nach 10 Minuten beendet war. Nach Filtration, Eindampfen im Vakuum und Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther wurden dicke Blättchen erhalten, die bei 125—126° schmolzen. Die Mischproben mit den nach a) und b) aus (XIa) und (XIb) erhaltenen Präparaten des Monoacetats (XVI) gaben keine Schmelzpunktserniedrigungen. Die spez. Drehung war ebenfalls gleich und betrug:

$$[\alpha]_D^{12} = -5,0^0 \pm 2^0 \text{ (c = 1,205 in Aceton).}$$

12,05 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>; *l* = 1 dm;  $\alpha_D^{12} = -0,06^0 \pm 0,02^0$ .

17 $\alpha$ , 22-Oxydo-allo-homo-( $\omega$ )-pregnanol-(3 $\beta$ )-acetat (XII) aus (X).

37 mg 17 $\alpha$ , 22-Oxydo-allo-homo-( $\omega$ )-pregnen-(20)-ol-(3 $\beta$ )-acetat (X) vom Smp. 152—154° wurden in 8 cm<sup>3</sup> Eisessig mit 5 mg Platinoyd in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. In 10 Minuten waren 3,4 cm<sup>3</sup> Gas aufgenommen, und die Hydrierung stand vollständig still. Nach Abzug des für das PtO<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O benötigten Wasserstoffs (1 cm<sup>3</sup>) hatte die Substanz somit 2,4 cm<sup>3</sup> (= ca. 1,1 Mol) verbraucht. Nach Filtration und Eindampfen wurde das Hydrierungsprodukt chromatographisch gereinigt. Die mit Benzol-Petroläther eluierbaren Anteile lieferten beim Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 20 mg 17 $\alpha$ , 22-Oxydo-allo-homo-( $\omega$ )-pregnanol-(3 $\beta$ )-acetat (XII) als farblose feine Nadeln vom Smp. 124—125°. Aus Äther-Methanol wurden vielflächige Blöckchen erhalten, die zunächst bei 116—120° schmolzen, worauf die Schmelze zu feinen Nadeln erstarrte, die definitiv bei 124—125° schmolzen. Die Mischprobe mit dem gleich schmelzenden Monoacetat (XVI) schmolz bei 90—95°. Die spez. Drehung betrug:

$$[\alpha]_D^{13} = -30,0^0 \pm 2^0 \text{ (c = 1,201 in Aceton).}$$

12,012 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>; *l* = 1 dm;  $\alpha_D^{13} = -0,36^0 \pm 0,02^0$ .

<sup>1)</sup> J. von Euw, T. Reichstein, Helv. 24, 405 (1941).

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

3,690 mg Subst. gaben 10,374 mg CO<sub>2</sub> und 3,366 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub> (374,54) Ber. C 76,96 H 10,23%

Gef. „ 76,72 „ 10,21%

Die Substanz gibt in wenig Chloroform gelöst auf Zusatz von Tetranitromethan keine Gelbfärbung.

#### Ozonisierung des Monoacetats (X).

0,1 g Monoacetat (X) vom Smp. 152—154° wurden in 10 cm<sup>3</sup> reinstem Chloroform gelöst und bei 11° während 10 Minuten ozonisiert (ca. 70 cm<sup>3</sup> 4-proz. Ozon pro Minute). Die trüb gewordene Lösung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 5 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, mit 1,5 cm<sup>3</sup> einer 1-proz. Chromtrioxyd-Eisessiglösung versetzt und bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Da die Chromsäure nach 40 Minuten vollständig verbraucht war, wurden nochmals 0,5 cm<sup>3</sup> der 1-proz. Lösung zugetropft, worauf sich nach weiteren 30 Minuten noch Chromsäure nachweisen liess. Nun wurde im Vakuum stark eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Der mit verdünnter Schwefelsäure und Wasser gewaschenen Ätherlösung wurden die sauren Anteile durch mehrmaliges Ausschütteln mit verdünnter Sodalösung entzogen. Nach dem Eindampfen der mit Wasser gewaschenen und über Natriumsulfat getrockneten Ätherlösung blieben 57 mg neutrale Anteile als farbloses Öl zurück. Aus den Sodaauszügen wurden durch Ansäuern und Ausschütteln mit Äther 25 mg rohe Säuren erhalten.

Der Neutralteil (57 mg) wurde mit der Lösung von 30 mg KOH in 10 cm<sup>3</sup> Methanol 20 Minuten unter Rückfluss gekocht. Die übliche Aufarbeitung lieferte 25 mg verseiftes Neutralprodukt, das beim Animpfen mit Androstanol-(3β)-on-(17) teilweise kristallisierte, aber unscharf schmolz. Es wurde daher durch Chromatographie über 0,7 g Aluminiumoxyd gereinigt. Aus den mit Benzol-Äther (4:1) eluierbaren Anteilen wurden durch Umkristallisieren aus Äther 10 mg farblose derbe Nadeln erhalten, die bei 175—177° schmolzen. Die Mischprobe mit dem gleich schmelzenden Androstanol-(3β)-on-(17) (IV) gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die sauren Anteile (25 mg) wurden mit der Lösung von 25 mg Kaliumcarbonat in 1 cm<sup>3</sup> Wasser und 2 cm<sup>3</sup> Methanol 45 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von 5 cm<sup>3</sup> Wasser wurde das Methanol abdestilliert und die wässrige Lösung mit Äther ausgeschüttelt, hierauf mit Salzsäure angesäuert und die ausfallende Säure in viel Äther aufgenommen. Die mit Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung lieferte nach dem Eindampfen 4 mg sehr schwer löslicher Krystalle, die bei 250-260° sinterten und anschliessend unter Zersetzung verdampften. Die 4 mg Säure wurden mit Diazomethan methyliert und anschliessend aus Äther kristallisiert. Es wurden farblose Krystalle erhalten, die sich beim Erwärmen zwischen 180 und 200° in rechteckige Blättchen umlagerten, welche dann bei 208—211° schmolzen. Reiner 3β, 17α-Dioxy-ätio-allocholansäure-methylester (XXI)<sup>1)</sup> zeigte eine analoge Umwandlung und schmolz bei 213—214°. Die Mischprobe schmolz bei 210—214°. Die beiden Präparate scheinen somit identisch zu sein. Auffallend ist lediglich, dass die Säure die Oxydation mit Chromtrioxyd überstanden hat; sie dürfte dabei aber als saures Oxalat vorgelegen haben.

#### Allo-pregnen-(20)-diol-(3β, 17α)-carbonsäure-(21)-lacton-acetat (XIII) aus (X).

200 mg Monoacetat (X) vom Smp. 152—154° wurden in 5 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und mit 10 cm<sup>3</sup> einer 1-proz. Chromsäurelösung in Eisessig (entsprechend 2 Mol CrO<sub>3</sub>) 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Zur Aufarbeitung wurde der Eisessig im Vakuum bei 40° bis auf 3 cm<sup>3</sup> abgedampft, der Rückstand mit Wasser und Äther versetzt und die Ätherlösung mit verdünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen.

<sup>1)</sup> K. Miescher, A. Wettstein, *Helv.* **22**, 112 (1939); D. A. Prins, T. Reichstein, *Helv.* **25**, 312 (1942).

Die neutrale Ätherlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei Krystallisation eintrat. Der schön krystalline Rückstand wog 160 mg und zeigte einen Smp. von 210—214°. Aus Aceton-Äther wurden schwere, vielseitige Prismen vom Smp. 212—214° erhalten. Die spez. Drehung einer im Hochvakuum bei 60° getrockneten Probe betrug:

$$[\alpha]_D^{19} = +69,3^0 \pm 2^0 \quad (c = 1,719 \text{ in Aceton}).$$

43,01 mg Subst. zu 2,5012 cm<sup>3</sup>; *l* = 1 dm;  $\alpha_D^{19} = +1,19^0 \pm 0,02^0$ .

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 110° getrocknet.

3,640 mg Subst. gaben 9,940 mg CO<sub>2</sub> und 2,865 mg H<sub>2</sub>O  
 20,010 mg Subst. verbr. 1,101 cm<sup>3</sup> 0,1-n. KOH (12-stündige heisse Verseifung)  
 C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub> (386,51) Ber. C 74,57 H 8,87% Äqu.-Gew. 193,26  
 Gef. „ 74,52 „ 8,81% „ „ 190,83

Die Tetranitromethanprobe war negativ im Gegensatz zum Ausgangsmaterial.

Allo-pregnandiol-(3β,17α)-carbonsäure-(21)-lacton-acetat (XIV).

a) Aus (XII) mit CrO<sub>3</sub>.

75 mg gesättigtes Monoacetat (XII) vom Smp. 124° wurden in 2 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, mit 5 cm<sup>3</sup> einer 1-proz. Chromsäurelösung in Eisessig (3 Mol CrO<sub>3</sub>) versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Zur Aufarbeitung wurde wie oben verfahren. Die zur Trockene eingedampfte Ätherlösung hinterliess 70 mg eines farblosen Öls. Die chromatographische Trennung über einer Säule von 2 g Aluminiumoxyd ergab mit Petroläther-Benzol-Gemischen 40 mg schlecht schmelzendes Ausgangsmaterial. Mit Benzol-Äther-Gemischen wurden 25 mg des in breiten Nadeln krystallisierenden Lactons (XIV) vom Smp. 162—163° erhalten. Die spez. Drehung einer im Hochvakuum bei 60° getrockneten Probe betrug:

$$[\alpha]_D^{19} = -20,9^0 \pm 2^0 \quad (c = 1,340 \text{ in Aceton}).$$

33,53 mg Subst. zu 2,5012 cm<sup>3</sup>; *l* = 1 dm;  $\alpha_D^{19} = -0,28^0 \pm 0,02^0$ .

Zur Analyse wurde bei 110° im Hochvakuum getrocknet.

3,692 mg Subst. gaben 10,027 mg CO<sub>2</sub> und 3,109 mg H<sub>2</sub>O  
 14,644 mg Subst. verbr. 0,763 cm<sup>3</sup> 0,1-n. KOH (12-stündige heisse Verseifung)  
 C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub> (388,53) Ber. C 74,19 H 9,34% Äqu.-Gew. 194,27  
 Gef. „ 74,12 „ 9,42% „ „ 191,93

b) Aus (XIII) durch Hydrierung.

78 mg Lacton (XIII) vom Smp. 212—214° (= 0,2 Millimol) wurden in 8 cm<sup>3</sup> reinstem Eisessig gelöst und mit 8,5 mg Platinoxid in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach 3 Minuten war die theoretische Menge von 6,3 cm<sup>3</sup> Wasserstoff aufgenommen, wonach die Hydrierung praktisch stehen blieb. Hierauf wurde filtriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, die Lösung mit verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther lieferte 65 mg Krystalle, die bei 162—163° schmolzen und nach Mischprobe und Drehung mit dem nach a) erhaltenen Lacton (XIV) identisch waren.

Allo-homo-(ω)-pregnan-pentole-(3β,17α,20,21,22) (XXIIIa),  
 (XXIIIb) und (XXIIIc).

a) Hydroxylierung des Diacetats (XIa).

0,6 g Allo-homo-(ω)-pregnen-(20)-triol-(3β,17α,22)-diacetat-(3,22) (XIa) vom Smp. 114—116° wurden in 40 cm<sup>3</sup> absolutem Äther gelöst, mit der Lösung von 0,48 g Osmiumtetroxyd in 10 cm<sup>3</sup> absolutem Äther versetzt und gut verschlossen bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach 6 Stunden hatte sich die Lösung braun gefärbt, und



nach 24 Stunden begann die Ausscheidung eines braunschwarzen Niederschlages. Nach 8-tägigem Stehen wurde der Äther abdestilliert und der Rückstand mit 30 cm<sup>3</sup> Alkohol und einer Lösung von 6 g kryst. Natriumsulfit in 60 cm<sup>3</sup> Wasser 4 Stunden unter Rückfluss gekocht. Hierauf wurde gut absitzen gelassen, die klare Lösung durch ein Filter abdekantiert und der Rückstand je einmal mit je 100 cm<sup>3</sup> 50-, 60-, 70-, 80-, 90- und 100-proz. Alkohol ausgekocht. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum auf ca. 70 cm<sup>3</sup> eingengt und das Konzentrat 15mal mit je 100 cm<sup>3</sup> Chloroform ausgeschüttelt. Die Auszüge passierten der Reihe nach einen Scheidetrichter mit 50 cm<sup>3</sup> einer 10-proz. Kaliumhydrogencarbonatlösung, sowie einen zweiten mit 50 cm<sup>3</sup> Wasser. Die über Natriumsulfit getrockneten Chloroformauszüge lieferten beim Eindampfen 0,55 g Rückstand als leicht grünlich-braunes Harz. Durch Umkrystallisieren aus Methanol-Aceton und Methanol-Äther liessen sich 10 mg einer Spitzenfraktion in Form farbloser kleiner Nadeln gewinnen, die bei 260—266° schmolzen. Die vereinigten Mutterlagen wurden in absolutem Benzol gelöst und über einer Säule von 13 g Aluminiumoxyd (*M.-B.*) chromatographisch getrennt. Die mit Benzol, Äther und Chloroform eluierten Anteile krystallisierten nicht. Aus den mit Chloroform-Methanol (19:1) erhaltenen Filtraten liessen sich nur schlecht krystallisierende Gemische isolieren. Mit Chloroform-Methanol (3:1) wurden endlich noch 150 mg des Pentols (XXIIIa) erhalten. Zur Reinigung wurde aus Methanol-Chloroform umkrystallisiert, wobei feine farblose Nadeln resultierten, die sich zunächst beim Erhitzen in breite lange Nadeln umformten und bei 260—266° schmolzen. Zur Analyse wurde unmittelbar vor der Verbrennung im Hochvakuum bei 110° getrocknet und im Schweinchen eingewogen. Die Substanz ist hygroskopisch.

3,820 mg Subst. gaben 9,539 mg CO<sub>2</sub> und 3,354 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub> (382,52) Ber. C 69,07 H 10,01%  
 Gef. „ 68,15 „ 9,82%

b) Hydroxylierung des Diacetats (XIb).

0,34 g Allo-homo-( $\omega$ )-pregnen-(20)-triol-(3 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,22)-diacetat-(3,22) (XIb) vom Smp. 100—102° wurden in 10 cm<sup>3</sup> absolutem Äther gelöst, mit einer Lösung von 300 mg Osmiumtetroxyd in 2 cm<sup>3</sup> absolutem Äther versetzt und mit Glasstopfen verschlossen stehen gelassen. Die Lösung färbte sich nach einer Stunde braun, nach 7 Stunden begann die Abscheidung eines schwarzen Niederschlages. Nach 6 Tagen wurde wie oben unter a) mit Sulfit verkocht und der Rückstand mit Alkohol von steigender Konzentration ausgekocht. Zur Vermeidung von Emulsionen beim Ausschütteln mit Chloroform erwies sich hierauf die folgende Aufarbeitung als günstig. Die alkoholisch-wässrigen Auszüge wurden im Vakuum auf ca. 20 cm<sup>3</sup> eingengt, die ausfallende organische Substanz durch Zusatz von heissem Alkohol in Lösung gebracht und noch so viel Alkohol zugegeben, dass in der Hitze das Natriumsulfit auszufallen begann, dessen Abscheidung durch mehrstündiges Stehen in der Kälte vervollständigt wurde. Hierauf wurde filtriert, der Niederschlag zweimal mit Alkohol ausgekocht und die vereinigten Filtrate im Vakuum auf ca. 15 cm<sup>3</sup> eingedampft. 10maliges Ausschütteln mit je 50 cm<sup>3</sup> Chloroform, Waschen der Auszüge mit wenig wässriger Kaliumhydrogencarbonatlösung und Wasser, Trocknen und Eindampfen gab 0,34 g Rückstand als hellbraunes Harz. Umkrystallisieren aus Chloroform-Benzol lieferte 70 mg rohes Pentol (XXIIIb) vom Smp. 235—250°. Nochmaliges Umkrystallisieren aus denselben Lösungsmitteln ergab das analysenreine Produkt in zu Drusen vereinigten feinen Nadeln, die bei 250—253° schmolzen. Die spez. Drehung einer im Hochvakuum bei 110° getrockneten Probe betrug:

$$[\alpha]_D^{18} = +5,15^\circ \pm 2^\circ \quad (c = 0,970 \text{ in Methanol})$$

24,22 mg Subst. zu 2,5012 cm<sup>3</sup>;  $l = 1 \text{ dm}$ ;  $\alpha_D^{18} = +0,05^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde unmittelbar vor der Verbrennung im Hochvakuum bei 120° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,730 mg Subst. gaben 9,390 mg CO<sub>2</sub> und 3,328 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub> (382,52) Ber. C 69,07 H 10,01%  
 Gef. „ 68,70 „ 9,98%

Die vereinigten Mutterlaugen von (XXIIIb) (0,26 g) wurden in Chloroform-Benzol gelöst und nach der Durchlaufmethode über 8 g Aluminiumoxyd getrennt. Aus den mit Chloroform-Methanol (9:1) eluierbaren Anteilen wurden nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Chloroform-Benzol 30 mg Pentol (XXIIIc) als schuppige glänzende Blättchen erhalten, die bei 238—241° schmolzen. Die spez. Drehung einer im Hochvakuum bei 80° getrockneten Probe betrug:

$$[\alpha]_D^{13} = +1,9^{\circ} \pm 3^{\circ} \quad (c = 0,794 \text{ in Methanol})$$

$$19,85 \text{ mg Subst. zu } 2,5012 \text{ cm}^3; \quad l = 1 \text{ dm}; \quad \alpha_D^{13} = +0,015^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$$

Zur Analyse wurde unmittelbar vor der Verbrennung im Hochvakuum bei 100° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,586 mg Subst. gaben 8,945 mg CO<sub>2</sub> und 3,018 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub> (382,52) Ber. C 69,07 H 10,01%

Gef. „ 68,07 „ 9,42%

Mit den mehr Methanol enthaltenden Lösungsmitteln wurden Gemische eluiert, aus denen durch nochmalige Chromatographie noch 20 mg Pentol (XXIIIb) vom Smp. 250—253° gewonnen wurden. Es ist unsicher, ob es sich bei den 3 Pentolen wirklich um ganz einheitliche Präparate handelt.

Acetonverbindung (XXIVa) aus Pentol (XXIIIa).

100 mg analysenreines Pentol (XXIIIa) vom Smp. 260—266° sowie 50 mg eines etwas weniger reinen Präparates wurden zusammen in 100 cm<sup>3</sup> reinem Aceton heiss gelöst, mit 2,5 g wasserfreiem Kupfersulfat versetzt und 4 Tage auf der Maschine geschüttelt. Hierauf wurde filtriert und das Filtrat nochmals zwei Stunden mit 2 g fein gepulvertem Kaliumcarbonat geschüttelt. Nach erneuter Filtration wurde eingedampft und der farblose in Äther lösliche Rückstand von 150 mg in absolutem Benzol gelöst und über 4,5 g Aluminiumoxyd (*M.-B.*) nach der Durchlaufmethode getrennt. Zum Nachwaschen dienten je 100 cm<sup>3</sup> der in folgender Tabelle genannten Lösungsmittel:

Fraktions-Nr.	Lösungsmittel	Eindampfrückstand	
		Gewicht	Aussehen, ev. Smp.
1—3	abs. Benzol	wenig	Öl kryst. langsam
4, 5	„ „	„	„ „ nicht
6	Benzol-Chloroform (1:1)	20 mg	„ „ „
7	„ „ (1:1)	15 mg	„ „ „
8	„ „ (1:1)	5 mg	Kryst. 178—181°
9	„ „ (1:1)	15 mg	„ 125—130°
10	„ „ (1:1)	15 mg	„ 125—135°
11	„ „ (1:1)	10 mg	„ 125—130°
12	Chloroform	10 mg	„
13	„	10 mg	„ 213—228°
14	„	5 mg	„
15	Chloroform-Methanol (99:1)	wenig	„
16, 17	„ „ (99:1)	Spuren	„
18—22	„ „ (97:3)	wenig	Kryst. + Öl
23—25	„ „ (19:1)	„	„ „
26, 27	„ „ (9:1)	Spuren	„
28, 29	„ „ (3:1)	„	„
30, 31	„ „ (1:1)	„	„

Die Fraktionen 9—11 wurden zusammen aus Äther-Aceton umkrystallisiert und lieferten 25 mg verfilzte farblose Nadelchen, die unter Blasenbildung unscharf bei 125-130° zu einem dicken Öl schmolzen, das weder beim weiteren Erhitzen noch beim Abkühlen wieder krystallisierte. Auch mehrmaliges Krystallisieren lieferte keinen scharfen Schmelzpunkt. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet und unmittelbar vor der Verbrennung bei 98° im trockenen Luftstrom nachgetrocknet.

3,178 mg Subst. gaben 8,28 mg CO<sub>2</sub> und 2,86 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub> (422,59) Ber. C 71,05 H 10,02%

Gef. „ 71,10 „ 10,07%

Die Fraktionen 8 und 13 schienen ihrem Schmelzpunkt und der Krystallform nach weitgehend einheitlich zu sein, doch war die Menge für eine völlige Reinigung nicht ausreichend.

Acetonverbindung (XXIVb) aus (XXIIIb).

120 mg Pentol (XXIIIb) vom Smp. 250—253° wurden in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Aceton mit 1,8 g wasserfreiem Kupfersulfat 2 Tage auf der Maschine geschüttelt. Die wie bei (XXIVa) durchgeführte Aufarbeitung lieferte 130 mg rohes Acetonierungsprodukt, das teilweise krystallisierte. Da sich die Krystalle als Gemisch erwiesen, wurde die ganze Menge wieder über 4 g Aluminiumoxyd nach der Durchlaufmethode getrennt. Zum Nachwaschen dienten je 100 cm<sup>3</sup> der in folgender Tabelle genannten Lösungsmittel:

Fraktions-Nr.	Lösungsmittel	Eindampfrückstand	
		Gewicht	Aussehen, ev. Smp.
1—3	abs. Benzol	Spuren	Öl
4—6	Benzol-Chloroform (19:1)	„	„
7—9	„ „ ( 9:1)	15 mg	„
10—12	„ „ ( 4:1)	5 mg	Kryst. 175—179°
13	„ „ ( 1:1)	5 mg	„
14, 15	„ „ ( 1:1)	10 mg	„
16	„ „ ( 1:1)	55 mg	Öl
17, 18	„ „ ( 1:1)	20 mg	Kryst. 100—120°
19	„ „ ( 1:1)	10 mg	„ 115—125°
20, 21	Chloroform	10 mg	Öl
22	„	5 mg	„
23	Chloroform-Methanol (19:1)	30 mg	Kryst. 190—192°
24	„ „ (19:1)	5 mg	„
25, 26	„ „ ( 9:1)	Spuren	
27, 28	„ „ ( 3:1)	„	
29, 30	„ „ ( 1:1)	„	

Die Krystalle der Fraktionen 10—15 vom Smp. 175—179° schienen identisch zu sein mit den Krystallen der Fraktion 8 vom Smp. 178—181° aus der Chromatographie von (XXIVa). Die Fraktionen 10—13 lieferten beim Umkrystallisieren aus Äther farblose Nadelchen in kugeligen Drusen, die bei 120—125° schmolzen, worauf die Schmelze wieder zu groben Nadeln erstarrte, die bei 175—179° definitiv schmolzen. Die Mischprobe mit den Krystallen der Fraktion 8 aus der Chromatographie (XXIVa) gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die Fraktion 23 lieferte aus Chloroform-Äther feine wollige Nadeln vom Smp. 190—192°. Die spez. Drehung betrug:

$$[\alpha]_D^{15} = -17,55^\circ \pm 3^\circ \quad (c = 0,912 \text{ in Methanol})$$

$$9,121 \text{ mg Subst. zu } 0,9994 \text{ cm}^3; \quad l = 1 \text{ dm}; \quad \alpha_D^{13} = -0,16^\circ \pm 0,02^\circ$$

Zur Analyse wurde unmittelbar vor der Verbrennung im Hochvakuum bei 100<sup>o</sup> getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,526 mg Subst. gaben 9,088 mg CO<sub>2</sub> und 3,075 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub> (422,59) Ber. C 71,05 H 10,02%  
 Gef. „ 70,34 „ 9,76%

Die Analysen wurden im mikrochemischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung W. Manser) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

#### 4. Über die Analyse von Messing durch Vakuumdestillation

von W. D. Treadwell und G. Frey.

(27. XI. 43.)

Die bekannte Tatsache, dass sich beim Erhitzen von Messing im Vakuum das Zink aus der Legierung verflüchtigt, sollte sich zu einer einfachen Bestimmung des Zinkgehaltes verwenden lassen, wenn es gelingt, eine vollständige und genügend rasche Entzinkung der Legierung zu erreichen. Ausserdem könnte bei der Aufbereitung von Messingschrott die Entfernung des Zinks durch Vakuumdestillation gute Dienste leisten.

Bekanntlich bestehen die technischen Zinklegierungen des Messings aus den flächenzentrierten Mischkrystallen der  $\alpha$ -Reihe mit einem Zinkgehalt bis zu 38 %. An diese Reihe schliesst sich die raumzentrierte  $\beta$ -Phase an, die als feste Lösung von Kupfer resp. Zink in der Metallverbindung CuZn aufgefasst werden kann. Dann folgt die ebenfalls kubische, aber komplizierter gebaute  $\gamma$ -Phase mit Cu<sub>5</sub>Zn<sub>8</sub> (52-Punktgitter). Hierauf springt bei weiterer Zunahme des Zinkgehaltes die Atomgruppierung in die hexagonal dichteste Kugelpackung ( $\epsilon$ -Phase) mit CuZn<sub>3</sub> über, welche ein deformiertes Zinkgitter mit eingebauten Kupferatomen darstellt. Den Abschluss der Reihe bildet die dem Zinkgitter sehr ähnliche  $\eta$ -Phase<sup>1</sup>).

Da der Atomradius des Zinks ( $r = 1,33 \text{ \AA}$ ) etwas grösser ist als derjenige des Kupfers ( $r = 1,27 \text{ \AA}$ ), bedingt der Eintritt des Zinks im Bereich einer Phase eine stetige Aufweitung des Gitters. Die aus den Dichten  $d_{\text{Cu}}$  und  $d_{\text{Zn}}$  nach der einfachen Mischungsregel berechneten Dichten des Messings liegen indessen merklich tiefer als die beobachte-

<sup>1</sup>) A. F. Westgren und G. Phragmen, Z. Metallkunde **18**, 279 (1926); Metallwirtschaft **7**, 700 (1928); Faraday **25**, 379 (1929); Johannson und Linde, Ann. Physik **78**, 439 (1925); W. Hume-Rothery, J. Inst. Metals **35**, 295 (1926). Siehe auch W. L. Bragg, Struktur der Legierungen, Vorträge an der Tagung der Phys. Ges. Zürich (1938).

ten Werte. Einfache technische Dichtebestimmungen von  $\alpha$ -Messing aus unserm Laboratorium von *M. Villat* lassen sich durch den Ansatz:

$$\delta_{\text{Zr}} = 1,274 \times 10^{-2} \times p + 7,602 \quad \dots \dots \dots (1)$$

darstellen, worin  $p$  die Gewichtsprocente Kupfer in Messing bedeuten. An den Phasengrenzen sind mehr oder weniger deutliche Sprünge in der Dichte zu erwarten und ferner ist anzunehmen, dass die Zinkatome in jeder Phase ihre charakteristische Beweglichkeit besitzen. Am langsamsten wird die Diffusion des Zinks in der kupferreichen  $\alpha$ -Phase sein.

Wird nun die Messingprobe zur Entzinkung in einem Vakuum von etwa  $p = 10^{-4}$  mm Hg auf eine Temperatur von beispielsweise  $800^{\circ}$  C erhitzt, so ist zu erwarten, dass die Entzinkung in ihrem zeitlichen Verlauf zunächst durch die Diffusion des Zinks an die Messingoberfläche bestimmt wird.

Bei dieser Entzinkung hinterbleibt das Kupfer in der Form eines sehr feinporigen Krystallaggregats, welches sehr wahrscheinlich die Zinkdämpfe stark zu adsorbieren vermag. Es könnte daher gegen Schluss der Entzinkung die Entfernung der Zinkdämpfe aus dem Kupferschwamm der zeitbestimmende Vorgang werden. Daher soll weiter unten versucht werden, mit Benützung der vorhandenen Diffusionskonstanten die Zeit abzuschätzen, welche die Zinkatome einer Messingfolie benötigen, um an die Oberfläche zu diffundieren. Aus der Oberfläche sollte dann eine rasche Verdampfung des Zinks erfolgen, da die Zinkatome in dem herrschenden Vakuum eine weit grössere freie Weglänge besitzen als der Raumweite der analytischen Sublimationsapparatur entspricht.

Es entsteht nun noch die Frage, wie weit das Messing bei dem Druck  $p$  und einer Sublimationstemperatur von beispielsweise  $800^{\circ}$  C entzinkt werden kann.

Um die Verhältnisse zu übersehen, ermitteln wir die Tension des reinen Zinks bei  $800^{\circ}$  C und fragen nach der Verdünnung durch Kupfer, die angewandt werden muss, um den Dampfdruck des Zinks auf den Betrag des herrschenden Vakuums zu reduzieren.

Nach *Braune*<sup>1)</sup> wird der Dampfdruck des flüssigen Zinks durch den Ausdruck:

$$\log p \text{ (mm)} = - \frac{6655}{T} - 1,147 \times \log T + 12,046 \quad \dots \dots \dots (2)$$

gut dargestellt. Für  $T = 800 + 273 = 1073^{\circ}$  K ergibt Gleichung (2) eine Tension von  $p_{\text{Zn}} = 233,7$  mm Hg. Nach dem *Raoult'schen* Gesetz sollte der Partialdruck des Zinks in einem Messing von 10 Gewichtsprozent Zink bei  $800^{\circ}$  C  $0,098 \times p_{\text{Zn}} = 0,098 \times 233,7 = 23$  mm Hg betragen.

<sup>1)</sup> Z. anorg. Ch. III, 109 (1920).

Von *Seith* und *Krauss*<sup>1)</sup> sind Zinktensionen an Messing verschiedener Zusammensetzung im Temperaturbereich von 800–850° C gemessen worden. Nach den mitgeteilten Schaubildern steigt der Logarithmus vom Dampfdruck des Zinks in Versuchsreihen bei 800° und bei 850° angenähert proportional mit dem Zinkgehalt an.

An Messing von 10% Zn beobachten die Autoren bei 800° C einen Dampfdruck von 2,14 mm, der bei 850° C auf 4,55 mm steigt. Diesen Daten entspricht eine Verdampfungswärme des Zinks aus dem 10-proz. Messing von 35,4 Kcal, während die Verdampfungswärme  $\lambda_{Zn}$  des Zinks nach Gleichung (2) durch folgenden Ausdruck gegeben ist:

$$\lambda_{Zn} = 4,573 \times 6655 - 1,147 \times RT \dots \dots \dots (3)$$

Bei der mittleren Temperatur von 825° C wird  $\lambda_{Zn} = 28,0$  Kcal.

Die Tensionsmessungen von *Seith* und *Krauss*<sup>2)</sup> ergeben für das Zink in 10-proz. Messing einen Aktivitätskoeffizienten von ca. 0,1. Mit zunehmendem Zinkgehalt der Legierung steigt der Aktivitätskoeffizient und erreicht nach den Daten von *Seith* und *Krauss* beim Beginn der  $\beta$ -Phase Werte von ca. 0,5.

Die Verdünnung des Zinks  $n_{Zn}:(n_{Cu} + n_{Zn})$  im Messing, welche den Dampfdruck des Zinks bei 800° C auf den Betrag unseres Vakuums von  $10^{-4}$  mm Hg vermindern sollte, ergibt sich aus:

$$233,7 \frac{n_{Zn}}{n_{Cu} + n_{Zn}} = 10^{-4}$$

zu

$$\frac{n_{Zn}}{n_{Cu}} = 4,3 \times 10^{-7} \dots \dots \dots (4)$$

Auch wenn wir unter Berücksichtigung der von *Seith* und *Krauss* ermittelten Aktivitätskoeffizienten eine 10 mal grössere Zinkkonzentration im Messing für das oben betrachtete Gleichgewicht annehmen, also  $n_{Zn}:n_{Cu} = 4,3 \times 10^{-6}$ , so ergibt sich doch, dass schon bei 800° C und einem Druck von  $10^{-4}$  mm Hg eine praktisch vollständige Entzinkung des Messings erreicht werden sollte.

Von *J. St. Dunn*<sup>3)</sup> sind Diffusionskoeffizienten des Zinks in Messing von verschiedener Zusammensetzung gemessen worden, im Bereich von  $10^{-10}$  bis  $10^{-11}$   $cm^2 \times sek^{-1}$  bei 800° C.

*Seith* und *Krauss*<sup>4)</sup> haben mit einer sehr übersichtlichen Methodik die nachstehenden, wesentlich grösseren Werte erhalten;

- $D_{Zn}$   $cm^2 \times sek^{-1}$  in  $\alpha$ -Cu-Zn (19–30% Zn) bei 889° C:  $8,56 \times 10^{-8}$
- $D_{Zn}$   $cm^2 \times sek^{-1}$  in  $\alpha$ -Cu-Zn (19–30% Zn) bei 825° C:  $6,13 \times 10^{-8}$
- $D_{Zn}$   $cm^2 \times sek^{-1}$  in  $\beta$ -Cu-Zn (39–53% Zn) bei 800° C:  $18,51 \times 10^{-8}$
- $D_{Zn}$   $cm^2 \times sek^{-1}$  in  $\beta$ -Cu-Zn (43–50% Zn) bei 700° C:  $10,41 \times 10^{-8}$

1) Z. El. Ch. 44, 98 (1938).      2) l. c.  
 3) Soc. 128, II, 2973 (1926).    4) l. c.

woraus sich die folgenden Ansätze ergeben:

$$D_{Zn} \text{ cm}^2 \times \text{sek}^{-1} \text{ in } \alpha\text{-Messing} = 2,66 \times 10^{-5} \times e^{-\frac{13\,237}{RT}} \dots \dots \dots (5)$$

$$D_{Zn} \text{ cm}^2 \times \text{sek}^{-1} \text{ in } \beta\text{-Messing} = 5,62 \times 10^{-5} \times e^{-\frac{12\,310}{RT}}$$

Wie man sieht, diffundiert Zink in  $\beta$ -Messing etwa 3–4 mal schneller. Die hier vorkommenden Aktivierungsenergien sind bemerkenswert klein.

Mit den obigen Diffusionskonstanten soll nun eine rohe Abschätzung der Zeit versucht werden, welche die Zinkatome einer 0,1 mm dicken Messingfolie von 1 g, der Dichte  $\delta_M = 8,6$  und der Zinkkonzentration  $C$  benötigen würden, um bei  $825^\circ \text{C}$  an die Oberfläche zu diffundieren, aus der sie bei dem angewandten Vakuum von  $10^{-4} \text{ mm Hg}$  rasch verdampfen. In der Oberfläche der Folie wird man daher die Zinkkonzentration  $C = 0$  ansetzen dürfen.

Wir denken uns nun das diffundierende System durch einen unendlich ausgedehnten Messingstab ersetzt mit der Zinkkonzentration  $C/2$ , welcher an der Stelle  $X = 0$  einen gleich dicken Kupferstab berührt, und fragen nach der Menge des Zinks, welche in der Zeit  $t$  durch die Kontaktstelle heraus diffundiert.

Hierfür gilt die einfache Gleichung<sup>1)</sup>:

$$S = q \times C \sqrt{\frac{D \times t}{\pi}} \dots \dots \dots (6)$$

Wir fragen nach der Zeit  $= t$ , die es dauert, bis die Zinkmenge der Folie, nämlich  $S = C/\delta_M$ , durch den Querschnitt diffundiert ist. Hierfür ergibt sich aus Gleichung (6), indem wir die Zinkkonzentration  $= C/2$  setzen, um dem in der Folie bestehenden begrenzten Nachschub Rechnung zu tragen:

$$t = \frac{4 \pi}{\delta_M^2 \times q^2 \times D} \dots \dots \dots (7)$$

Für  $q$  setzen wir die beidseitige Oberfläche unserer Folie, welche sich aus der Dichte  $\delta_M$  und dem Gewicht der Folie von 1 g zu  $23,24 \text{ cm}^2$  berechnet; für  $D_{825}$  wurde  $6,13 \times 10^{-5}$  genommen.

Damit erhält man  $t = 0,512 \times 10^4 \text{ Sek.} = 1 \text{ St., } 25 \text{ Min.}$

Würden wir die betrachtete Folie noch längs und quer in 0,1 mm breite Streifen durchschneiden, so würde sich durch diese Zerlegung in Würfelchen von 0,1 mm Kantenlänge die Oberfläche der Folie auf das 2-fache erhöhen und dementsprechend die Diffusion des Zinks zur Oberfläche nach (7) nur noch den 4. Teil der Zeit beanspruchen, also 21,2 Minuten.

<sup>1)</sup> Siehe z. B. W. Jost, Diffusion und chem. Reaktion in festen Stoffen, S. 14ff. (1937). Ferner Dünwald und Wagner, Z. physikal. Ch. [B] 24, 53 (1934).

Mit den Diffusionskoeffizienten von *Dunn* würde dagegen die 3–10-fache Zeit für die Abwanderung der Zinkatome benötigt werden.

Unsere Diffusionszeiten in Tabelle 1, die mit Pulvern von etwa 0,1 mm Korngrösse beobachtet worden sind, würden gut zu den letztgenannten höheren Werten von  $t$  passen.

Die Entscheidung darüber, ob die *Dunn*'schen Diffusionskoeffizienten für unsere Versuche gelten, oder ob eine Verzögerung der Zinkverdampfung durch Adsorption in dem porösen Kupfer vorliegt, während die Diffusion nach den Daten von *Seith* und *Krauss* erfolgte, lässt sich durch unsere Versuche nicht treffen. Es ist selbstverständlich, dass sich die Dauer der Entzinkung nach dem angewandten rohen Abschätzungsverfahren nur grössenordnungsmässig angeben lässt.

### Ausführung der Messinganalysen.

Hierzu wurden Proben von 0,5–1 g in der Form von feinen Feilspänen (Körnung ca. 0,1 mm) in ein Porzellanschiffchen von 70 mm Länge gebracht und dieses in einem Porzellanrohr von 16 mm lichter Weite und 510 mm Länge in einem Vakuum von  $10^{-4}$  mm Hg auf 800–850° erhitzt. Die Temperatur wurde durch ein Thermoelement kontrolliert, dessen Schutzhülle das Schiffchen berührte. Die Erhitzung der Probe erfolgte in einem 230 mm langen Widerstandsofen. Die aus dem Ofen herausragenden Enden des Heizrohres wurden anfänglich durch 100 mm lange wasserdurchflossene Spiralen aus Bleirohr gekühlt. Später wurde mit einem Stahlrohr gearbeitet und die Kühlspiralen durch aufgeschweisste Kühler ersetzt, wie aus der schematischen Fig. 4 zu ersehen ist. Die Sublimation des Zinks sollte sich in einem klaren Quarzrohr mit Hochfrequenzheizung leicht beobachtbar ausführen lassen. Hierzu fehlen uns aber zur Zeit die nötigen Apparate.

Fig. 1 zeigt die sehr leicht lösbare Verbindung des Porzellanrohres durch Messingkappe und Messingschliff zum Pumpenaggregat. Aus Fig. 2 ist die luftdichte und ortsfeste Einführung des Thermoelementes in das Porzellanrohr zu ersehen. Um zu verhindern, dass sich das Thermoelement, welches leicht demontierbar sein soll, unter der Wirkung des Luftdruckes in der erwärmten Apiezondichtung verschiebt, ist ein Messingring auf die Schutzhülle aufgeschraubt, die auf dem Stutzen der Überfangmuffe aufliegt.

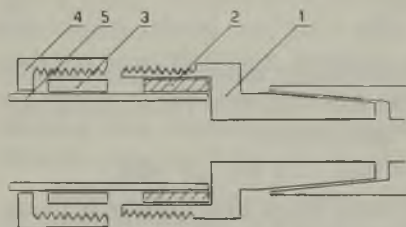


Fig. 1.

- 1 Schliff mit Gewinde. 2 Gummiring.  
3 Kompressionsring. 4 Presshülle.  
5 Porzellanrohr.

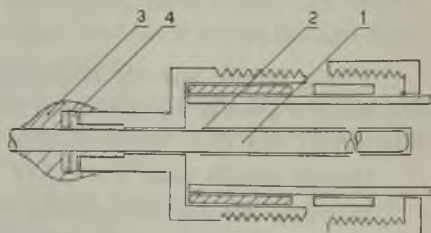


Fig. 2.

- 1 Thermoelementhülle. 2 Stahlhülle.  
3 Apiezon. 4 Messingring.

Im Verlauf der weiteren Untersuchung wurde der Messingschliff von Fig. 1 durch die in Fig. 3 dargestellte Flanschverbindung ersetzt, die ebenso dicht hielt wie der Schliff und noch wesentlich leichter zu lösen war. Die Flansche wurden mit je drei Klammern



leicht zusammengepresst und mit einer dünnen Schicht von Hochvakuumfett<sup>1)</sup> gedichtet. In Fig. 3 ist auch auf der rechten Seite die Verbindung mit dem gewellten „Boa“-Stahlrohr zu ersehen, welches den Anschluss an die Diffusionspumpe herstellt.

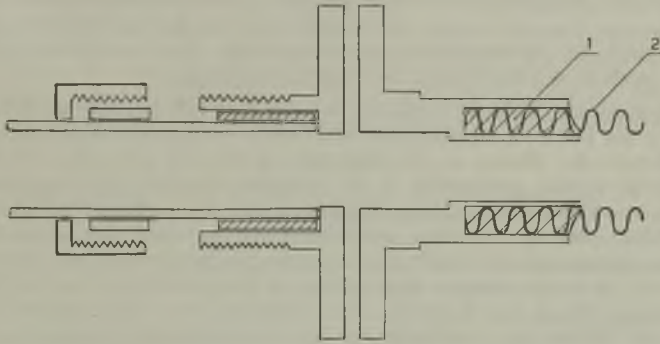


Fig. 3.

1. Liliendahlkitt. 2. „Boa“-Stahlrohr.

Fig. 4 zeigt eine in Stahl ausgeführte Form des Sublimationsrohres R, an welchem ein Flansch F und die Kühler K aufgeschweisst sind. Bei dieser Ausführung des Rohres werden die Gummidichtungen ganz vermieden. Um zu verhindern, dass sich die entstehenden metallischen Sublimate direkt auf dem stählernen Heizrohr niederschlagen, wurde eine 0,05 mm dicke Stahlfolie in das Rohr eingeschoben, derart, dass die entstehenden Sublimate sich vollständig auf der Folie niederschlugen. Nach dem Erkalten des Rohres konnte das Schiffchen leicht mit der Folie aus dem Ofen O herausgezogen werden. Wenn es sich darum handelt, die erhaltenen Sublimate zur weiteren Untersuchung mit Säuren zu lösen, so wird als Einlage am besten ein passendes klares Quarzrohr verwendet.

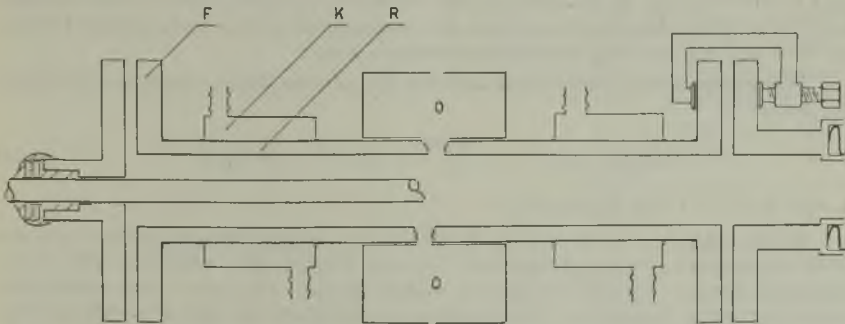


Fig. 4.

Zur Erzeugung des Vakuums diente eine Quecksilber-Parallelstrahl-Lichtbogenpumpe mit einer rotierenden Ölpumpe als Vorvakuum. Es genügte bei unsern Versuchen, die Quecksilberdämpfe der Pumpe mit einem Gemisch von Kohlendioxyd-Accton auszufrieren.

<sup>1)</sup> Es wurde das von *Sheperd* und *Ledig* (*J. Ind. Eng. Chem.* 19, 1059 (1927)) angegebene Fett verwendet, das sich sehr gut bewährt hat.

Mit der beschriebenen Sublimationsapparatur wurde nun eine Reihe von analysierten Messingproben des Handels untersucht. Die in das Schiffchen abgewogenen Proben wurden rasch auf die Sublimationstemperatur von 800—850° erhitzt und nun bis zur völligen Entzinkung auf dieser Temperatur gehalten. Nach Abstellung der Heizung wurde auf 450° erkalten gelassen und die weitere Abkühlung auf 100° durch Anblasen mit Druckluft beschleunigt. Nun erst wurden die Pumpen abgestellt und das Schiffchen im verbleibenden Vakuum bis auf Zimmertemperatur abgekühlt. Jetzt erst wurde die Apparatur vorsichtig geöffnet und das Kupfer im Schiffchen gewogen.

Im Verlauf der Sublimation schlägt sich das Zink am Ausgang des Heizrohres aus dem Ofen in der Form einer grobkristallinen Folie ab und anschliessend daran, im wirksamsten Bereich der Kühler, in der Form eines grauen bis schwarzen Pulvers. Spure dieses Pulvers wurden gelegentlich in der gekühlten Gasfalle der Dampfstrahlpumpe beobachtet. Das Kondensat des Zinks bildete einen 60—90 mm langen Belag, etwa 80 mm vom Schiffchen entfernt (Zone III). Im Abstand von ca. 8 mm vom heisseren Ende des Zinkbelages erschien ein sehr feinkörniger, brauner bis grauer Belag aus kleinen Mengen Blei (Zone II). In einem weiteren Abstand von ca. 5 mm schloss sich an die Bleizone ein kaum sichtbarer Hauch von Kupfer an, der besonders auf der Schutzhülle des Thermoelementes gut sichtbar war. Auf der Kuppe der Schutzhülle des Thermoelementes, da wo sie das Schiffchen berührte, zeigte sich bei einigen Versuchen ein 2—4 mm<sup>2</sup> grosser Fleck von violett bis rot glänzendem Kupfer, dessen Gewicht aber bei der Analyse vollständig vernachlässigt werden konnte (Zone I).

Die Vermutung, dass dieser Kupferbelag durch Zersetzung von dampfförmigen Kupfer-Zink-Verbindungen bei der Berührung mit dem Porzellan entstanden sei, konnte nicht gestützt werden. Wurde nämlich reines Kupferpulver unter den bei der Sublimation gewählten Versuchsbedingungen erhitzt, so entstand der Kupferhauch auf dem Thermoelement in genau gleicher Weise wie bei der Zersetzung der Messingproben.

Bei 820° C beträgt der Dampfdruck des Kupfers gemäss der von *Eucken*<sup>1)</sup> angegebenen Tensionsgleichung:

$$\log p_{\text{Cu}} \text{ (mm)} = - \frac{18350}{T} + 14,01 - 1,275 \log T \quad \dots \quad (8)$$

nur  $4,7 \times 10^{-6}$  mm Hg. Es leuchtet ein, dass bei diesem geringen Druck nur eine unmerkliche Verdampfung des Kupfers möglich ist, umso mehr als in dem herrschenden Vakuum von  $10^{-4}$  mm Hg nur eine Verdunstung erfolgen kann.

Wesentlich rascher verflüchtigt sich das Blei, dessen Tension nach der Gleichung von *Eucken*<sup>1)</sup>:

$$\log p_{\text{Pb}} \text{ (mm)} = - \frac{10280}{T} + 11,43 - 1,05 \log T \quad \dots \quad (9)$$

bei 820°  $6,9 \times 10^{-2}$  mm Hg erreicht.

In der Tabelle 1 S. 49 sind die Ergebnisse von einigen Messinganalysen nach der Sublimationsmethode zusammengestellt. Versuch 1 zeigt, dass schon bei 480° C beträchtliche Mengen von Zink verdampft werden können. Um jedoch eine vollständige Entzinkung eines zinkreichen Messingpulvers zu erreichen, ist eine 2½—3½-stündige Erhitzung bei 800—850° C im Vakuum erforderlich. Bei Versuch 4 war die noch unvollständige Entzinkung an der grauen Farbe des Rückstandes zu erkennen. Versuch 4 und 12, zu welchen ein Messing mit 14,38% Zink verwendet worden war, zeigen, dass die Proben zur vollständigen Entzinkung je dreimal während 3—4 Stunden im Vakuum auf 800 bis 810° C gehalten werden mussten, während zinkreichere Proben von gleicher Körnung schon nach 2½—3½ Stunden vollständig entzinkt waren. Zumal bei zinkarmen Proben ist die Anwendung von sehr feinkörnigen Feilspähnen unerlässlich. Orientierende Versuche hatten gezeigt, dass durch eine Beimischung von Zink zu zinkarmem Messingpulver

<sup>1)</sup> Metallwirtschaft 15, 27 (1936).

in etwa gleichen Mengen die Entzinkung begünstigt wird. Der Zinkdampf löst sich in beträchtlicher Menge in den Messingspähen auf und bewirkt dadurch eine Aufweitung des Gitters, wodurch die nachfolgende Entzinkung infolge der vermehrten innern Oberfläche begünstigt wird. Es entspricht dies ganz der Inquartierung der Gold-Silber-Körner, mit Silber, welche die Probierkunde vorschreibt, um die Herauslösung des Silbers aus der Legierung mit Salpetersäure zu ermöglichen.

Es bietet keinen Vorteil, die Körner bis zum Schmelzpunkt zu erhitzen, weil dann grössere Tropfen entstehen, die ihren Zinkgehalt relativ langsam abgeben. Bei noch weiterer Steigerung der Temperatur treten leicht mechanische Verluste durch den entweichenden Zinkdampf auf, und die Verdampfung des Kupfers beginnt merkbar zu werden.

Tabelle 1.

Messinganalysen durch Destillation im Vakuum von  $10^{-4}$  mm/Hg.

Nr.	Einwage g	Messing angew.			Rückstand % Cu	Anheizperiode (Ap) Erhitzungsdauer (Ed)	
		% Cu	% Zn	% Pb			
1	1,0000	57,91	40,59	1,50	80,73	Ap 40 Minuten bis 480° Ed 0	
2	1,1730	63,19	36,81	—	63,19	Ap 2 Stunden bis 850° Ed 1¼ Stunden bei 850°	
3	1,0002	63,19	36,81	—	63,10	Ap 2 Stunden bis 860° Ed 2 Stunden bei 860°	
4	1,0000	85,17	14,83	—	86,16	Ap 1¾ Stunden bis 820° Ed 3 Stunden bei 820°	
5	1,0000	85,17	14,83	—	87,29	Ap 1½ Stunden bis 800° Ed 2¾ Stunden bei 800°	
6	1,0000	85,17	14,83	—	85,19	Ap 7¼ Stunden bis 810° Ed 10 Stunden bei 810°	
7	1,0006	72,51	27,49	—	72,65	Ap 2¼ Stunden bis 810° Ed 3¾ Stunden bei 810°	
8	1,0006	72,51	27,49	—	72,58	Ap 2¼ Stunden bis 800° Ed 5 Stunden bei 800°	
9	1,0001	57,91	40,59	1,50	57,79	Ap 1¾ Stunden bis 800° Ed 2½ Stunden bei 800°	
10	0,5000	57,91	40,59	1,50	57,76	Ap 2½ Stunden bis 800° Ed 3¾ Stunden bei 800°	
11	0,5000	57,91	40,59	1,50	57,84	Ap 3½ Stunden bis 700° Ed 0	
12	0,5000	85,17	14,83	—	85,30	Ap 3 Stunden bis 800° Ed 9 Stunden bei 800°	
13	0,5000	72,51	27,49	—	72,66	Ap 4½ Stunden bis 800° Ed 1½ Stunden bei 800°	
14	0,5000	63,19	36,81	—	63,10	Ap 4½ Stunden bis 800° Ed 2 Stunden bei 800°	
15	0,5000	85,17	14,83	—	85,30	Ap 4¾ Stunden bis 800° Ed 3 Stunden bei 800°	

Bei einigen Analysen wurde das erhaltene Sublimat in wenig Salpetersäure gelöst und das Blei als Sulfat bestimmt. Wie aus Tabelle 2 S. 50 zu ersehen ist, wird das Blei vollständig aus dem Grundmetall abdestilliert, so dass reines Kupfer zurückbleibt.

Tabelle 2.

Einwage g	Messing angew.			Im Sublimat Pb gef. %	Im Rückstand Pb gef. %	Anheizperiode (Ap) Erhitzungs- dauer (Ed)	Rückstand % Cu	Reinheit des Cu im Rückstand
	% Cu	% Zn	% Pb					
1,0004	57,91	40,59	1,50	1,503	—	Ap 2 ½ Std. bis 800° Ed 4 ¼ Std. bei 800°	57,76	—
0,5000	57,91	40,59	1,50	1,490	—	Ap 2 ½ Std. bis 800° Ed 3 ¼ Std. bei 800°	57,79	—
0,5000	57,91	40,59	1,50	—	Spuren < 0,01	Ap 2 ½ Std. bis 800° Ed 3 ¼ Std. bei 800°	57,80	99,90

Wenn es sich nur um die Bestimmung des Kupfergehaltes handelt, können mehrere Proben, in getrennten Schiffchen, in einer Operation entzinkt und entbleit werden. Der Firma *Oederlin & Co.*, Baden, danken wir bestens für die Überlassung von Messingproben zu den Analysen.

### Zusammenfassung.

Es werden Kupferbestimmungen in Messingpulver beschrieben, wobei die flüchtigen Bestandteile durch Erhitzen der Proben in einem Vakuum von  $10^{-4}$  mm Hg auf 800—850° C vollständig wegsublimiert werden. Das in dem Messing vorhandene Zink und Blei wird in praktisch getrennten Zonen an den gekühlten Enden des Ofens kondensiert, während das Kupfer in der Form eines porösen, pulvrigen, hellroten Aggregates zurückbleibt.

Die Entzinkung und Entbleiung gehen um so rascher vonstatten, je höher der anfängliche Zinkgehalt des Messings war.

Zeitbestimmend für die Entfernung des Bleis und Zinks ist die Diffusion dieser Elemente aus dem Innern der Messingkörner an die Oberfläche. Daher müssen die Proben in feiner Körnung zur Analyse verwendet werden.

Laboratorium für anorganische Chemie,  
Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

5. Etudes sur les matières végétales volatiles XXVII<sup>1)</sup>.

Présence de *d,l*-triméthyl-1,1,3-cyclopentanone-(4) dans l'essence de menthe pouliot (*Mentha Pulegium* L.)

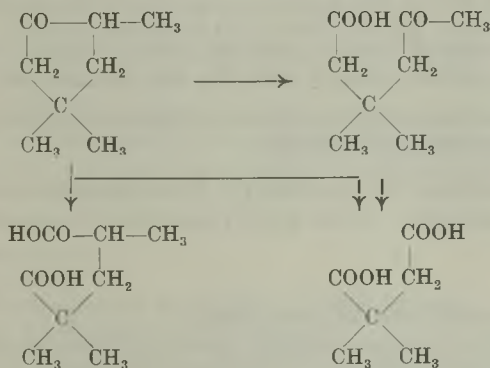
par Y. R. Naves.

(2 XII 43)

Les fractions distillées d'essence de menthe pouliot renfermant les terpènes ainsi que les fractions alcooliques satellites présentent une odeur menthée très vive qu'effacent les traitements par la semicarbazide et par l'hydroxylamine. Leur indice de carbonyle<sup>2)</sup> avoisine 8 à 10. Après que la nature cétonique des produits oximables a été reconnue par l'absence d'oxydation au contact d'hydroxyde d'argent en présence d'alcali, une fraction de terpènes et d'alcools légers p. d'éb. = 155—162°, pesant 1850 gr. (correspondant à 113 kg. d'essence) a été traitée par le chlorure d'acétyl-hydrazide-pyridinium (réactif P de Girard et Sandulesco); elle a donné 21 gr. de cétones dont 18,5 gr. ont distillé entre 159,5 et 160,5°/760 mm. et ont paru homogènes:

$$d_4^{20} = 0,8740; n_D^{20} = 1,42846; n_D^{20} = 1,43075; n_F^{20} = 1,43630;$$

$(n_F - n_C) \times 10^4 = 78,4; \delta = 89,7;$  l'odeur est un peu âpre et très vive, elle rappelle de manière caractéristique celle qu'exhale la menthe pouliot fleurie, au cours des journées chaudes.



L'analyse élémentaire a indiqué C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O et l'oximétrie 97,9% de cétone, d'où RM<sub>D</sub> trouvée = 37,33 (calculée = 36,95); M × n<sub>D</sub><sup>20</sup> trouvé = 180,44 (calculé = 182,18). D'après les valeurs de la dispersion

<sup>1)</sup> XXVIème communication: Helv. 26, 2151 (1943).

<sup>2)</sup> Suivant: Helv. 22, 646 (1939).

spécifique de réfractivité, de la réfraction moléculaire et en raison de l'absence de bromoforme après traitement par l'hypobromite alcalin, il pouvait s'agir d'une cyclanone, et d'après  $d, n_D$ , non d'une cyclohexanone, mais plutôt d'une cyclopentanone. Effectivement, l'oxydation permanganique en milieu alcalin et l'oxydation chromique ont donné de l'acide acétyl- $\gamma$ -diméthyl- $\beta, \beta$ -butyrique et l'oxydation nitrique un mélange d'acide diméthyl-as-succinique et d'acide triméthyl- $\alpha, \alpha'$ -glutarique. Il s'agissait donc de triméthyl-1,1,3-cyclopentanone-(4).

La semicarbazone a p. de f. = 158,5—159°, la dinitro-2,4-phénylhydrazone p. de f. = 160,5—161°. L'oxime a été obtenue liquide. La cétone est insoluble dans la solution de sulfite de sodium selon *Burgess*. Traitée par le réactif P dans les conditions standard, elle ne se combine que pour 40 à 60 %. De semblables paresseuses réactionnelles ont déjà été soulignées<sup>1)</sup>. Un second et identique traitement de la fraction d'essence qui n'avait pas réagi a effectivement livré encore 15 gr. de cétone.

Traitée par l'aldéhyde benzoïque ou par l'aldéhyde anisique au contact d'alcali, la cétone n'a pas donné de produits cristallisables ou définis<sup>2)</sup>.

La plupart des traits caractéristiques du spectre *Raman* se retrouvent dans les spectres du méthyl-cyclopentane<sup>3)</sup> 4), de la méthyl-1-cyclopentanone-(2) et de la méthyl-1-cyclopentanone-(3)<sup>5)</sup>. Les fréquences cyclaniques<sup>6)</sup> sont particulièrement nettes: 775, 1188, 1285  $\text{cm}^{-1}$ . La fréquence de l'effet du carbonyle est dédoublée, fait déjà noté relativement à la cyclopentanone elle-même<sup>7)</sup>.

285 (7), 313 (2), 335 (7), 382 (2), 412 (10), 417 (6), 487 (10), 511 (8), 552 (3), 563 (3), 600 (3), 603 (3), 690 (17), 722 (13), 760 (3), 775 (9), 840 (5), 917 (11), 952 (8), 1010 (2), 1041 (3), 1072 (3), 1130 (3), 1188 (5), 1208 (3), 1236 (2), 1255 (3), 1285(7), 1343 (1), 1396 (7), 1450 (20), 1725 (10), 1736 (7), 2863 (23), 2922 (20), 2947 (24).

Les valeurs entre parenthèses représentent les intensités enregistrées au microphotomètre, celle de l'effet 1450 étant égale à 20.

Des préparations de triméthyl-1,1,3-cyclopentanone-(4) ont été précédemment décrites. Voici leurs caractères éventuellement ramenés à 20°:

<sup>1)</sup> *Naves, Papazian, Helv. 25, 1042 (1942).*

<sup>2)</sup> La diméthyl-1,1-cyclopentanone-(2) donne un dérivé benzyldénique (*Blanc, Bl. [4] 3, 781 (1908)*), non la méthyl-1-cyclopentanone-(2) (*Wallach, v. Martius, Mallison, K. Ges. Wiss. Göttingen, 1907, 399*).

<sup>3)</sup> *Kohlrausch, Reitz, Stockmair, Z. physikal. Ch. [B.] 32, 229 (1936).*

<sup>4)</sup> *Rosenbaum, Jacobson, Am. Soc. 63, 2842 (1941).*

<sup>5)</sup> *Piaux, C. r. 197, 1647 (1933).*

<sup>6)</sup> Cfr. *Godchot, Canals, Cauquil, C. r. 194, 1574 (1932).*

<sup>7)</sup> *Biquard, Bl. [5] 8, 60 (1941).*

	p. d'éb.	d	n <sub>D</sub>	RM <sub>D</sub>	p. de f. semicarb.
<i>Wallach</i> <sup>1)</sup> . . . . .	159,5—161°	0,8769	1,4321	37,31	171—173,5°
<i>Dey, Linstead</i> <sup>2)</sup> . . . . .	160°/768 mm.	0,8778	1,4328	37,31	167—168°
<i>Auterinen</i> <sup>3)</sup> . . . . .	—	—	—	—	169—171°
<i>Voitila</i> <sup>4)</sup> . . . . .	159—161°	—	—	—	167—168°

*Wallach* a obtenu cette cétone en appliquant à la dihydro-isophorone une méthode générale de dégradation de cyclohexanones en cyclopentanones basée sur la transposition des diosphénols en acides cyclopentanol-1-carboxyliques-(1)<sup>5)</sup>. *Dey* et *Linstead*, *Auterinen*, l'ont préparée par raccourcissement de cycle, en réduisant selon *Clemmensen* la méthone (Dimedon; diméthyl-dihydrorésorcine), opération précédemment décrite par *Qudrat-i-Khuda*<sup>6)</sup> qui l'avait mal interprétée. *Voitila* a obtenu la triméthyl-cyclopentanone par l'hydrogénation de la triméthyl-1,1,3-cyclopentène-2-one-(4), résultant de l'action de l'oxyde de zinc sur les chloro-, bromo-, acétyl-triméthyl-1,1,4-cyclohexane-dione-(3,5) (méthyl-méthone).

Par l'oxydation de la triméthyl-cyclopentanone, *Wallach*, *Dey* et *Linstead*, *Voitila*, ont obtenu l'acide acétyl- $\gamma$ -diméthyl- $\beta$ , $\beta$ -butyrique, ce qui établit sa structure.

*Qudrat-i-Khuda* et *Gosh*<sup>7)</sup> ont considéré la cétone obtenue par *Wallach* à partir de la dihydro-isophorone comme la triméthyl-1,1,3-cyclopentanone-(5). La seule preuve qu'ils auraient apportée serait l'identité du point de fusion de la semicarbazone de la cétone selon *Wallach*, de la semicarbazone de la cétone issue de la cyclisation d'ester triméthyl- $\alpha$ , $\alpha$ , $\gamma$ -adipique et du mélange de ces préparations<sup>8)</sup>.

En raison des désaccords que nous relevons entre les caractères de la préparation décrite par *Wallach* et ceux de la cétone extraite de l'essence de menthe pouliot et étant donné l'absence de pouvoir rotatoire chez la semicarbazone (excluant l'hypothèse de son doublement spontané), il a paru nécessaire de renouveler la préparation selon *Wallach*.

<sup>1)</sup> A. 414, 328 (1918).

<sup>2)</sup> Soc. 1935, 1063.

<sup>3)</sup> Suomen Kemitilehti 10 B, 22 (1937); C. 1938. II, 1948.

<sup>4)</sup> Ann. Acad. Sci. fennicae [A], 49, 105 (1938).

<sup>5)</sup> *Wallach*, A. 414, 271 (1918); cfr. *Faworsky, Boshowski*, ж. 46, 1097 (1914); *Namethkin*, Die Umlagerung alizyklischer Kerne ineinander, 10, 12, Stuttgart (1925).

<sup>6)</sup> Nature, London, 132, 210 (1933).

<sup>7)</sup> J. Indian chem. Soc. 16, 287 (1939).

<sup>8)</sup> La triméthyl-1,1,3-cyclopentanone-(5) possède une odeur camphrée, alors que l'odeur de la cétone isomère est menthée. D'autre part la bromuration de l'isophorone donne la dibromo-4,4-triméthyl-1,1,3-cyclohexanone-(5), car *Wallach* a obtenu le diosphénol correspondant par l'oxydation permanganique de l'isophorone, et non le dérivé dibromé en 6 comme l'admettent les auteurs indiens.

La triméthyl-1,1,3-cyclopentanone-(4) ainsi atteinte possédait des caractères distincts de ceux relatés par *Wallach*, et comparables à ceux de la préparation isolée de l'essence de menthe pouliot :

P. d'éb. = 159,5—160,5°/760 mm.;  $d_4^{20} = 0,8748$ ;  $n_D^{20} = 1,42933$ ;  $n_D^{20} = 1,43162$ ;  $n_F^{20} = 1,43713$ ;  $(n_F - n_C) \times 10^4 = 78,0$ ;  $\delta = 89,2$ ;  $RM_D = 37,36$ . La semicarbazone p. de f. = 159—159,5°, la dinitro-2,4-phénylhydrazone p. de f. = 160—160,5° ont été éprouvées en mélange avec les dérivés de la cétone végétale.

La triméthyl-1,1,3-cyclopentanone-(4) prend place à côté des peu nombreuses substances cyclopentaniques (ou cyclopenténiques) rencontrées dans les végétaux: jasmone<sup>1</sup>); pyréthrolone (pyréthrines)<sup>2</sup>); lancéol<sup>3</sup>); acide népétalique et népétalactone<sup>4</sup>); acides des chaulmoogra (chaulmoogrique; hydnocarpique). Chez la triméthyl-cyclopentanone, la jasmone, la pyréthrolone seulement on a pu, jusqu'à aujourd'hui, identifier un chaînon à squelette isoprénique. L'élément squelettique de la triméthyl-cyclopentanone existe dans le fenchane et dans l'isobornylane. Il n'est pas possible de décider maintenant si cette cétone résulte de l'adjonction d'un élément linéaire à un élément isoprénique ou de la dégradation d'un élément poly-isoprénique. Le même dilemme existe au sujet de l'angustione et de la déshydro-angustione, cétones isolées de l'essence de rameau de *Backhousia angustifolia*<sup>5</sup>) et dont la dégradation en milieu alcalin ou acide conduit de l'angustione à la triméthyl-1,1,3-cyclohexanedione-(4,6) et de la déshydro-angustione à la triméthyl-1,1,3-cyclohexène-2-dione-(4,6)<sup>6</sup>), dont l'appareusement à la méthylméthone (triméthyl-1,1,4-cyclohexane-dione-(3,5)), dégradée elle-même en triméthyl-1,1,3-cyclopentène-2-one-(4) par *Voitila*, est évident.

### Partie expérimentale.

Les microanalyses ont été effectuées par Melle *D. Hohl*. Les ascensions capillaires et les fréquences *Raman* ont été déterminées par *P. Bachmann*.

Les p. de f. et les p. d'éb./760 mm. sont corrigés.  $\delta$  représente la dispersion spécifique dans l'intervalle F—C.

*Extraction de triméthyl-cyclopentanone.* La fraction d'essence de menthe pouliot a été ajoutée en 30 min. au mélange bouillant de 100 gr. d'acide acétique, 500 gr. d'alcool méthylique et 100 gr. de chlorure d'acétyl-hydrazide-pyridinium. Après 90 min. d'ébullition complémentaire, le produit, refroidi à environ 0°, a été presque entièrement neutralisé par rapport au bleu de bromo-thymol par l'addition de lessive de soude. La couche inférieure a été successivement épuisée au pentane, filtrée sur papier mouillé, diluée de 750 cm<sup>3</sup> d'eau, rendue 2-n chlorhydrique, surmontée de 100 cm<sup>3</sup> de pentane et, après 2 h. de repos, extraite à plusieurs reprises par ce dissolvant. La fraction cétonique brute (23 gr.) a été rectifiée dans la vapeur d'eau et les 21 gr. isolés, distillés à la pression atmosphérique, ont donné 18,5 gr. de cétone. En outre des caractères cités plus haut, ont été déterminés:

$\gamma_{20} = 26,02$ ;  $\gamma_{60} = 22,39$  (dyn./cm.); d'où parachor = 325,9—325,7 (calculé, *Sugden* = 328,8).

3,110 mgr. subst. ont donné 8,680 mgr. CO<sub>2</sub> et 3,130 mgr. H<sub>2</sub>O

C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> O	Calculé C 76,12	H 11,19%
	Trouvé „ 76,12	„ 11,26%

<sup>1</sup>) *Ruzicka, Pfeiffer, Helv. 16, 1208 (1933); Treff, Werner, B. 66, 1521 (1933); 68, 640 (1935).*

<sup>2</sup>) *La Forge, Haller, Am. Soc. 58, 1061, 1777 (1936); J. Org. Chem. 2, 546 (1938); Acree, La Forge, ibid. 5, 430 (1940).*

<sup>3</sup>) *Bradfield, Francis, Penfold, Simonsen, Soc. 1936, 1619.*

<sup>4</sup>) *McElwain, Bright, Johnson, Am. Soc. 63, 1558 (1941).*

<sup>5</sup>) *Penfold, J. Proc. Roy. Soc. New South Wales, 57, 300 (1924).*

<sup>6</sup>) *Gibson, Penfold, Simonsen, Soc. 1930, 1186; Cahn, Gibson, Penfold, Simonsen, Soc. 1933, 286.*



*Semicarbazone.* La semicarbazone brute obtenue par l'action d'acétate de semicarbazide sur 1 gr. de cétone a p. de f. = 152—158°. Après recristallisations dans l'alcool éthylique 70% et dans le benzène, elle pèse 0,95 gr. et a p. de f. = 158,5—159°<sup>1)</sup>. Des essais de fractionnement par précipitation progressive des solutions éthérées par addition d'éther de pétrole, par circulation de la solution benzénique dans une colonne d'alumine (standardisée pour chromatographie selon *Brockmann*) ont donné des jets identiques par leurs solubilités, leurs points de fusion, leur transformation en dinitro-2,4-phénylhydrazone. Les eaux-mères initiales ont livré 0,010 gr. d'un mélange p. de f. = 159—164—168°.

3,685 mgr. subst. ont donné 7,950 mgr. CO<sub>2</sub> et 3,100 mgr. H<sub>2</sub>O

3,850 mgr. subst. ont donné 0,642 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> corr. (21°; 730 mm.)

C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>ON<sub>3</sub>    Calculé C 58,96    H 9,36    N 22,94%

Trouvé ,, 58,84    ,, 9,42    ,, 22,95%

*Dinitro-2,4-phénylhydrazone.* De 0,5 gr. de semicarbazone il a été obtenu 0,80 gr. de dinitro-phénylhydrazone recristallisée dans le mélange de 2 vol. d'alcool méthylique et de 1 vol. d'acétate d'éthyle, sous la forme d'une poudre cristalline jaune-orangé à reflets auriques, p. de f. = 160,5—161°.

3,420 mgr. subst. ont donné 6,905 mgr. CO<sub>2</sub> et 1,850 mgr. H<sub>2</sub>O

3,850 mgr. subst. ont donné 0,637 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> corr. (21°; 728 mm.)

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>    Calculé C 54,88    H 5,93    N 18,30%

Trouvé ,, 55,06    ,, 6,05    ,, 18,40%

*Oxydation en acide acétyl-γ-diméthyl-β,β-butyrique*<sup>2)</sup>. 2 gr. de cétone et 25 cm<sup>3</sup> d'eau ont été additionnés en l'espace de 12 h., sur une secoueuse, à la température du laboratoire, de 45,5 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse de permanganate de potassium à 3,15%. Après 4 h. d'agitation complémentaire, le mélange a été filtré. Le filtrat, réduit au tiers par évaporation à l'air libre, a été acidifié au virage du rouge congo par addition d'acide phosphorique et épuisé par l'éther. Il a été obtenu 1,4 gr. d'acides huileux qui, traités par l'acétate de semicarbazide ont donné 1,5 gr. de semicarbazone, recristallisée dans l'alcool 70%, poudre microcristalline p. de f. = 170,5—171°.

3,425 mgr. subst. ont donné 6,325 mgr. CO<sub>2</sub> et 2,490 mgr. H<sub>2</sub>O

3,120 mgr. subst. ont donné 0,549 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> corr. (23°; 728 mm.)

C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>    Calculé C 50,20    H 7,96    N 19,53%

Trouvé ,, 50,36    ,, 8,13    ,, 19,44%

0,4 gr. ont été transformés en dinitro-2,4-phénylhydrazone. Cette dernière, recristallisée dans l'alcool méthylique, est une poudre jaune vif, devenant orangée à chaud (thermochromie réversible), p. de f. = 154—154,5°.

3,465 mgr. subst. ont donné 6,295 mgr. CO<sub>2</sub> et 1,690 mgr. H<sub>2</sub>O

3,090 mgr. subst. ont donné 0,461 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> corr. (21,5°; 734 mm.)

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>N<sub>4</sub>    Calculé C 49,68    H 5,365    N 16,57%

Trouvé ,, 49,55    ,, 5,46    ,, 16,70%

L'acide a été préparé pour comparaison à partir de l'ester de l'acide méthonedicarboxylique (oxyde de mésityle et malonate d'éthyle)<sup>3)</sup>. Les essais de point de fusion des mélanges des dérivés ont été satisfaisants.

1 gr. de triméthyl-cyclopentanone a été oxydée par le mélange de *Beckmann* suivant *Wallach*<sup>4)</sup>. Les acides obtenus (0,42 gr.) ont conduit à 0,35 gr. de semicarbazone de l'acide acétyl-γ-diméthyl-β,β-butyrique.

*Oxydation en acide triméthyl-α,α',α'-glutarique et en acide diméthyl-as-succinique*<sup>4)</sup>. Le mélange de 1 gr. de cétone et de 20 cm<sup>3</sup> d'acide nitrique à 50% a été porté 30 min. au reflux, ensuite évaporé à sec. Le résidu a été entraîné à la vapeur en milieu fortement

<sup>1)</sup> Capillaire,  $\Delta t/t = 1,5^\circ/\text{min.}$ , tubes mis à 25° et à 155°; même observ. sur bloc *Maquenne*, éch. mis à 155°, à l'air libre, sur métal chromé.

<sup>2)</sup> *Tauno Voitila (Fjäder)*, loc. cit., 105.

<sup>3)</sup> *Ruzicka*, *Helv.* 2, 154 (1919); *Quadrat-i-Khuda*, *Soc.* 1929, 207; *Dey, Linstead*, *Soc.* 1935, 1063.

<sup>4)</sup> Cfr. *Dey, Linstead*, loc. cit.

sulfurique<sup>1</sup>). Le distillat a été additionné de lait de chaux à l'ébullition, et le sel de calcium précipité a été isolé avant refroidissement. Délayé dans l'acide chlorhydrique concentré tiède, il a libéré l'acide, cristallisant par refroidissement. Cette fraction et celle extraite par l'acétate d'éthyle des eaux-mères, recristallisées dans le benzène, ont donné l'acide diméthyl-as-succinique p. de f. = 140°. L'essai de mélange a été effectué avec une préparation obtenue à partir de méthone<sup>2</sup>). L'anilide, préparée selon *Auwers*<sup>3</sup>), recristallisée dans l'alcool éthylique 70%, se présente sous la forme d'aiguilles brillantes, p. de f. = 188,5—189° (essai de mélange).

La fraction d'acides non distillée en milieu sulfurique a été isolée après addition de solution chlorhydrique de chlorure de baryum, filtration, évaporation à sec, au moyen d'éther de pétrole p. d'éb. = 40—60°. L'extrait a été sublimé sous 0,8 mm. et le sublimat recristallisé dans l'eau. Les cristaux pesaient 0,35 gr.; p. de f. = 98°. L'anilide, obtenue suivant *Auwers*<sup>4</sup>), recristallisée dans l'alcool 70% puis dans le benzène, se présentait sous la forme d'aiguilles soyeuses, p. de f. = 164—165°, ne donnant pas de dépression du point de fusion en mélange avec une autre préparation d'anilide de l'acide triméthyl- $\alpha, \alpha, \alpha'$ -glutarique.

*Synthèse de triméthyl-1, 1, 3-cyclopentanone-(4) au départ de dihydro-isophorone.* La dihydro-isophorone (triméthyl-1, 1, 3-cyclohexanone-(5)) résultait de l'hydrogénation d'isophorone au contact de catalyseur Ni *Raney*; elle a été purifiée par l'intermédiaire de sa semicarbazone.

P. d'éb. = 51—52°/10 mm.; 189—189,5°/760 mm.;  $d_4^{20} = 0,8907$ ;  $n_D^{20} = 1,44094$ ;  $n_D^{20} = 1,44328$ ;  $n_F^{20} = 1,44896$ ;  $(n_F - n_C) \times 10^4 = 80,2$ ;  $\delta = 90,0^5$ ).

100 gr. de dihydro-isophorone, dissous dans 300 cm<sup>3</sup> d'acide acétique, ont été additionnés d'un petit cristal d'iode, puis entre 10 et 20°, en agitant, de 255 gr. de brome. La masse obtenue a été versée sur 1000 gr. de glace pulvérisée, essorée sur toile, lavée à l'eau. Après cristallisations dans l'alcool méthylique, il a été obtenu 175 gr. de dérivé dibromé p. de f. = 89—89,5° et 43 gr. d'huiles incristallisables.

170 gr. de dérivé dibromé ont été transformés suivant les indications de *Wallach*<sup>6</sup>). Le diosphénol n'a pas été isolé mais aussitôt traité, à 140°, par la solution hydro-alcoolique de potasse. La fraction distillée dans la vapeur d'eau, en milieu phosphorique, pesant 58 gr. (54,7% théorique), renfermant l'acide triméthyl-1, 1, 3-cyclopentanol-4-carboxylique-(4), était une huile visqueuse de couleur foncée. Elle n'a pu être cristallisée.

Le mélange des 58 gr. d'acides, de 1000 cm<sup>3</sup> d'eau, de 66 gr. de bioxyde de manganèse à 90%, de 87 gr. d'acide phosphorique à 85%, soumis à l'entraînement à la vapeur d'eau, a livré 21 gr. de cétone (41,4% théorique, l'acide étant considéré comme pur), p. d'éb. = 159,5—160,5°, dont les caractères sont mentionnés plus haut.

## RÉSUMÉ

L'essence de menthe pouliot renferme une proportion faible de *d, l*-triméthyl-1, 1, 3-cyclopentanone-(4) identifiée par ses caractères physiques, par l'analyse élémentaire et l'analyse fonctionnelle, par l'oxydation dégradative et par la comparaison avec la cétone préparée à partir de dihydro-isophorone selon *Wallach*. Le p. de f. de la semicarbazone ne correspond pas aux données antérieurement publiées.

Laboratoires scientifiques de *L. Givaudan & Cie, S. A.*,  
Vernier-Genève.

<sup>1</sup>) *Auwers, Schlosser, A. 292, 160 (1896).*

<sup>3</sup>) *A. 292, 185 (1896).*

<sup>2</sup>) *Vorländer, Gärtner, A. 304, 15 (1899).*

<sup>4</sup>) *A. 292, 224 (1896).*

<sup>5</sup>) *Cfr. Knoevenagel, A. 297, 198 (1897); Pringsheim, Bondi, B. 58, 1414 (1925).*

<sup>6</sup>) *A. 437, 186 (1924).*

## 6. Zur Kenntnis der Sesquiterpene.

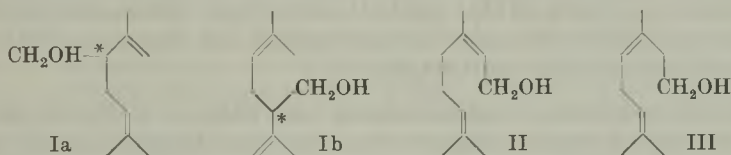
(61. Mitteilung<sup>1)</sup>).

### Synthese eines aliphatischen Sesquiterpenalkohols mit unregelmässiger Isoprenkette

von H. Schinz und P. H. Müller<sup>2)</sup>.

(16. XII. 43.)

Vor einiger Zeit wurde im französischen Lavendelöl ein dem Geraniol ähnlicher aliphatischer Monoterpenalkohol der Bruttoformel  $C_{10}H_{18}O$  aufgefunden, der ein unregelmässiges Isoprenskelett besitzt<sup>3)</sup>. Die Konstitution dieser als Lavandulol bezeichneten neuen Verbindung konnte als diejenige eines 2,6-Dimethyl-5-oxymethyl-heptadiens-(2,6) festgelegt werden<sup>4)</sup> und wurde durch die Formelbilder Ia und Ib veranschaulicht, wobei Ib eine andere Schreibweise darstellt, welche die nahe Verwandtschaft mit Geraniol (II) und die formale Zurückführbarkeit auf p-Cymol zum Ausdruck bringt.



Das natürliche Lavandulol ist optisch aktiv (das Asymmetriezentrum ist in der Formel mit \* bezeichnet). Das Racemat war schon früher durch Kondensation von Methylheptenon mit Formaldehyd, Umsetzung des entstehenden Ketoalkohols mit Methylmagnesiumjodid und Wasserabspaltung synthetisch erhalten worden<sup>5)</sup>.

Wir haben nun mit Hilfe der gleichen Reaktionen den entsprechenden Alkohol der Sesquiterpenreihe (VIIa) dargestellt, indem wir statt von Methylheptenon von Geranylaceton (IV) ausgingen. Die geringere Reaktionsfähigkeit des Geranylacetons wirkte sich für unsere Synthese sehr günstig aus. Bei der Umsetzung mit Formaldehyd in Gegenwart von Bariumhydroxyd findet Kondensation ausschliesslich an der zum Carbonyl benachbarten Methylengruppe statt, und der erhaltene Ketoalkohol (V) stellt deshalb eine einheitliche Substanz dar,

<sup>1)</sup> 60. Mitt. Helv. 26, 1553 (1943).

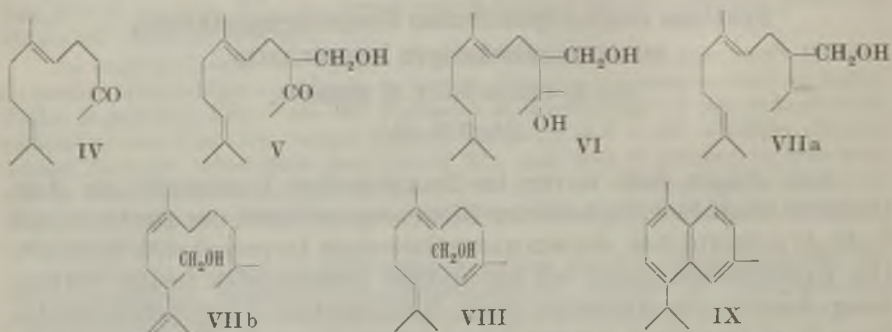
<sup>2)</sup> Vgl. Diss. E.T.H. 1943.

<sup>3)</sup> H. Schinz und C. F. Seidel, Helv. 25, 1572 (1942).

<sup>4)</sup> H. Schinz und J.-P. Bourquin, Helv. 25, 1591 (1942).

<sup>5)</sup> Ruzicka und Roethlisberger, Helv. 18, 439 (1935); H. Schinz und C. F. Seidel, Helv. 25, 1588 (1942).

während beim Methylheptonen z. T. auch Kondensation an der Methylgruppe eintritt unter Entstehung eines Gemisches von zwei isomeren Ketoalkoholen. Dem synthetischen *d,l*-Lavandulol ist daher eine gewisse Menge des  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Analogon des Geraniols (III) beigemischt.



Das Oxymethyl-geranylaceton (V) lieferte mit Methylmagnesiumjodid das Glykol (VI), das nach kurzer Behandlung mit Phthalsäure-anhydrid bei 180—200° das 2,6,10-Trimethyl-9-oxymethyl-undekatrien-(2,6,10) (VIIa) ergibt<sup>1</sup>). Die etwas andere Schreibweise (VIIb) verdeutlicht die nahe Verwandtschaft mit Farnesol (VIII) und die Zurückführbarkeit auf Cadalin (IX).

An der mittleren Doppelbindung von VIIa (= VIIb) ist theoretisch *cis,trans*-Isomerie möglich. Da aber diese Doppelbindung jener des verwendeten Geraniols entspricht, welche der Hydroxylgruppe benachbart liegt, und Geraniol andererseits *trans*-Form besitzt (während Nerol das *cis*-Isomere darstellt), darf man wohl annehmen, dass der neue Sesquiterpenalkohol ebenfalls die *trans*-Form darstellt, vorausgesetzt allerdings, dass bei den einzelnen Reaktionen keine Isomerisierung stattfindet.

Wir haben vergeblich versucht, auch das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Isomere des neuen Sesquiterpenalkohols nach der gleichen Methode darzustellen, nach der das — ebenfalls eine zum Hydroxyl  $\alpha,\beta$ -ständige Doppelbindung aufweisende — Isolavandulol<sup>2</sup>) erhalten worden war. Es gelang uns nicht, das hierfür nötige Zwischenprodukt  $\alpha$ -Methylen-geranylaceton herzustellen. Schon beim Methylheptonen erwies sich die Methylierung an der zum Carbonyl  $\alpha$ -ständigen  $\text{CH}_2$ -Gruppe als eine recht heikle Operation, die sich bei dem viel reaktionsträgeren Geranylaceton überhaupt nicht mehr bewerkstelligen liess.

Wir danken der Firma *Firmenich & Co.* in Genf für die Unterstützung dieser Arbeit.

<sup>1</sup>) Die neu entstehende Doppelbindung tritt dabei ausschliesslich in  $\beta,\gamma$ -Stellung zur primären Hydroxylgruppe, siehe darüber *Schinz und Bourquin*, l. c.

<sup>2</sup>) *Schinz und Bourquin*, l. c.

## Experimenteller Teil<sup>1)</sup>.

### $\alpha$ -Oxymethyl-geranylaceton (V).

Ausgangsmaterial. Das Geranylaceton<sup>2)</sup> wurde wie üblich durch Kondensation von Geranylchlorid mit Acetessigeste und darauffolgende Ketonspaltung mit Bariumhydroxyd gewonnen. Das Geranylchlorid stellten wir zuerst nach den Angaben von *L. Ruzicka*<sup>3)</sup> aus Geraniol und Phosphortrichlorid dar. Eine Variante dieser Methode mit einem Zusatz von Pyridin ergab keine Erhöhung der Ausbeute<sup>4)</sup>. In Übereinstimmung mit den Literaturangaben erhielt man ein innerhalb eines Intervalls von 20° siedendes Rohchlorid. Bei der fraktionierten Destillation konnte daraus eine gewisse Menge eines bei ca. 84° (12 mm) siedenden Anteils abgetrennt werden, der zweifellos aus Linalylchlorid bestand. Es tritt also bei der Halogenierung teilweise eine Allylumlagerung ein. Die Hauptmenge des erhaltenen Chlorids siedete jedoch bei 90—105° (12 mm) und bestand zum grössten Teil aus Geranylchlorid. Der tiefsiedende Chloridanteil reagierte ebenfalls zum grössten Teil mit Natriumacetessigeste und lieferte das gleiche Kondensationsprodukt wie das Geranylchlorid. Offenbar tritt also bei dieser Reaktion wieder Allylumlagerung in der Richtung tertiär  $\rightarrow$  primär ein. Das erhaltene Geranylaceton gab das bekannte<sup>5)</sup> Semicarbazon vom Smp. 94,5° (aus Methanol).

Das mit Phthalsäure-anhydrid aus dem Semicarbazon regenerierte Geranylaceton zeigte  $d_4^{21} = 0,8680$ ;  $n_D^{21} = 1,4671$ . Das Geranylaceton reagiert im Gegensatz zu Methylheptenon mit gesättigter Natriumhydrogensulfidlösung nur langsam und sehr unvollständig.

Kondensation von Geranylaceton und Formaldehyd. Wegen der relativen Reaktionsträgheit des Ketons wurde die Kondensation bei höherer Temperatur ausgeführt. 80 g Geranylaceton vom Sdp. 126—130° (11 mm), das nicht über ein kristallisiertes Derivat gereinigt worden war, 33,2 cm<sup>3</sup> 35-proz. wässrige Formalinlösung, 8,3 g kristallisiertes Bariumhydroxyd und 100 g Alkohol schüttelte man in einem Rundkolben gut durch und stellte darauf, immer unter Schütteln, in Wasser von 60° ein. Schliesslich wurde unter weiterem Schütteln noch  $\frac{1}{2}$  Stunde auf dem kochenden Wasserbad erhitzt. An den Wänden schied sich eine schwer lösliche, gelbe, honigartige Masse ab. Dann schüttelte man noch 2 Tage auf der Maschine weiter und säuerte hierauf vorsichtig und unter Eiskühlung mit Salzsäure an. Das Reaktionsprodukt wurde in Äther aufgenommen und mit Wasser und Sodalösung gewaschen. Nach dreimaliger fraktionierter Destillation erhielt man:

1) 69 g Ausgangsprodukt vom Sdp. 127—130° (11 mm) = 86%

2) 8,7 g Oxymethyl-geranylaceton vom Sdp. 120—125° (0,12 mm) = 9,5%

Verluste (z. Z. durch Verharzung) = 4,5%

Zur Analyse wurde von Fraktion 2 ein mittlerer Anteil vom Sdp. 122° (0,15 mm) aufgefangen.

$$d_4^{22} = 0,9344; n_D^{21} = 1,4818$$

3,805 mg Subst. gaben 10,446 mg CO<sub>2</sub> und 3,652 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 74,95 H 10,78%

Gef. „ 74,92 „ 10,74%

Der Ketoalkohol ergab mit einer 35-proz. ätherischen Lösung von Cyansäure ein Allophanat, das in rohem Zustand schmierig war. Durch dreimalige Reinigung aus wässrigem Methanol konnten Krystalle vom Smp. 99—100° erhalten werden. Zur Regenerie-

<sup>1)</sup> Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

<sup>2)</sup> *J. Dupont* und *L. Labaune*, Ber. *Roure-Bertrand Fils*, April 1911, 8; *L. Ruzicka*, Helv. 6, 500 (1923). <sup>3)</sup> Helv. 6, 499 (1923).

<sup>4)</sup> *Wagner-Jauregg*, A. 529, 280 (1937) hat Geranylbromid auf diese Weise dargestellt.

<sup>5)</sup> *Kerschbaum*, B. 46, 1735 (1913) gibt einen Smp. von 95—96°, *Forster, Cardwell*, Soc. 103, 1345 (1913) einen solchen von 97° an.

rung des Ketoalkohols eignete sich dieses Derivat jedoch nicht, da bei der alkalischen Spaltung teilweise Zerstörung der Substanz unter Bildung von tiefsiedenden Spaltstücken eintrat. Das Semicarbazon des Ketoalkohols war schmierig.

2,6,10-Trimethyl-9-oxymethyl-10-oxo-undekadien-(2,6) (VI).

Man bereitete eine ätherische Lösung von Methylmagnesiumjodid aus 28 g (entsprechend 3 Mol) Methyljodid und 4,9 g (entspr. 3 Grammatom Magnesium. Dazu liess man unter Eiskühlung 15 g (entspr. 1 Mol) Oxymethyl-geranylaceton langsam zutropfen. Nach 1-tägigem Stehen wurde noch 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Hierauf goss man auf Eis, brachte vorsichtig mit verdünnter Salzsäure alles in Lösung und wusch die ätherische Lösung mit Wasser bis zur neutralen Reaktion. Das gesamte Produkt siedete ohne Vor- und Nachlauf bei 134—137° (0,07 mm). Die Ausbeute an Glykol betrug 13,5 g.

$$d_D^{22,5} = 0,9294; n_D^{22} = 1,4825$$

3,933 mg Subst. gaben 10,806 mg CO<sub>2</sub> und 4,157 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>15</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 74,94	H 11,74%
	Gef. „ 74,98	„ 11,83%

2,6,10-Trimethyl-9-oxymethyl-undekatrien-(2,6,10) (VII).

Bei der Darstellung des entsprechenden Alkohols der Monoterpenreihe<sup>1)</sup> wurde das Glykol 9 Stunden mit Phthalsäure-anhydrid auf 150° erhitzt. Da erfahrungsgemäss  $\beta, \gamma$ -ungesättigte Alkohol gegen Phthalsäure-anhydrid auch bei 200° beständig sind, d. h. nicht dehydratisiert werden, sondern lediglich in die Phthalestersäuren übergehen<sup>2)</sup>, haben wir es zwecks Schonung der Substanz vorgezogen, kürzere Zeit auf höhere Temperatur zu erhitzen.

12,5 g Glykol VI (entspr. 1 Mol) wurden mit 23,2 g (entspr. 3 Mol) Phthalsäure-anhydrid in einem Rundkolben mit angeschmolzenem U-förmig gebogenem Steigrohr während 35 Minuten auf 180° erhitzt und hierauf die Temperatur kurz bis 190° gesteigert. Das abgespaltene Wasser wurde im Steigrohr kondensiert und sammelte sich im U-Rohr an. Mitgerissene organische Substanz schwamm als Öl oben auf und wurde durch Neigen der Apparatur wieder in den Reaktionskolben zurückgegossen. Das Reaktionsprodukt wurde mit Äther in einer Reibschale verrieben, vom überschüssigen Anhydrid abfiltriert und aus der Ätherlösung die Phthalestersäure durch Ausschütteln mit Sodalösung und Wasser auf die übliche Art abgetrennt, mit verdünnter Salzsäure in Freiheit gesetzt und mit 50 cm<sup>3</sup> 10-proz. methylalkoholischer Kalilauge in der Siedehitze verseift. Das bei der Aufarbeitung erhaltene Produkt ergab bei der Destillation im Hochvakuum (0,05 mm):

1) 96—102°, 3,9 g, 2) 102—150°, 0,6 g, 3) Rückstand 1,5 g.

Fraktion 1 wurde zur Analyse noch zweimal destilliert und zeigte dann folgende Daten: Sdp. 88° (0,02 mm), 154° (12 mm);  $d_4^{24} = 0,9037$ ;  $n_D^{22} = 1,4882$ ;

3,591 mg Subst. gaben 10,648 mg CO<sub>2</sub> und 3,773 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O	Ber. C 81,02	H 11,79%
	Gef. „ 80,92	„ 11,76%

Bei der Mikrohydrierung mit Platinoxid in Eisessig absorbierten 4,930 mg Subst. 1,563 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub> (0°, 760 mm)

C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O Gef. Doppelbindungszahl 3,15

Die Substanz weist einen feinen farnesolähnlichen Geruch auf.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von den Herren W. Manser und H. Müller ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

<sup>1)</sup> Ruzicka und Roethlisberger, l. c.

<sup>2)</sup> Schinz und Bourquin, l. c.

## 7. Untersuchungen über Organextrakte.

(5. Mitteilung<sup>1</sup>).

### Über zwei moschusartig riechende Steroide aus Schweinetestes-Extrakten

von V. Prelog und L. Ruzicka.

(16. XII. 43.)

Bei der Fortsetzung unserer Untersuchungen der Schweinetestes-Extrakte<sup>2</sup>) fanden wir, dass durch Aufteilung der in der früheren Arbeit mit III bezeichneten Fraktion<sup>3</sup>) gewisse Anteile erhalten werden, die sich durch einen moschusähnlichen Geruch auszeichnen. Eine sorgfältige chromatographische Analyse dieser Fraktion führte dann zu zwei krystallinen Substanzen, von uns als Verbindung F bzw. G bezeichnet, welche sich als Träger des eigenartigen Geruches erwiesen.

Die bei 143,5<sup>0</sup> schmelzende Verbindung F gab mit der bei 123<sup>0</sup> schmelzenden Verbindung G eine starke Schmelzpunktserniedrigung; im übrigen waren sich die beiden Körper sehr ähnlich. Die Elementaranalyse zeigte, dass es sich um zwei Isomere der Formel C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O handelt. Beide Verbindungen waren gegen Tetranitromethan ungesättigt und nahmen bei der Hydrierung mit Platinoxid in Eisessig ein Mol Wasserstoff auf, wobei sie in gesättigte Dihydro-Derivate übergingen.

Diese Ergebnisse führten zur Annahme, dass es sich um zwei isomere ungesättigte Alkohole mit Androstan- oder Ätiocholan-Gerüst handeln könnte. Auf Grund der bekannten Regelmässigkeiten im Aufbau der natürlichen Steroide kam für die Hydroxylgruppe besonders die Stellung an den Kohlenstoffatomen 3 oder 17 und für die Doppelbindung eine von den Kohlenstoffatomen 3 bzw. 5 oder 17 ausgehende Lage in Betracht. Einen Anhaltspunkt zur genaueren Lokalisierung der Hydroxylgruppe und der Doppelbindung lieferte die Farbenreaktion von *H. Kägi* und *K. Miescher*<sup>4</sup>), wobei beide Verbindungen in stark positivem Sinne reagierten. Im Gegensatz dazu fiel diese Reaktion mit den Dihydro-Derivaten negativ aus. Nach *Kägi* und *Miescher* geben unter den von ihnen angegebenen Bedingungen solche Steroide eine positive Reaktion, die eine Hydroxylgruppe in 17  $\beta$ -

<sup>1</sup>) 4. Mitt. Helv. **26**, 2222 (1943).

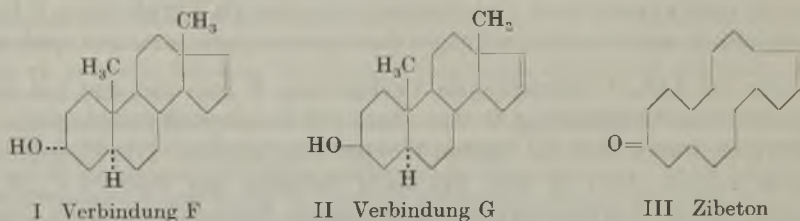
<sup>2</sup>) *L. Ruzicka* und *V. Prelog*, Helv. **26**, 975 (1943).

<sup>3</sup>) Vgl. die Tabelle Helv. **26**, 984 (1943).

<sup>4</sup>) Helv. **22**, 683 (1939).

Stellung besitzen oder aus letzteren durch Wasserabspaltung entstehen. Für die Verbindungen F und G kamen demnach besonders die Formeln mit der Hydroxyl-Gruppe in Stellung 3 und mit der Doppelbindung in 16,17 in Frage.

Eine zusätzliche Stütze für diese Annahme und darüber hinaus für eine noch weitergehende Unterscheidungsmöglichkeit bildete das Verhalten gegen Digitonin. Nur die Verbindung G gab ein schwer lösliches Digitonid. Es wurde deshalb als Arbeitshypothese angenommen, dass sich die beiden Verbindungen F und G durch die sterische Lage der Hydroxyl-Gruppe am Kohlenstoffatom 3 unterscheiden, und dass die Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 16 und 17 eines Androstan- oder Ätiocholan-Gerüsts liegt, wobei das Androstan-Gerüst als das wahrscheinlichere betrachtet wurde. In den Verbindungen F und G hätten demnach das  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -Epimere des  $\Delta^{16}$ -Androsten-ols-(3) (I bzw. II) vorliegen sollen, deren partialsynthetische Herstellung in der folgenden Abhandlung<sup>1)</sup> beschrieben ist.



Die Verbindung F erwies sich tatsächlich, wie erwartet, mit dem künstlich hergestellten  $\Delta^{16}$ -Androsten-ol-(3 $\alpha$ ) (I), die Verbindung G mit dem  $\Delta^{16}$ -Androsten-ol-(3 $\beta$ ) (II) identisch. Die beiden epimeren  $\Delta^{16}$ -Androstenole-(3) sind neben Testosteron die einzigen Steroide der  $C_{19}$ -Reihe, welche bisher aus Testes-extrakten isoliert wurden.

Die partialsynthetisch hergestellten Präparate zeigen den gleichen moschusartigen Geruch, wie die natürlichen Verbindungen F und G. Es ist überraschend, dass diese tetracyclischen Verbindungen, die mit den Sexualhormonen eng verwandt sind, ähnliche Geruchseigenschaften aufweisen, wie gewisse monocyclische Verbindungen mit 15—17 Ringgliedern, unter denen Muscon und Zibeton (III) als die typischen Träger des Moschusgeruches im Tierreich bekannt sind. Immerhin besteht eine formale Analogie im Bau des Zibetons und der Verbindungen F und G, da sich das Ringsystem des Androstans von einem Siebzehnering durch Zufügen der 3 Brückenbindungen zwischen den Ringen A/B, B/C und C/D ableiten

<sup>1)</sup> V. Prelog, L. Ruzicka und P. Wieland, *Helv.* **27**, 66 (1944).



lässt<sup>1)</sup>. Die Verbindungen F und G könnte man darnach als Dimethyl-tetracyclo-zibetole (oder Dimethyl-tetracyclo-heptadecenole) bezeichnen.

Es wäre noch zu erwägen, ob die Verbindungen F und G in den Testes als solche vorkommen, oder ob sie vielleicht erst während der Verarbeitung der Extrakte aus anderen Steroiden, z. B. aus Androstan-diolen-(3,17) oder deren Derivaten entstanden sind. Obwohl eine solche Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden kann, neigen wir vorläufig zur Ansicht, dass es sich um genuine Stoffe handelt, denn die Verbindungen F und G besitzen das unveränderte Androstan-Gerüst, wogegen es bekannt ist, dass die Abspaltung von negativen Substituenten aus der 17-Stellung meistens mit einer Retro-pinakolin-Umlagerung, unter Wanderung der am Kohlenstoffatom 13 sitzenden Methylgruppe verbunden ist<sup>2)</sup>.

Es ist in diesem Zusammenhang hervorzuheben, dass bisher weder aus Organen, noch aus Harn eines der vier epimeren Androstan-diole-(3,17) isoliert werden konnte.

Über die physiologische Bedeutung der Verbindungen F und G lässt sich vorläufig nichts aussagen. Eine im biologischen Laboratorium der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel vorgenommene Prüfung der Fraktionen, aus welchen die Verbindungen F und G gewonnen wurden, sowie dieser reinen Verbindungen auf androgene Wirkung im *Fussgänger*-Test verlief negativ.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil <sup>3)</sup>.

#### Chromatographische Auftrennung der Fraktion III.

Die Fraktion III des Acetonextraktes aus 181 kg Schweinetestes, deren Herstellung in einer früheren Mitteilung<sup>4)</sup> beschrieben wurde, bildete ein nichtkrystallisierendes Öl und wog 8,3 g. Sie wurde in 150 cm<sup>3</sup> Petroläther-Benzol (1:1) gelöst und an 200 g Aluminiumoxyd (standardisiert nach *Brockmann*, Aktivität II) chromatographiert. Die Menge des Eluierungsmittels betrug 150 cm<sup>3</sup> pro Fraktion.

<sup>1)</sup> Wir erinnern bei dieser Gelegenheit an die hypothetische Annahme von *A. Windaus* (vgl. *H. Lettré* und *H. H. Inhoffen*: Über Sterine, Gallensäuren und verwandte Naturstoffe, Stuttgart 1936, S. 103), die sogar in physiologisch-chemische Lehrbücher Eingang gefunden hat, wonach das Zibeton als die Muttersubstanz der Steroide betrachtet wurde. Diese Ansicht ist nach den heutigen Kenntnissen über die Entstehung der Steroide allerdings nicht mehr haltbar.

<sup>2)</sup> Vgl. *U. Westphal*, *Y. Wang* und *H. Hellmann*, *B.* **72**, 1233 (1939); *Z. angew. Ch.* **51**, 493 (1938); *H. Kägi* und *K. Mescher*, *Helv.* **22**, 683 (1939); *V. Prelog*, *L. Ruzicka* und *P. Wieland*, *Helv.* **27**, 66 (1944).

<sup>3)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

<sup>4)</sup> *Helv.* **26**, 988 (1943).

## Chromatogramm A.

Nr.	Eluierungsmittel	Eluat g	Weitere Verarbeitung	
1—4	Petroläther-Benzol 1:1	1,15		
5—7	Petroläther-Benzol 1:1	0,325	13,5-Cholestadien-on-(7) <sup>1)</sup>	
8—12	Benzol	0,225		
13	Benzol-Äther 19:1	0,05	Chromatogramm B	
14—16	„ „ 9:1	0,35		
17—19	„ „ 4:1	0,45		
20—21	Benzol-Äther 1:1	0,62	Chromatogramm C	
22—23	Benzol-Äther 1:1	0,63	umkrystallisiert aus Methanol: 1,35 g Cholesterin	
24—29	„ „ 1:1	1,23		
30	Benzol-Äther 2:3	0,04		
31	„ „ 3:7	0,02		
32	„ „ 1:4	0,08		
33	„ „ 1:9	0,03		
34	Äther	0,01		
35—36	Äther-Methanol 99:1	0,09		
37—41	„ „ 19:1	0,85		
42—43	„ „ 9:1	0,09		
44—46	Äther-Methanol 9:1	0,26		Cholestan-triol-(3 $\beta$ ,5,6trans) <sup>1)</sup>
47	Äther-Methanol 9:1	0,025		
48—49	„ „ 4:1	0,12		
50—55	„ „ 1:1	0,55		
56—58	Methanol	0,18		

Von den Fraktionen 13—19 des Chromatogramms A wurden 0,04 g für die Prüfung auf androgene Wirksamkeit<sup>2)</sup> verwendet, der Rest von 0,81 g in 100 cm<sup>3</sup> Petroläther-Benzol 1:1 gelöst und an 40 g Aluminiumoxyd (Aktivität III—IV) nochmals chromatographiert (Chromatogramm B). Es wurden Fraktionen von je 50 cm<sup>3</sup> aufgefangen.

## Chromatogramm B.

Nr.	Eluierungsmittel	Eluat g	
1—7	Petroläther-Benzol 1:1	0,15	
8	Petroläther-Benzol 1:1	0,01	teilw. krystallisiert
9	„ „ 1:1	0,04	weisse Krystalle, Smp. 100°
10	„ „ 1:1	0,02	„ „ Smp. 107—125°
11—12	„ „ 1:1	0,07	„ „ Smp. 125—135°
13—14	„ „ 1:1	0,03	teilw. krystallisiert
15—16	Petroläther-Benzol 1:1	0,01	
17—18	Benzol	0,08	
19—22	Benzol-Äther 99:1	0,05	
23—26	Äther	0,125	

<sup>1)</sup> Helv. 26, 988 (1943).<sup>2)</sup> Vgl. theor. Teil.

Von den Fraktionen 20—21 des Chromatogramms A wurden 0,03 g für die Prüfung auf androgene Wirksamkeit<sup>1)</sup> verwendet. Der Rest von 0,59 g wurde in 100 cm<sup>3</sup> Petroläther-Benzol 1:1 gelöst und an 20 g Aluminiumoxyd (Aktivität III—IV) chromatographiert (Chromatogramm C). Es wurden Fraktionen von je 100 cm<sup>3</sup> aufgefangen.

Chromatogramm C.

Nr.	Eluierungsmittel	Eluat g	
1—3	Petroläther-Benzol 1:1	0,08	
4	Petroläther-Benzol 1:1	0,08	teilw. kristallisiert
5	„ „ 1:1	0,10	weisse Krystalle, Smp. 75°
6	„ „ 1:1	0,065	teilw. kristallisiert
7	„ „ 1:1	0,06	teilw. kristallisiert
8	„ „ 1:1	0,07	teilw. kristallisiert
9—11	Petroläther-Benzol 1:1	0,03	
12—13	Benzol-Äther 99:1	0,035	
14—16	Äther	0,035	

Verbindung F,  $\Delta^{16}$ -Androstenol-(3 $\alpha$ ) (I).

Die kristallinen Fraktionen 8—14 des Chromatogramms B wurden zuerst einer Sublimation im „molecular still“ unterworfen. Zwischen 70—100° bei 0,05 mm ging ein farbloses Sublimat über, das aus Pentan umkristallisiert wurde. Man erhielt so insgesamt 35,4 mg der in zentimeterlangen dünnen Nadeln kristallisierenden Verbindung F, welche ebenso wie die rohen Fraktionen einen eigenartigen moschusartigen Geruch zeigte.

Für die Analyse wurden die reinsten, durch Umlösen erhaltenen Anteile nochmals bei 0,05 mm und 100° sublimiert. Die analysenreine Substanz schmolz bei 142,5—143° und gab mit dem partialsynthetisch hergestellten  $\Delta^{16}$ -Androstenol-(3 $\alpha$ ) keine Schmelzpunktserniedrigung.

$$[\alpha]_D^{20} = +13,1^\circ (\pm 2^\circ) \quad (c = 0,957 \text{ in Chloroform})$$

$$9,765 \text{ mg Subst. zu } 1,020 \text{ cm}^3, \quad l = 1 \text{ dm}, \quad \alpha_D^{20} = +0,125^\circ (\pm 0,02^\circ)$$

3,050 mg Subst. gaben 9,266 mg CO<sub>2</sub> und 3,006 mg H<sub>2</sub>O

$$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O} \quad \text{Ber. C } 83,15 \quad \text{H } 11,02\%$$

$$\text{Gef. „ } 82,91 \quad \text{„ } 11,03\%$$

Mit Tetranitromethan färbte sich die Verbindung F deutlich gelb. Sie gab eine blaue Farbenreaktion nach *Kägi* und *Miescher*. In Alkohol gelöst, zeigte sie keine Absorption im U. V. 1 mg Subst. in 0,2 cm<sup>3</sup> Alkohol gaben mit 5,0 mg Digitonin in 0,2 cm<sup>3</sup> Alkohol und 0,1 cm<sup>3</sup> Wasser auch nach mehreren Tagen keine Fällung.

Mikrohydrierung. 7,276 mg Subst. in 3 cm<sup>3</sup> Eisessig wurden mit Katalysator aus 10 mg Platinoxid hydriert. Wasserstoffverbrauch 0,680 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub> (24,1°, 724 mm) = 100,1% der Theorie für eine Doppelbindung.

Das rohe Hydrierungsprodukt zeigte ein  $[\alpha]_D^{20} = +3^\circ (\pm 3^\circ)$  (Chloroform) und schmolz nach Umlösen aus Pentan bei 145,5—146,5°. Es gab keine Farbenreaktion nach *Kägi* und *Miescher* und keine Gelbfärbung mit Tetranitromethan.

Verbindung G,  $\Delta^{16}$ -Androstenol-(3 $\beta$ ) (II).

Die teilweise kristallinen Fraktionen 5—8 des Chromatogramms C wurden bei 0,05 mm und 100° im „molecular still“ sublimiert. Die erhaltenen farblosen, etwas klebrigen Sublimat wurden unter denselben Bedingungen resublimiert. Durch Umkristallisieren

<sup>1)</sup> Vgl. theor. Teil.

des Sublimates aus wenig Aceton erhielt man 39,5 mg weisse Nadeln mit unscharfem Smp. von 123°,  $[\alpha]_D^{20} = +6,5^\circ (\pm 2^\circ)$ . Zur weiteren Reinigung wurde in Petroläther gelöst und an Aluminiumoxyd (Aktivität IV) chromatographiert. Aus den Benzoleluaten wurden 15 mg der farblosen, scharf bei 122,5—123° schmelzenden Verbindung G erhalten. Mit dem künstlich hergestellten  $\Delta^{16}$ -Androsten-ol-(3 $\beta$ ) gab die Verbindung G keine Schmelzpunktserniedrigung, während durch die Verbindung F der Schmelzpunkt um etwa 20° erniedrigt wurde.

Für die Analyse wurde bei 0,03 mm und 100° sublimiert.

3,092 mg Subst. gaben 9,443 mg CO<sub>2</sub> und 3,059 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O Ber. C 83,15 H 11,02%

Gef. „ 83,34 „ 11,07%

Die Verbindung G gab eine stark positive Farbenreaktion nach Kägi und Miescher und eine Gelbfärbung mit Tetranitromethan. In Alkohol gelöst, zeigte sie keine Absorption im U. V. Der moschusartige Geruch der Verbindung G ist viel schwächer als derjenige der Verbindung F. 1 mg Substanz in 0,2 cm<sup>3</sup> Alkohol gaben mit 5 mg Digitonin in 0,2 cm<sup>3</sup> Alkohol und 0,1 cm<sup>3</sup> Wasser sofort eine reichliche weisse Fällung.

Mikrohydrierung. 5,856 mg Subst. in 3 cm<sup>3</sup> Eisessig mit Katalysator aus 10 mg Platinoxid hydriert verbrauchten 0,530 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub> (24,1°, 724 mm) = 97,0% der Theorie für eine Doppelbindung.

Das Hydrierungsprodukt gab keine Farbenreaktion nach Kägi und Miescher und keine Gelbfärbung mit Tetranitromethan.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. W. Manser ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

## 8. Steroide und Sexualhormone.

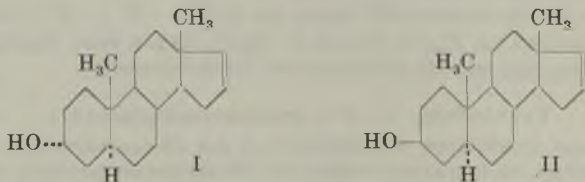
(90. Mitteilung<sup>1)</sup>).

### Über die Herstellung der beiden moschusartig riechenden $\Delta^{16}$ -Androstenole-(3) und verwandter Verbindungen

von V. Prelog, L. Ruzicka und P. Wieland.

(16. XII. 43.)

Aus Schweinetestes-Extrakten gelang es, in kleinen Mengen zwei moschusartig riechende Verbindungen zu isolieren<sup>2)</sup>, deren Untersuchung zur arbeitshypothetischen Annahme führte, dass es sich um Verbindungen von der Konstitution I und II handeln könnte.



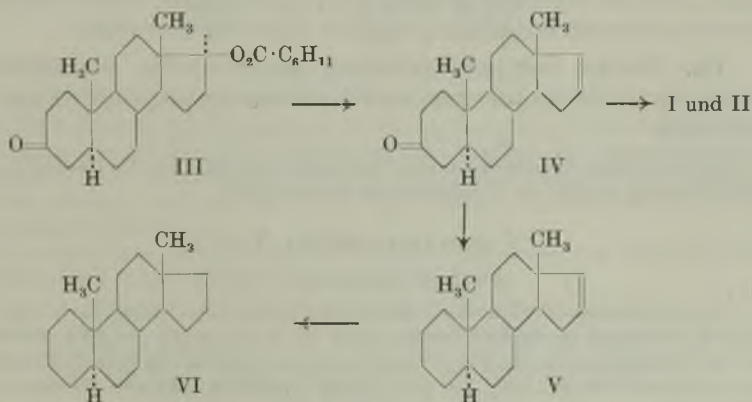
<sup>1)</sup> 89. Mitt. Helv. 26, 2274 (1943).

<sup>2)</sup> V. Prelog und L. Ruzicka, Helv. 27, 61 (1944).

Die scheinbar einfache Aufgabe, die Richtigkeit dieser Vermutung durch die partialsynthetische Herstellung der beiden epimeren  $\Delta^{16}$ -Androsten-ole-(3) (I und II) zu beweisen, war durch die Tatsache erschwert, dass die Abspaltung von negativen Substituenten aus der Stellung 17 der Steroide meistens mit einer Retropinakolin-Umlagerung verbunden ist. Das Androstan-Gerüst geht dabei unter Wanderung der Doppelbindung und einer Methylgruppe in das Pseudo-(oder Retro-)androstan-Gerüst über, dessen Konstitution noch nicht aufgeklärt ist<sup>1)2)</sup>.

Nach einigen erfolglosen Versuchen zur Herstellung der beiden  $\Delta^{16}$ -Androsten-ole-(3) führte schliesslich folgender Weg zum Ziele<sup>3)</sup>. Das bekannte Androstan-ol-(17 $\beta$ )-on-(3)-hexahydrobenzoat (III)<sup>4)</sup> wurde im Stickstoffstrom bei 300° thermisch zersetzt, wobei es Hexahydrobenzoesäure abspaltete und in das  $\Delta^{16}$ -Androsten-on-(3) (IV) überging. Es liess sich unschwer beweisen, dass die letztgenannte Verbindung das unveränderte Androstan-Gerüst besitzt, da daraus durch die Reduktion des Carbonyls nach *Wolff-Kishner* das  $\Delta^{16}$ -Androsten (V) entstand, welches schon früher von *Kägi* und *Miescher*<sup>1)</sup> aus Androstanol-(17 $\beta$ ) nach der Methode von *Tschugajew* erhalten worden war. Durch katalytische Hydrierung konnte  $\Delta^{16}$ -Androsten leicht in das bekannte Androstan (VI) übergeführt werden.

Die Reduktion des  $\Delta^{16}$ -Androsten-ons-(3) mit Aluminiumisopropylat nach *Meerwein-Ponndorf* führte zu zwei epimeren ungesättigten Alkoholen, welche durch Fällung mit Digitonin getrennt wurden. Das mit Digitonin nicht fällbare  $\Delta^{16}$ -Androsten-ol-(3 $\alpha$ ) (I)



<sup>1)</sup> H. Kägi und K. Miescher, *Helv.* **22**, 683 (1939).

<sup>2)</sup> U. Westphal, Y. Wang und H. Hellmann, *B.* **72**, 1233 (1939).

<sup>3)</sup> Die Besprechung der Substitutions- und Abspaltungs-Reaktionen am Kohlenstoffatom 17 der Steroide wird im Zusammenhang mit dem von uns über diese Frage gesammelten Versuchsmaterial in einer späteren Mitteilung erfolgen.

<sup>4)</sup> L. Ruzicka und H. Kägi, *Helv.* **20**, 1563, (1937).

war identisch mit der aus Schweinetestes-Extrakten isolierten Verbindung F, während das fällbare  $\Delta^{16}$ -Androsten-ol-(3 $\beta$ ) (II) mit der Verbindung G übereinstimmte<sup>1</sup>).

Die aus Schweinetestes-Extrakten isolierten, sowie die partial-synthetisch hergestellten Präparate der  $\Delta^{16}$ -Androsten-ole-(3) (I und II), sowie die daraus durch katalytische Hydrierung erhaltenen beiden epimeren Androstan-ole-(3), ferner das  $\Delta^{16}$ -Androsten-on-(3) (IV) zeichnen sich durch eigenartige Gerüche aus. Der Geruch des Ketons ist wesentlich intensiver als derjenige der Alkohole und erinnert an den Geruch von Gefässen, die längere Zeit für die Aufbewahrung von Harn benützt worden waren<sup>2</sup>). Der Geruch der Alkohole wird am besten als moschusartig bezeichnet, weist jedoch eine deutlich „tierische“ und dem natürlichen Moschus ähnlichere Nuance auf, als sie bei den reinen vielgliedrigen Moschus-Ketonen Zibeton und Muscon angetroffen wird, die (nach der Entfernung der den tierischen Nebengeruch des Zibet und Moschus verursachenden Begleitstoffe) mehr süsslich-blumig riechen. Das Vorkommen eines wesentlich intensiveren Geruches bei Ketonen im Vergleich zu den entsprechenden Alkoholen wird regelmässig beobachtet, so auch in der Reihe der vielgliedrigen Moschus-riechstoffe, wo die Alkohole, wie Muscol<sup>3</sup>) oder Zibetol<sup>4</sup>), im Gegensatz zu den Ketonen, als fast geruchlos zu bezeichnen sind.

Interessant ist auch der starke Einfluss, den die verschiedene sterische Lage des Hydroxyls am Kohlenstoffatom 3 auf den Geruch ausübt; die 3 $\alpha$ -Derivate riechen wesentlich stärker als die Verbindungen mit der Hydroxylgruppe in 3 $\beta$ -Stellung, die von verschiedenen Versuchspersonen sogar als geruchlos bezeichnet werden.

Das Gebiet der polycyclischen moschusartig riechenden Verbindungen wird von uns von verschiedenen Standpunkten aus weiter bearbeitet.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil<sup>5</sup>).

#### $\Delta^{16}$ -Androsten-on-(3) (IV).

2,6 g Androstan-ol-(17 $\beta$ )-on-(3)-hexahydrobenzoat (III)<sup>6</sup>) destillierte man in drei Ansätzen je fünfmal im Stickstoffstrom durch ein 10 cm langes, auf 300° erhitztes Glasrohr. Das Destillat wurde mit 80 cm<sup>3</sup> einer 5-proz. methylalkoholischen Kalilauge 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die mit Wasser verdünnte alkalische Lösung schüttelte

<sup>1</sup>) Vgl. die vorhergehende Abhandlung, *Helv.* **27**, 61 (1944).

<sup>2</sup>) Es ist in Betracht zu ziehen, dass auch in diesem Falle das  $\Delta^{16}$ -Androsten-on-(3) die Ursache des Geruches sein könnte.

<sup>3</sup>) *L. Ruzicka*, *Helv.* **9**, 722 (1926).

<sup>4</sup>) *L. Ruzicka*, *H. Schinz* und *C. F. Seidel*, *Helv.* **10**, 696 (1927).

<sup>5</sup>) Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

<sup>6</sup>) *L. Ruzicka* und *H. Kägi*, *Helv.* **20**, 1563 (1937).

man mit Äther aus. Nach dem Abdestillieren des Äthers blieben 1,7 g eines festen Rückstandes zurück, welcher an 50 g Aluminiumoxyd (Aktivität III) chromatographiert wurde. Die mit Benzol-Petroläther 1:3 erhaltenen kristallinen Eluate wurden bei 0,05 mm und 115° sublimiert. Man erhielt so 1,1 g weisses  $\Delta^{16}$ -Androsten-on-(3) vom Smp. 138–140°.

Zur Analyse wurde zweimal aus Pentan umkristallisiert und die erhaltenen sechseckigen Tafeln nochmals im Hochvakuum sublimiert. Die Verbindung schmolz darnach konstant bei 140–141° und gab eine intensive blaue Farbenreaktion nach *Kägi* und *Miescher*<sup>1)</sup>. Der intensive und aufdringliche Geruch des Ketons (vgl. Theor. Teil) ist auch in sehr grossen Verdünnungen wahrnehmbar.

$$[\alpha]_D^{17} = +38^\circ (\pm 1^\circ) \quad (c = 2,079 \text{ in Chloroform})$$

21,3 mg Subst. zu 1,025 cm<sup>3</sup>;  $l = 1 \text{ dm}$ ,  $\alpha_D^{17} = +0,79^\circ (\pm 0,02^\circ)$

3,795 mg Subst. gaben 11,646 mg CO<sub>2</sub> und 3,535 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> O	Ber. C 83,76	H 10,36%
	Gef. „ 83,74	„ 10,42%

#### $\Delta^{16}$ -Androsten (V).

100 mg  $\Delta^{16}$ -Androsten-on-(3) wurden in 2 cm<sup>3</sup> Methanol mit 1,2 g Hydrazin-hydrat und 5 cm<sup>3</sup> einer 10-proz. Natriummethylat-Lösung im Einschliessrohr 3½ Stunden auf 190° erhitzt. Nach dem Erkalten und Verdünnen mit Wasser schüttelte man das Reaktionsprodukt mit Äther aus. Die ätherischen Auszüge wurden mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Den allmählich kristallisierenden öligen Rückstand löste man zweimal aus Alkohol um. Es wurden so 50 mg weisse Blättchen vom Smp. 74,5–75,5° erhalten.

Zur Analyse wurde bei 0,03 mm und 65–70° sublimiert, aus Alkohol umgelöst und nochmals unter den gleichen Bedingungen sublimiert, wobei sich der Schmelzpunkt nicht mehr änderte. Das Produkt gab eine Gelbfärbung mit Tetranitromethan und eine blaue Farbenreaktion nach *Kägi* und *Miescher*.

$$[\alpha]_D^{16} = +17,4^\circ (\pm 2^\circ) \quad (c = 0,979 \text{ in Feinsprit})^2)$$

14,15 mg Subst. zu 1,446 cm<sup>3</sup>;  $l = 1 \text{ dm}$ ,  $\alpha_D^{16} = +0,17^\circ (\pm 0,02^\circ)$

3,680 mg Subst. gaben 11,904 mg CO<sub>2</sub> und 3,837 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>19</sub> H <sub>30</sub>	Ber. C 88,30	H 11,70%
	Gef. „ 88,28	„ 11,67%

#### Androstan (VI).

30 mg  $\Delta^{16}$ -Androsten wurden in 12 cm<sup>3</sup> Eisessig mit 10 mg vorreduziertem Platin-oxyd katalytisch hydriert. Das Hydrierungsprodukt wurde nach der üblichen Aufarbeitung in Petroläther gelöst und über 0,8 g Aluminiumoxyd (Aktivität III) chromatographiert. Die Petroläther-Eluate kristallisierte man aus Aceton um. Das erhaltene Androstan schmolz bei 50–50,5° und gab mit einem einwandfreien Vergleichspräparat<sup>3)</sup> keine Schmelzpunktserniedrigung.

Zur Analyse wurde noch zweimal aus Methanol und einmal aus Aceton-Methanol umkristallisiert und darauf bei 0,003 mm und 60° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{16} = +2^\circ (\pm 2^\circ) \quad (c = 1,22 \text{ in Chloroform})$$

11,0 mg zu 0,9017 cm<sup>3</sup>;  $l = 1 \text{ dm}$ ,  $\alpha_D^{16} = +0,025^\circ (\pm 0,02^\circ)$

2,356 mg Subst. gaben 7,541 mg CO<sub>2</sub> und 2,559 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>19</sub> H <sub>32</sub>	Ber. C 87,62	H 12,38%
	Gef. „ 87,35	„ 12,15%

<sup>1)</sup> Helv. **22**, 683 (1939).

<sup>2)</sup> *H. Kägi* und *K. Miescher*, Helv. **22**, 696 (1939) geben für ihr Produkt, das den bedeutend niedrigeren Smp. von 44,5–45° aufwies,  $[\alpha]_D = +18,5^\circ$  ( $c = 1,19$  in Alkohol) an.

<sup>3)</sup> Für die Überlassung eines Androstan-Präparates, welches durch Reduktion von Androstan-dion-(3,17) nach *Wolff-Kishner* erhalten worden war, danken wir den Herren Dr. *K. Miescher* und Dr. *A. Wettstein*.

$\Delta^{16}$ -Androsten-ol-(3 $\alpha$ ) (I) und  $\Delta^{16}$ -Androsten-ol-(3 $\beta$ ) (II).

In einem Kolben mit *Vigreux*-Aufsatz wurden 530 mg  $\Delta^{16}$ -Androsten-on-(3) in 10 cm<sup>3</sup> absolutem Isopropylalkohol mit 20 cm<sup>3</sup> einer Aluminium-isopropylat-Lösung erhitzt, die durch Auflösen von 10 g Aluminiumspänen in 120 cm<sup>3</sup> absolutem Isopropylalkohol hergestellt worden war. Das Aceton-Isopropylalkohol-Gemisch wurde während der Reaktion fortlaufend abdestilliert, so dass ungefähr 1 Tropfen in der Minute überging. Nach 1 Stunde liess sich im Destillat kein Aceton mehr nachweisen. Es wurde trotzdem noch weitere 3 Stunden erhitzt, worauf man den Isopropylalkohol im Vakuum vollständig abdestillierte, und den Rückstand mit Eis und Salzsäure versetzte. Das Produkt wurde in Äther aufgenommen und die Lösung mit Salzsäure, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Abdestillieren des Äthers blieben 520 mg eines Öls zurück, welches zur Trennung der beiden epimeren  $\Delta^{16}$ -Androsten-ole-(3) in 100 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 2,5 g Digonin in 100 cm<sup>3</sup> Alkohol und 50 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt wurde. Das schwerlösliche Digoninid des  $\Delta^{16}$ -Androstenols-(3 $\beta$ ) zentri-fugierte man nach 12-stündigem Stehen ab (vgl. darüber weiter unten).

Die beim Zentrifugieren abgetrennte wässrig-alkoholische Mutterlauge wurde im Vakuum zur Trockne verdampft. Den Rückstand (720 mg) löste man in 12 cm<sup>3</sup> trockenem Pyridin und fällte das Digonin durch Eintropfen der Pyridinlösung in 210 cm<sup>3</sup> absoluten Äther aus. Das Digonin wurde durch Zentrifugieren abgetrennt; die ätherische Lösung befreite man von Pyridin durch Waschen mit verdünnter Schwefelsäure und Wasser. Nach Abdampfen des Äthers blieben 135 mg des farblosen krystallinen  $\Delta^{16}$ -Androsten-ols-(3 $\alpha$ ) zurück, welches zur Analyse zweimal aus Aceton umgelöst und dann bei 0,008 mm und 104° sublimiert wurde. Es schmolz dann bei 143,5—144° und gab eine blaue Farbenreaktion nach *Kägi* und *Miescher*. Die Verbindung zeigte einen starken moschusartigen Geruch.

$$[\alpha]_D^{16} = +13,9^{\circ} (\pm 2^{\circ}) \quad (c = 0,936 \text{ in Chloroform})$$

$$9,6 \text{ g Subst. zu } 1,025 \text{ cm}^3; \quad l = 1 \text{ dm}, \quad \alpha_D^{16} = +0,13^{\circ} (\pm 0,02^{\circ})$$

$$3,675 \text{ mg Subst. gaben } 11,200 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 3,611 \text{ mg H}_2\text{O}$$

$$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O} \quad \text{Ber. C } 83,15 \quad \text{H } 11,02\%$$

$$\text{Gef. } , 83,17 \quad , 11,00\%$$

Das schwerlösliche Digoninid des  $\Delta^{16}$ -Androsten-ols-(3 $\beta$ ), welches nach Trocknen im Vakuumexsikkator 2,1 g wog, wurde durch Lösen in 40 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin und Eintropfen in 600 cm<sup>3</sup> absolutem Äther zerlegt. Nach dem Abtrennen des ausgefällten Digonins durch Zentrifugieren ergab die übliche Aufarbeitung ein gelblich gefärbtes allmählich krystallisierendes Öl. Nach zweimaligem Umlösen aus Aceton wurden 70 mg eines in Nadeln krystallisierenden Produktes erhalten, welches durch Sublimation bei 0,01 mm und 103° gereinigt wurde und bei 125—127° schmolz. Durch Aufarbeitung der Mutterlauge konnten weitere 310 mg eines weniger reinen Präparats vom Smp. 112—119° gewonnen werden. Die Verbindung gab eine blaue Farbenreaktion nach *Kägi* und *Miescher* und noch viel schwächer als das  $\Delta^{16}$ -Androsten-ol-(3 $\alpha$ ).

$$[\alpha]_D^{17} = +11,2^{\circ} (\pm 2,5^{\circ}) \quad (c = 0,761 \text{ in Chloroform})$$

$$7,8 \text{ mg zu } 1,025 \text{ cm}^3; \quad l = 1 \text{ dm}, \quad \alpha_D^{17} = +0,085^{\circ} (\pm 0,02^{\circ})$$

$$3,718 \text{ mg Subst. gaben } 11,308 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 3,713 \text{ mg H}_2\text{O}$$

$$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O} \quad \text{Ber. C } 83,15 \quad \text{H } 11,02\%$$

$$\text{Gef. } , 83,00 \quad , 11,17\%$$

Androstan-ol-(3 $\alpha$ ).

40 mg  $\Delta^{16}$ -Androsten-ol-(3 $\alpha$ ) wurden in 10 cm<sup>3</sup> Eisessig mit 10 mg vorreduziertem Platinoxid katalytisch hydriert. Das Hydrierungsprodukt wurde in Wasser gegossen und mit Äther ausgezogen. Die Ätherauszüge wurden mit verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen und eingedampft. Durch dreimaliges Umlösen des Rückstandes aus Aceton und Sublimation bei 0,005 mm und 95° erhielt man ein Produkt vom Smp. 145—



146°, welches keine Gelbfärbung mit Tetranitromethan und keine Farbenreaktion nach Kägi und Miescher gab.

$$[\alpha]_D^{17} = +2^{\circ} (\pm 2^{\circ}) \quad (c = 1,276 \text{ in Chloroform})$$

11,5 mg zu 0,9017 cm<sup>3</sup>;  $l = 1 \text{ dm}$ ,  $\alpha_D^{17} = +0,025^{\circ} (\pm 0,02^{\circ})$   
 3,646 mg Subst. gaben 11,010 mg CO<sub>2</sub> und 3,779 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O Ber. C 82,54 H 11,67%  
 Gef. „ 82,40 „ 11,60%

Androstan-ol-(3β).

60 mg Δ<sup>16</sup>-Androsten-ol-(3β) wurden in 10 cm<sup>3</sup> Eisessig mit 10 mg Platinoxid katalytisch hydriert. Das Hydrierungsprodukt wurde dreimal aus Aceton umgelöst und bei 0,003 mm und 95° sublimiert. Es bildete farblose Nadeln vom Smp. 147,5–148°, welche keine Gelbfärbung mit Tetranitromethan und keine Farbenreaktion nach Kägi und Miescher gaben.

$$[\alpha]_D^{17} = +0,9^{\circ} (\pm 0,9^{\circ}) \quad (c = 2,22 \text{ in Chloroform})$$

20 mg Subst. zu 0,9017 cm<sup>3</sup>;  $l = 1 \text{ dm}$ ,  $\alpha_D^{17} = +0,02^{\circ} (\pm 0,02^{\circ})$   
 3,628 mg Subst. gaben 10,964 mg CO<sub>2</sub> und 3,797 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O Ber. C 82,54 H 11,67%  
 Gef. „ 82,47 „ 11,71%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. W. Manser ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium  
 der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

9. Über neue, sulfogruppenhaltige Mottenschutzmittel<sup>1)</sup>

von P. Läger.

(17. XII. 43.)

Das Problem der Schaffung eines modernen Mottenbekämpfungsmittels verlangt die gleichzeitige Lösung mehrerer Aufgaben, denn die Wolle muss dauernd vor Insektenfrass geschützt werden. Mit dem Begriff Dauerschutz ist die Aufgabe für den Synthetiker gekennzeichnet. Höchste Mottengiftigkeit ist Voraussetzung, daneben aber werden verlangt eine vorzügliche Lichtechtheit, sehr gute Waschechtheit, gute Walkechtheit, gute Bügelechtheit, Chrombeständigkeit, kurz alle in der heutigen Wollechtfärberei bekannten guten Nassechtheiten. Auch in der Trockenwäsche darf ein solches Produkt nicht herausgelöst werden. Geruchfreiheit ist ebenfalls Voraussetzung.

Damit scheiden die Atemgifte aus, denn ihre Wirkung ist kurzfristig, inkonstant und für den Warmblüter-Organismus nicht ohne Gefahr. Übrig bleiben nur die Kontakt- und Frassgifte. Wohl kennen

<sup>1)</sup> Vortrag gehalten an der Winterversammlung der Schweiz. Chem. Gesellschaft am 1. März 1942.

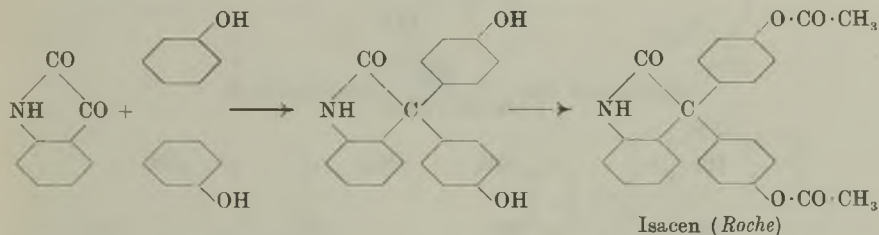
wir Stoffe wie die Pyrethrum- und Derrisextrakte, oder das synthetisch hergestellte Gesarol, die in geringen Konzentrationen durch bloße Berührung die Insektenlarven zu töten vermögen, doch ihnen fehlt bisher mindestens die Eigenschaft, mit der Wollfaser in inniger Verbindung zu verbleiben. Dies zu erreichen, ohne wesentliche Beeinträchtigung der Kontaktwirkung, scheint zur Zeit noch sehr schwierig zu sein, obschon die Herstellung eines nicht auswaschbaren Kontaktmittels mit Dauergiftwirkung eine ideale Lösung darstellen würde. In Frage kommt nur noch die Herstellung von Frassgiften, die wasserlöslich sind, von der Faser aufgenommen werden und mit ihr derart innige Bindungen eingehen, dass die eingangs erwähnten ausgezeichneten Nassechtheiten erreicht werden. Solche Stoffe müssen sich wie Farbstoffe verhalten, farblose zwar, und damit steht der Chemiker vor einer klar umrissenen Aufgabe. Das Paradoxe an einem derart aufgebauten Frassgift ist nun die Tatsache, dass der in der Faser liegende mottengiftige, farblose Farbstoff mit der Faser gefressen werden muss, um die Wolle vor Frass zu schützen! Dies ist tatsächlich der Fall. Die Mottenraupen müssen einzelne äusserste Faserspitzen abbeissen, sie aufnehmen, um in kurzer Zeit vergiftet zu werden. Dieses Abbeissen der wenigen Faserspitzen lässt sich makroskopisch jedoch nicht erkennen, wenn dieser farblose Farbstoff eine ganz ausserordentlich hohe Toxizität gegen die Larven der Wollschädlinge aufweist (Mottenarten, Teppich- und Pelzkäferarten). Für die chemische Bearbeitung dieser Probleme kommt erschwerend hinzu, dass solche Mottenschutzmittel für Warmblüter, speziell für den Menschen, ungiftig sein müssen.

Unsere erste Idee, ein organisches Mottenschutzmittel aufzubauen, stammt aus dem Jahre 1927. Damals war seit einigen Jahren eine Kombination im Handel („Eulan F“ der Firma *Bayer*), deren wirksamer, insektizider Bestandteil Natriumsilicofluorid war. Die Wollfaser wurde damit imprägniert, aber von Echtheiten konnte natürlich keine Rede sein, da dieses anorganische Salz schon durch Wasser weitgehend ausgeschwemmt wird. Heute noch werden derartige Kombinationen mit Silicofluoriden von vielen Firmen angepriesen. — Auf Grund von Studien und Erfahrungen im Gebiete der Synthese von Farbstoffen und Gerbmitteln, welch' letztere auch als farblose — wenn auch ungiftige — Körper in die Proteinfaser der Haut, eingelagert werden, schien es uns möglich zu sein, Mottenschutzmittel mit gewissen Nassechtheiten aufzubauen. Im Jahre 1928, d. h. ein Jahr später, wurde das „Eulan neu“ von der Firma *Bayer* herausgegeben, ein Produkt, das gerade die Eigenschaften aufholte, welche das Silicofluorid nicht haben konnte, nämlich Ziehvermögen auf die Wollfaser und damit verbunden eine respektable Waschechtheit. Uns blieb die Konstitution dieses Eulan neu einige Jahre unbekannt

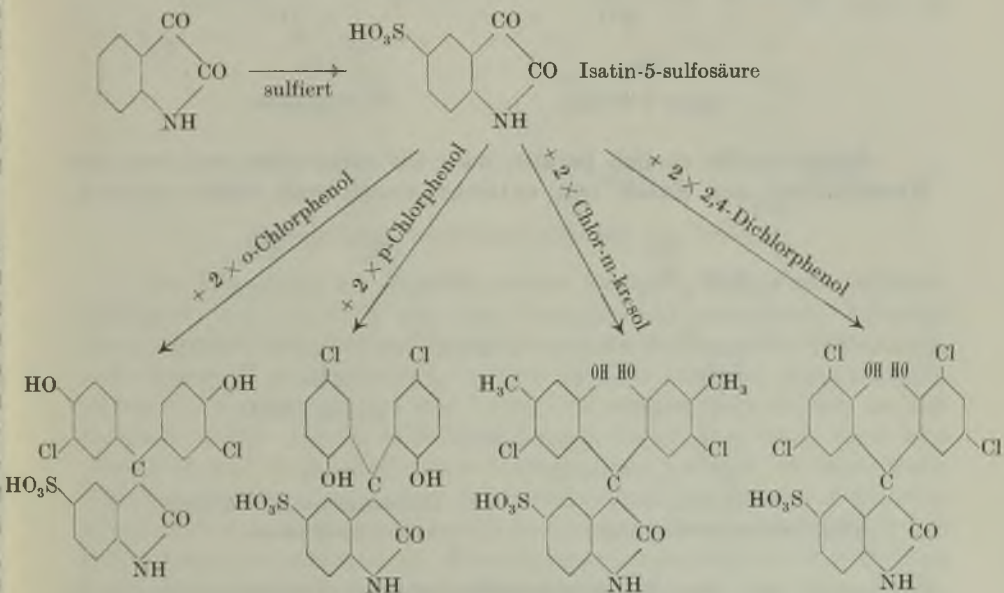
und wir gingen in der Zwischenzeit andere und völlig unabhängige Wege.

Der erste Gedanke, reichlich primitiv, ging aus vom Isacen der Firma *Hoffmann-La Roche*, einem Produkt, das beim Menschen seine bekannte und spezifische Darmwirkung ausübt. Es lag nahe, diese Verbindung auf irgendeinem Wege in eine wasserlösliche Form überzuführen und ihr zugleich nach bekannten Vorbildern eine möglichst hohe Toxizität zu verleihen. Unter teilweiser Mitarbeit von Hrn. Dr. *J. Bindler* wurde folgender Aufbau durchgeführt:

Zuerst die Synthese des bekannten Isacen (*Roche*)



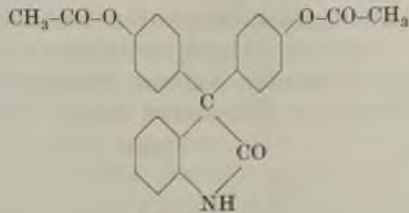
und dann folgender Reaktionsgang



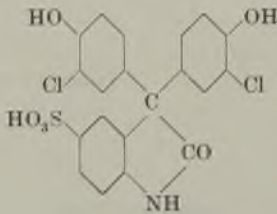
Die Mottengiftigkeit betrug 4–5% der reinen Substanz auf das Fasergewicht gerechnet<sup>1)</sup>, jedoch waren im Prinzip die erwarteten

<sup>1)</sup> Diese Prozentsätze werden gerechnet wie in der Färberei, wo Farbstoff und die zu färbende Faser in einem bestimmten Verhältnis zueinander gewählt werden. Im vorliegenden Fall ist bei den angegebenen Prozentsätzen die Wolle mottenecht.

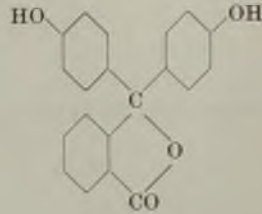
Eigenschaften vorhanden, denn bei einer aus der Konstitution heraus gesehenen nicht verwunderlichen guten Lichtechtheit, zeigte dieser Stoff eine gute Waschechtheit. Wenn wir diesen Typus I vergleichen mit den Konstitutionen von Isacen (*Roche*) und Phenolphthalein, so fällt der Zusammenhang sofort auf



Isacen (*Roche*)

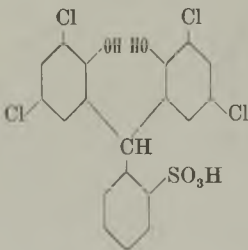


Typus I (*Geigy*)

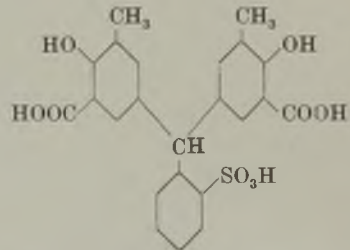


Phenolphthalein

Später stellte es sich heraus, dass wir nicht allzu weit von der Konstitution des Eulan neu entfernt waren und sehen zugleich,

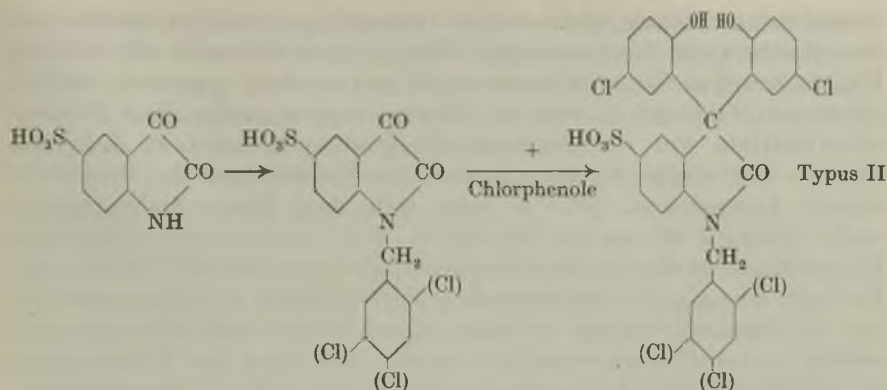


Eulan neu  
(I.G. Farbenindustrie A.G.)

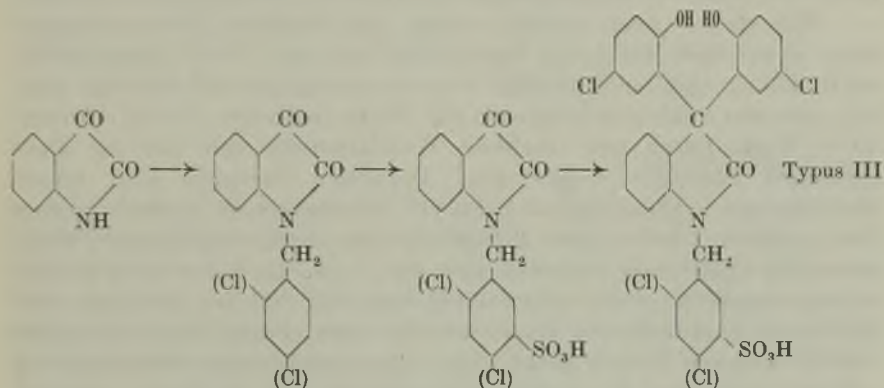


Eriochromcyanin R (*Geigy*)  
(Leukosäure)

wenn wir mit der Konstitutionsformel des Eriochromcyanin R (*Geigy*) vergleichen, dass wir sowohl bei Eulan neu wie dem vorliegenden Typus I typische farblose Wollfarbstoffe der Triphenylmethanreihe vor uns haben. Die zu geringe Mottengiftigkeit regte später weitere Ergänzungen an, die von den HH. Dres. *H. Martin* und *O. Neracher* ausgeführt wurden und zu dem Typus II und Typus III führten:



Mottengiftigkeit: 1,5%—2% auf Fasergewicht



Mottengiftigkeit: bedeutend schlechter wie Typus II

Der Typus II, als N-benzylierter Typus I, zeigte eine Mottengiftigkeit von 1,5–2% auf das Fasergewicht gerechnet, während der Typus III, der sich nur durch die andere Stellung der Sulfogruppe vom Typus II unterscheidet, viel schwächere toxische Eigenschaften aufwies. Die Sulfogruppe im Typus III steht offensichtlich an der falschen Stelle. Da an sich kein Grund vorhanden wäre, dass sich Typus II und Typus III, ohne Sulfogruppen gedacht, in ihrer Toxizität wesentlich verschieden verhalten sollten, dürfte die Erklärung allein in der Beeinflussung des Ziehvermögens durch die Stellung der Sulfogruppe zu suchen sein. Wir erleben damit ähnliche Verhältnisse wie in der Farbstoffsynthese. Und deshalb dürfen wir folgende Betrachtung anstellen: Sollen sulfogruppenhaltige, wasserlösliche Substanzen auf der Faser eine Mottengiftigkeit entfalten, so müssen sie von Haus aus sehr toxisch sein, aber noch mehr: die höchste Toxizität würde uns nichts nützen, wenn nicht zugleich auch ein ganz ausgesprochenes Ziehvermögen auf die Wollfaser vorhanden wäre! Das Problem stellt sich in der Folge so: hohe Mottentoxizität ist

Grundvoraussetzung, dazu ist das Hauptaugenmerk zu richten auf das Studium des Ziehvermögens. Wie in allen Gebieten (Farbstoffe, Pharmazeutika, Gerbstoffe usw.) sind es auch hier spezifische Affinitätsfragen. Obgleich es sich bei diesen sulfogruppenhaltigen Mottenschutzmitteln um nichtfärbende Verbindungen handelt, d. h. um farblose Farbstoffe, dürfen wir doch die Erfahrungen der Farbstoffchemie heranziehen, denn es zeigt sich, dass dieses Ziehvermögen nicht abhängig ist von der Farbigkeit, d. h. der besonders gelagerten Ungesättigtheit einer sulfogruppenhaltigen aromatischen Verbindung. Es legen deshalb die nachfolgenden Ausführungen das Hauptgewicht auf die Zusammenhänge zwischen Konstitution und Ziehvermögen, die an Farbstoffen durchgeführt werden, um dann ihre Übertragung zu finden auf farblose Farbstoffe mit mottengiftigen Eigenschaften. Dabei will diese Betrachtungsweise als Arbeitshypothese aufgefasst sein.

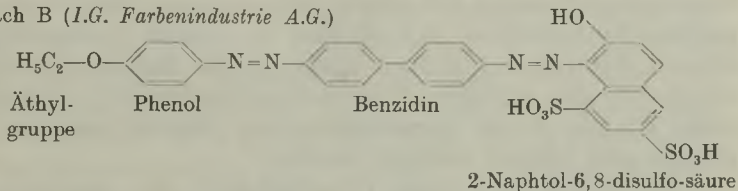
Wir stellen noch einmal voran: um höchste Mottengiftigkeit eines derartigen farblosen Farbstoffs auf der Faser anzustreben, sollte das an sich hochtoxische Produkt so weitgehend wie nur möglich aus dem wässrigen Bade auf die Wolle aufziehen. Da die Mottelarve Wolle frisst, sind farblose Wollfarbstoffe mit der für diese typischen Struktur herzustellen. Derartige Beispiele sind weiter oben gezeigt worden (Typus I, II, III, Eulan neu, in schwefelsaurem Bade gefärbt). Solche, der Triphenylmethanreihe zugehörigen Wollfarbstoffe egalisieren meistens sehr gut, d. h. die Faser wird gleichmässig angefärbt, doch bleibt dabei stets ein Teil des (farbigen oder farblosen) Farbstoffs im Bade zurück. Aber gerade letzteres wollen wir für unseren Zweck nicht. Aus Ersparnisgründen wünschen wir völliges Aufziehen des farblosen Farbstoffs auf die Faser, zugleich aber auch möglichst gleichmässiges Anfärben. Ein Schritt in die Farbstoffchemie: Neben sulfogruppenhaltigen Wollfarbstoffen gibt es auch eine gewaltige Gruppe von sulfogruppenhaltigen Cellulosefarbstoffen, Produkte, welche zur Cellulose spezifische Affinität besitzen. Diese Cellulosefarbstoffe werden aus neutralem oder alkalischem Bade auf die Cellulosefaser aufgefärbt. Bringt man nun aber in die heisse Lösung eines Cellulosefarbstoffs nicht Cellulose (Baumwolle oder Kunstseide) hinein, sondern Wolle und säuert schwach an, so schießt in vielen Fällen der Cellulosefarbstoff auf die Wolle auf, wobei die Färbungen nicht nur wasch-, sondern auch walkecht werden. Das wusste der frühere Färber genau. Leider sind solche Färbungen meistens sehr unruhig (schipperig). Dieses restlose Aufziehen eines Cellulosefarbstoffs auf Wolle bei gleichzeitig guter Walkechtheit wollen wir uns als Leitgedanke für den Aufbau neuer Mottenschutzmittel dienen lassen und darauf achten, dass wir auch noch ein gleichmässiges Aufziehen erreichen. Wir betrachten folgende Färbungen:

Ein Egalisierfarbstoff der Triphenylmethanreihe auf Wolle gefärbt zeigt schlechte Waschechtheit. Ein gewöhnlicher Cellulosefarb-

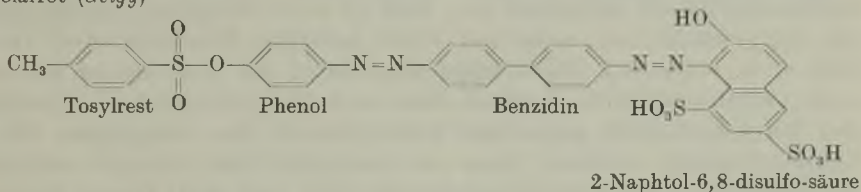
stoff (Direktfarbstoff) auf Baumwolle gefärbt zeigt ebenfalls schlechte Waschechtheit, ein Cellulosefarbstoff (Direktfarbstoff) auf Wolle sauer gefärbt gibt gute Wasch- und Walkechtheit, ein Polarfarbstoff auf Wolle gefärbt gibt ebenfalls gute Walkechtheit. An diese Tatsache schliessen wir die folgenden Betrachtungen:

Wenn wir die beiden Konstitutionen vergleichen:

Diaminscharlach B (*I. G. Farbenindustrie A.G.*)



Polarrot (*Geigy*)



so ist das Diaminscharlach (*I. G. Farbenindustrie A.G.*) ein Cellulosefarbstoff, das Polarrot (*Geigy*) ein Wollfarbstoff, obschon die Konstitutionsformeln beinahe identisch sind. Der einzige Unterschied besteht darin, dass beim Diaminscharlach das phenolische Sauerstoffatom mit der Äthylgruppe veräthert ist, während beim Polarrot das nämliche Sauerstoffatom eine Tosylgruppe als Ester trägt. In beiden Formeln ist rechts von diesem phenolischen Sauerstoffatom alles genau identisch, so z. B. die Benzidinmolekel, welche den direktziehenden (Cellulose-)Farbstoffcharakter bedingt, wobei zu bedenken ist, dass an den Enden der sich durch die ganze Farbstoffmolekel hinziehenden alternierenden Doppelbindungskette (altmodisch, jedoch verständlicher ausgedrückt) die Nebenvalenzkräfte sich sehr stark betätigen, vor allem am Hydroxyl der 2-Naphtol-6,8-disulfo-säure einerseits und am Äther- bzw. Ester-Sauerstoff andererseits. Mit Hilfe derartiger Nebenvalenzkräfte, die sich natürlich nicht nur auf die erwähnten Enden beschränken, werden die gestreckten Farbstoffmolekeln sowohl unter sich (Molekelpakete – kolloide Lösungen) wie insbesondere in die Faser verkettet und je stärker diese Verkettung, je mehr derartiger „Valenzklammern“, desto besser sind nachher die Echtheiten (Girlanden!). In Bezug auf die Annäherung einer solchen Molekel an die Faser, dürfte natürlich die Polarität eine grosse Rolle spielen, denn der beim Diaminscharlach in der Formel links aussen stehende Äthersauerstoff ist koordinativ ungesättigt, elektropositiv und wird deshalb zur schwach elektronegativen Cellulosefaser ausgesprochene Affinität zeigen. Beim Polarrot ist

dieser Sauerstoff verestert, elektronegativer, weshalb die Affinität zur ebenfalls elektronegativen Cellulosefaser zurückfällt und eine ausgesprochene Neigung zur elektropositiven Wollfaser vorhanden sein muss. Über den typischen Wollfarbstoff hinaus (z. B. Triphenylmethanfarbstoff), der sich vorwiegend nur mit Hilfe seiner Sulfo- gruppen (negativ!) an die elektropositive Wollfaser heftet, wird dieser Polarfarbstoff ausser mit seinen Sulfo- gruppen über diesen durch den ganzen Kettenaufbau der Molekel in seinem Valenzcharakter bedingten Estersauerstoff noch stärker in das Substrat verkettet, abgesehen von den übrigen Nebenvalenz-„klammern“. (Solche Verhältnisse können durch verschiedenartige Substitution der Arylsulfo- gruppe sehr hübsch studiert werden.)

Wir sehen nun beim Polarfarbstoff, der strukturell wie ein Cellulosefarbstoff aufgebaut ist, dass er sich färberisch tatsächlich wie ein gewöhnlicher, sauer auf Wolle gefärbter Direktfarbstoff verhält, d. h. walkechte Färbungen gibt. Durch die Tosylierung hat er seine Celluloseaffinität, dadurch aber auch die „überspitzte“ Affinität des Direktfarbstoffs gegenüber Wolle (welche die schipprigen Färbungen bedingt) verloren, denn aus neutralem oder schwach saurem Färbebad färbt der Polarfarbstoff sehr ruhig und egal! Diesen Polarfarbstoff können wir als „verkappten“ Cellulosefarbstoff auffassen und damit haben wir die theoretischen Mittel in die Hand bekommen, um die Verkettung einer Molekel mit der Faser inniger zu gestalten, d. h. erhöhte Nassechtheiten der Färbungen zu erreichen.

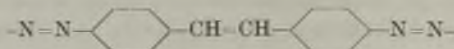
Nach dieser Einleitung gehen wir schrittweise wieder zurück zu den farblosen, insektentötenden Farbstoffen. Es brauchen nun nicht, wie bei dem als Beispiel herangezogenen Polarrot, unbedingt Benzidinderivate zu sein, die zu derartigen verkappten Direktfarbstoffen führen. Der Farbstoffchemiker verwendet, speziell in den Direktrot- bis -gelbreihen, verschiedene Brückenarten, um den gewünschten „Cellulosecharakter“ einer Verbindung zu erhalten. Mit diesen Brücken haben wir ein Mittel in der Hand, um den Molekeln ein hohes Ziehvermögen zu geben, eben weil wir den Cellulosefarbstoff durch einfache Massnahmen in einen verkappten Direktfarbstoff, d. h. in den kräftig aufziehenden Wollfarbstoff verwandeln können.

Wir können in Cellulosefarbstoffen das Benzidin (tetrazo)

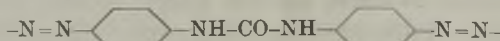


ersetzen durch:

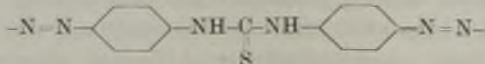
Diaminostilben



Diaminodiphenylharnstoff

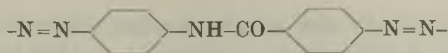


Diaminodiphenylthio-  
harnstoff

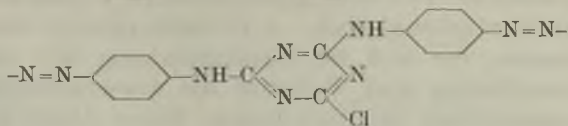




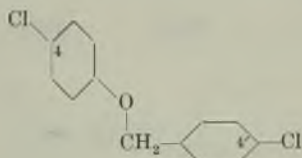
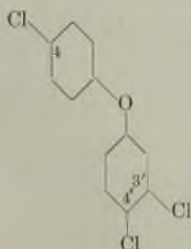
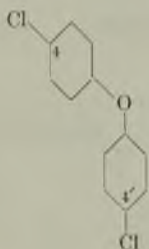
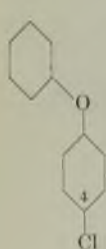
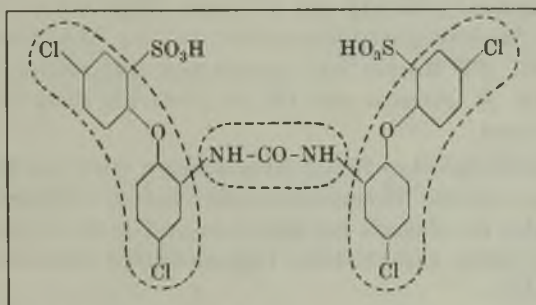
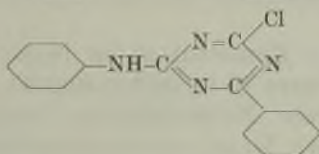
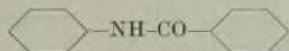
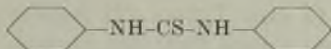
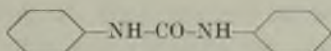
Diaminobenzoylarylamid



Diaminodiphenyltriazine



Stets bleibt der Cellulosecharakter eines solchen Farbstoffs erhalten. Wenn wir nun in diesen Farbstofftypen die im sichtbaren Gebiet stark chromophor wirkenden Azogruppen weglassen und nur die Brückengruppierungen zum Aufbau farbloser Verbindungen benützen, so brauchen wir nur aus der Fülle von Tastversuchen einige Beispiele herauszugreifen. In den ersten 4 nachfolgenden Formeln sind einige für den „verkappten“ Direkt-Charakter massgebende Formeln wiederholt:

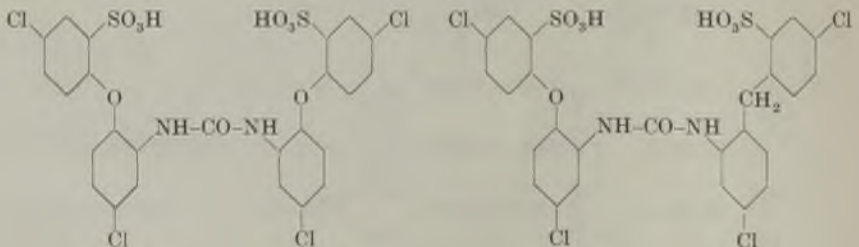


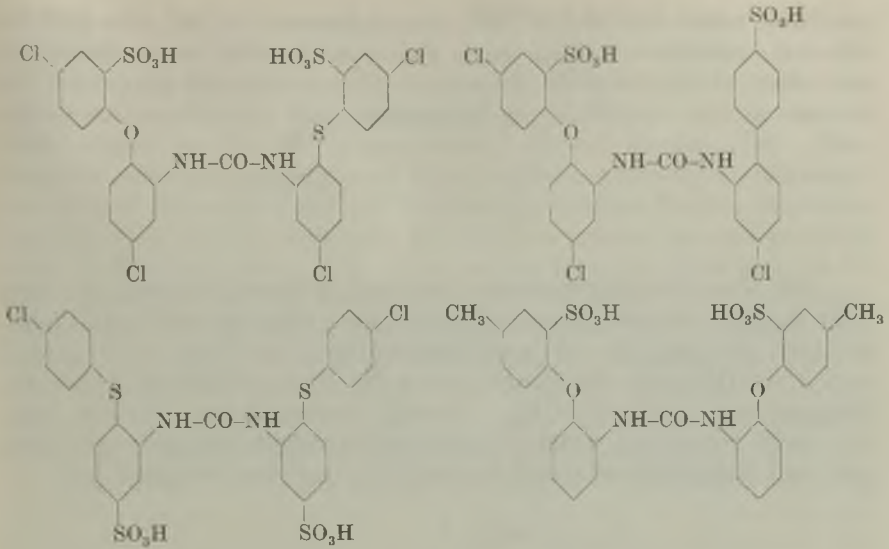
Die unterhalb der eingerahmten Formel stehenden chlorierten Phenoläther: 4-Chlordiphenyläther, 4,4'-Dichlordiphenyläther, 3,4,4'-Trichlordiphenyläther, 4,4'-Dichlorphenyl-benzyläther sind Substanzen, die sich im Zusammenhang mit unseren Arbeiten über Konstitution und Toxizität als wasserunlösliche insektizide Mittel ausgezeichnet bewährt haben. Diese Äther können mit Hilfe von organischen Lösungsmitteln auf die Faser gebracht werden und zwar in steigenden Prozentsätzen. Werden diese derart imprägnierten Wolläppchen den Mottenlarven vorgesetzt, so können wir, unter streng vergleichenden Verhältnissen natürlich, den Grad der Giftigkeit bestimmen. Wenn wir nun die eingerahmte Formel betrachten, so erkennen wir

1. den toxischen 4,4'-Dichlordiphenyläther;
2. die Harnstoffbrücke, die ebensogut durch eine der darüber stehenden Brücken ersetzt werden kann (in gestricheltem Rahmen);
3. die Sulfogruppen, die offenbar (das geht aus dem weiter oben beschriebenen Typus II und Typus III hervor) in bestimmter Stellung stehen müssen und deren Zahl zur Grösse der Molekel in einem bestimmten Verhältnis stehen soll. Je weniger Sulfogruppen, desto besser ist auch im allgemeinen das Ziehvermögen einer solchen Molekel.

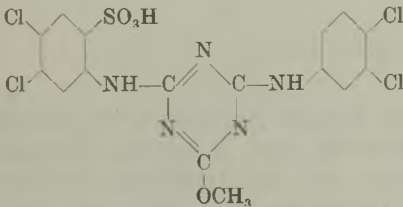
Diese eingerahmte Konstitution ist bereits ein ausgezeichnetes und praktisch brauchbares Mottenschutzmittel, das neben sehr hoher Lichtechtheit auch gute Nassechtheiten besitzt. Es verleiht der Wolle dauernden Schutz. Es ist, wie aus dem bisher Gesagten hervorgeht, ein farbloser Farbstoff, der sich mit Hilfe seiner Sulfogruppen und weitem „Nebervalenzklammern“ in der Wollfaser verankern kann. Herr Dr. H. Martin hat zusammen mit seinen Mitarbeitern Dr. R. Hirt, Dr. H. Zaeslin und Dr. O. Neracher dieses Gebiet systematisch bearbeitet.

In den nachfolgenden Strukturbeispielen wird ein kleiner Begriff davon gegeben, welche Variationsmöglichkeiten vorhanden sind. Die Harnstoffbrücke ist überall beibehalten und nur die Komponenten, welche für die hohen insektiziden Eigenschaften verantwortlich sind, sind abgewandelt:

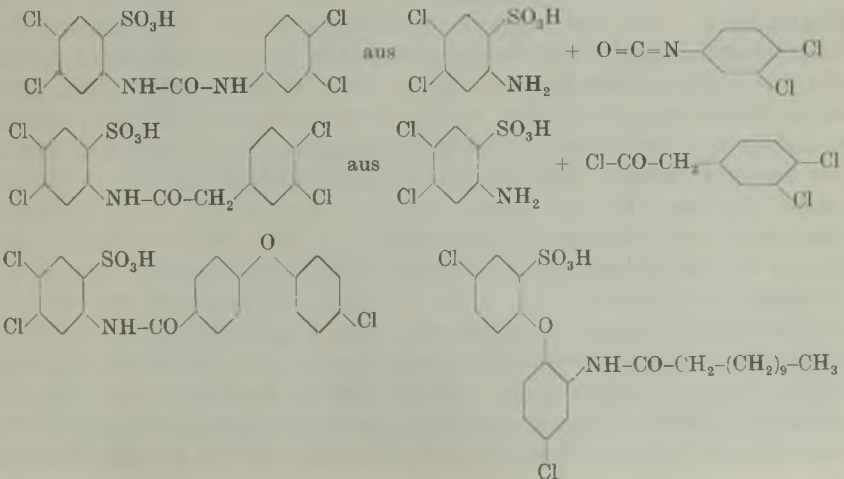


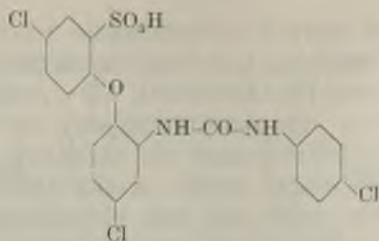


In einer folgenden Zusammenstellung werden die Brücken gewechselt, die Zahl der Sulfogruppen heruntergesetzt, unsymmetrische Konstitutionen aufgebaut und die synthetischen Möglichkeiten angedeutet:

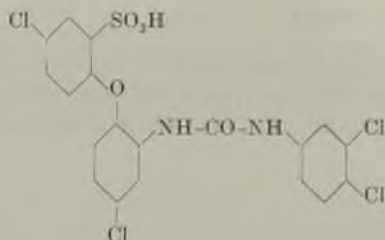


aus 3,4-Dichloranilinsulfosäure,  
3,4-Dichloranilin, Cyanurchlorid  
und mit Natriummethylat umgesetzt.





Alle diese Strukturformeln bedeuten Monosulfosäuren, die den „Färbungen“ höchste Mottengiftigkeit, gute bis ausgezeichnete Lichtechtheit, sehr gute Wasch- und Walkechtheit verleihen. Es ist daraus auch ersichtlich, wie die Cyanur- oder die Harnstoffbrücke durch die Gruppierung  $-NH-CO-CH_2-$  ersetzt werden kann. Weiter lässt sich wohl vorstellen, welche Kombinationsmöglichkeiten vorhanden sind und welcher Sucharbeit es bedurfte, um eine Struktur wie



welche als Mitin FF (*Geigy*) in den Handel gekommen ist, als eines der besten Produkte herauszufinden. Es sind in grossen Versuchserien stets nur wenige Individuen, die das Optimum erreichen. Das ist eine bekannte Tatsache. Jedenfalls wird es immer wieder eindrücklich, dass wir eben in die Feinstruktur, die offensichtlich verantwortlich ist für das Zusammentreffen von verschiedenen guten, von uns gewünschten Eigenschaften, nicht hineinsehen können. Eine solche Substanz, wie die des vorhin beschriebenen Mitin FF, musste natürlich vor ihrer Freigabe zum Verkauf in Grossversuchen genau durchgeprüft werden. Die erreichten Nassechtheiten können wohl am besten an dem Beispiel gezeigt werden, dass dieses neue Produkt, zusammen mit Chromedelfarbstoffen auf lose Wolle gefärbt, den ganzen Fabrikationsgang des Militärtuchs, einschliesslich der Hammerwalke mitgemacht hat, ohne in seiner Eigenschaft als mottenschützende Substanz einzubüssen. Dies lässt sich nicht erklären durch die Bindung allein der Sulfogruppe an die Wollfaser, sondern darüber hinaus dürften noch andere Kräfte, wie die weiter oben erwähnten „Nebervalenzklammern“, erzeugt durch die speziellen Brücken und ungesättigten Ketten, für eine derart innige Bindung

wichtig sein. Es ist bemerkenswert, dass die besten dieser farblosen Farbstoffe vom Mitin-Typus sich ganz ähnlich verhalten, wie die als verkappte Direktfarbstoffe definierten Polarfarbstoffe, indem sie schon aus neutralem Bade auf die Faser aufziehen und in saurem Bade sogar bei 35–50° ausgezeichnet fixiert werden. Die „Färbungen“ weisen dabei sehr gute Wasch-, Walk-, Seewasser-, Schweiss- und andere Nassechtheiten auf und sind ausserdem für den Menschen ungiftig. Der Beweis für dieses gute Ziehvermögen war ursprünglich nicht leicht zu führen, denn diese mottentötenden farblosen Farbstoffe kann man auf der Faser natürlich nicht sehen. Wohl sind durch quantitativ durchgeführte Mottenfrassversuche Bestimmungen festzulegen, aber diese Methode ist zeitraubend. Farbreaktionen sind bei einer Konstitution wie derjenigen des Mitin FF schwierig zu finden und es ist ein glücklicher Zufall, dass dieses Produkt mit bestimmten basischen Farbstoffen in wässriger Lösung Verbindungen eingeht, die im Ultraviolett typische Fluoreszenzfärbungen zeigen (Beobachtung von Hrn. Caspar). Diese Methode, von Hrn. Dr. P. Mosimann sel. zu einer Kurzbestimmung ausgearbeitet, ergab die Möglichkeit, die quantitativen Verhältnisse auf der Faser selbst zu bestimmen. Die nachfolgenden Kurvenbilder sind nach dieser Methode aufgenommen worden (Fig. 1 und 2):

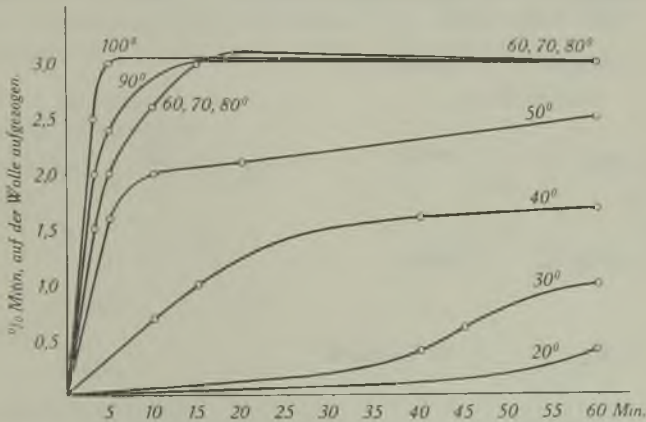


Fig. 1.

3% Mitin im Färbebad. Neutral.

Ein solches Verhalten hat natürlich seine praktischen Konsequenzen, denn nicht nur kann ein derartiges Produkt in jedem Fabrikationsprozess der Wollveredlung eingeschaltet, sondern seine Anwendung auch auf empfindliche Fertigwaren, wie wertvolle Teppiche, Gobelins usw., bei niedrigen Temperaturen ausgedehnt werden.

Nun noch ein Streiflicht in eine andere Gruppe von motten-tötenden Stoffen. Unsere Studien über Konstitution und Toxizität von wasserunlöslichen Verbindungen haben uns sehr bald in die Reihe der schwefelhaltigen Körper geführt.

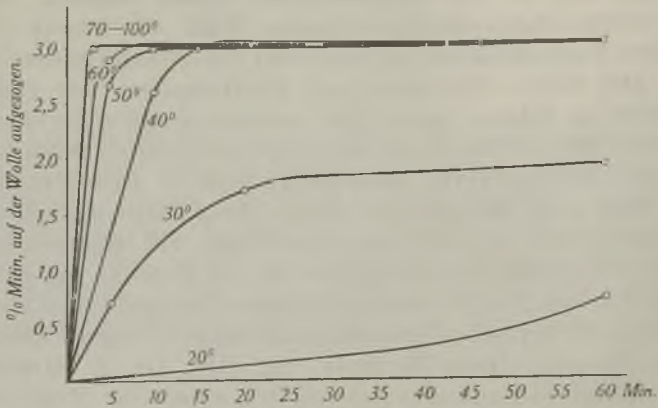
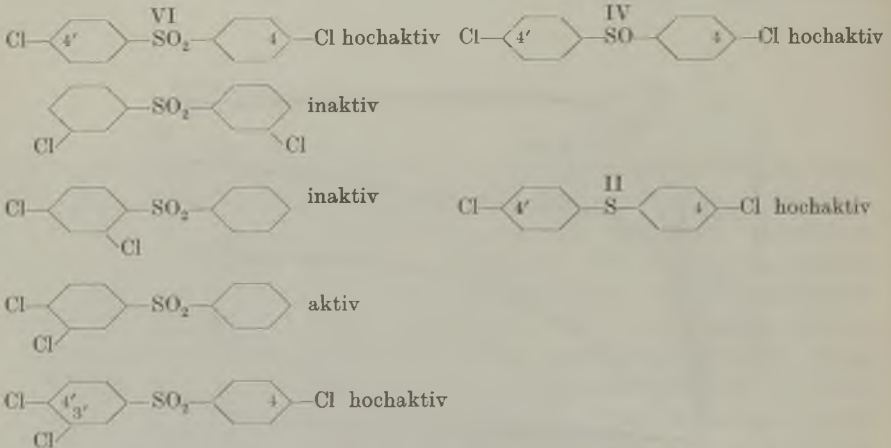
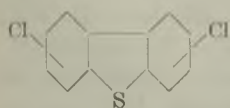


Fig. 3.  
3% Mitin im Färbebad, 2% Ameisensäure.

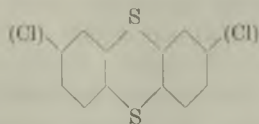


Die 4,4'-Dichlordiphenylsulfone sind als Frassgifte ausserordentlich stark wirksam. Kaum nachstehend ist das 4,4'-Dichlordiphenylsulfoxyd und das 4,4'-Dichlordiphenylsulfid. Nun aber folgende interessante Beobachtung: Werden die mit diesen wasserunlöslichen Verbindungen imprägnierten Wollappen gewaschen, so fällt auf, wie unecht die Sulfone sind, die Sulfoxyde jedoch eine gewisse Waschechtheit aufweisen und die Sulfide auch nach dem Waschen die Mottenlarven abtöten. Das kann doch nur auf der Ungesättigtheit des IV- bzw. II-wertigen Schwefels beruhen, der bei diesen einfachen

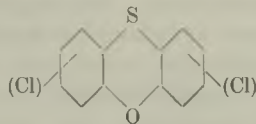
Verbindungen offensichtlich eine gewisse Haftfestigkeit an der Wollfaser verursacht. (Die Echtheiten des alten Farbstoffs Walkgelb O dürften nicht mehr wundern!). Herr Dr. *Martin*, der u. a. die schwefelhaltigen Ringsysteme vom Typus:



Diphenylsulfide

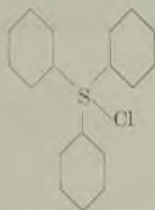


Thianthrene



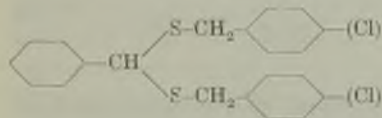
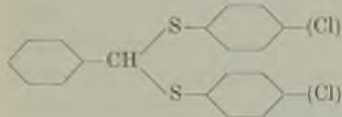
Phenothioxine

bearbeitet hatte und Herr Dr. *Hirt*, der die wasserlöslichen Triphenylsulfoniumsalze vom Typus

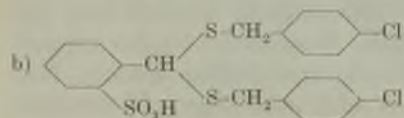
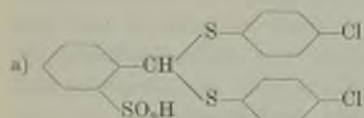


als gute, leider zu wenig lichtechte insektizide Mittel herstellte, begannen hierauf ihre Untersuchungen über Mercaptale, bzw. Mercaptole, den Kondensationsprodukten von Aldehyden bzw. Ketonen mit Mercaptanen. Hier einige wenige Beispiele:

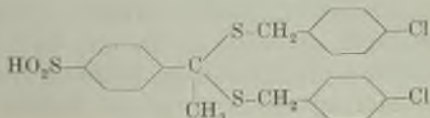
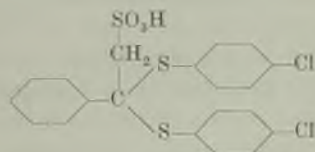
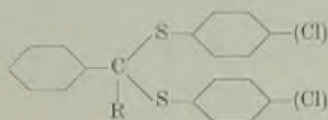
Mercaptale  
ohne Sulfgruppen:



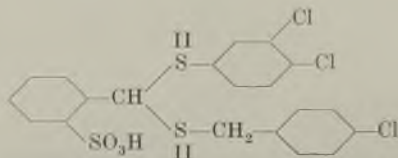
mit Sulfgruppen:



Mercaptole:

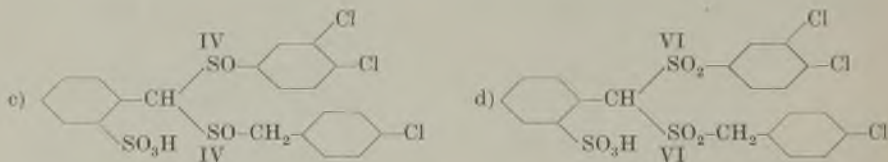


Speziell bei den Sulfogruppen-tragenden Verbindungen bewegten wir uns wiederum in Neuland. Wenn wir uns nun an die vorhin beschriebene Waschechtheit des 4,4'-Dichlordiphenylsulfids erinnern, so ist es verständlich, dass die unter a) gezeigte Konstitution ausgezeichnete Mottengiftigkeit aufweist, ganz offenbar auch wegen ihrer ausgezeichneten Affinität zur Faser, wobei auch hier die Nass-echtheiten sehr gute sind (Gründe: Sulfogruppe + Valenzkräfte = „Valenzklammern“ am II-wertigen Schwefelatom). Leider ist die Lichtechtheit der farblosen Färbungen ungenügend. Der Verbindungstypus sub b) zeigt nicht ganz so hohe Toxizität, jedoch gute Lichtechtheit. Wir versuchten es mit einer gemischten Kondensation, die unter geeigneten Bedingungen stöchiometrisch abläuft und zwar durch Kondensation von Benzaldehyd-o-sulfosäure mit 1 Mol 3,4-Dichlorthiophenol und 1 Mol 4-Chlorbenzylmercaptan, wobei sich folgende Struktur ergibt:



Dadurch wurde nun sowohl gute Lichtechtheit, wie hervorragende mottentötende Wirkung der behandelten Wolle erreicht.

Wird nun dieses eben gezeigte gemischte Sulfomercaptal oxydiert, so können zwei verschiedene Stufen isoliert werden:

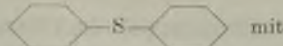


Wenn wir nun, was weiter oben ausgeführt wurde, daran denken, dass die wasserunlöslichen 4,4'-Dichlordiphenylsulfone, 4,4'-Dichlordiphenylsulfoxyde und 4,4'-Dichlordiphenylsulfide in ihren mottentoxischen Eigenschaften gleichwertig gut sind, so war es auf den ersten Eindruck hin erstaunlich, dass sich das wasserlösliche, gemischte Sulfoxyd (Strukturformel c) als Mottengift mittelmässig und das wasserlösliche gemischte Sulfon (obige Strukturformel d) ausgesprochen schlecht verhielt. Diese Unterschiede werden erst begreiflich, wenn wir an die unterschiedliche Waschechtheit der wasserunlöslichen, chlorierten Sulfone, Sulfoxyde und Sulfide denken. Nur die Mercaptalsulfosäure mit den beiden additionsfähigen II-wertigen



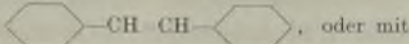
Schwefelatomen kann ein ausgesprochenes Ziehvermögen aufweisen, wobei der Vergleich von

Diphenylsulfid



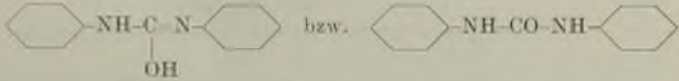
mit

Stilben

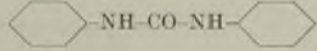


, oder mit

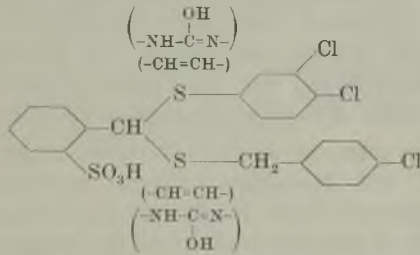
Diphenylharnstoff



bzw.



erlaubt sein mag. Die Schwefelatome dürfen in der nochmals wiederholten Strukturformel z. B. gleich gesetzt werden mit den darüber bzw. darunter geschriebenen Gruppierungen  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , bzw.  $-\text{NH}-\text{C}(\text{OH})=\text{N}-$



und damit ergibt sich eine Auffassung, die uns aus unseren Betrachtungen über das Polarrot und die eine Brücke (Harnstoff, Triazin usw.) enthaltenden Mottenschutzmittel bereits bekannt ist. Die IV- bzw. VI-wertigen Schwefelatome der sub c) und sub d) beschriebenen wasserlöslichen Sulfoxyde bzw. Sulfone können offensichtlich wenig bzw. keine Valenzkräfte zum Zwecke der Verankerung der Molekel in der Wollfaser frei machen. Da kein Anlass dazu besteht, dass dieses Sulfoxyd (sub c) bzw. Sulfon (sub d) an sich weniger mottengiftig sein soll, wie die entsprechende Mercaptalsulfosäure, kann das Versagen nur im mangelnden Ziehvermögen bestehen. Diese Eigenschaft aber vermag die Sulfoxyde allein den beiden Molekeln nicht zu geben. Es sind dies Überlegungen, die ihren Ursprung in den Erfahrungen der Farbstoffchemie besitzen.

Die Verfahren, welche zu den in dieser Arbeit erwähnten neuen Verbindungen führen, sind patentiert oder zum Patent angemeldet worden.

Basel, Wissenschaftliche Laboratorien der *J. R. Geigy A.G.*

## 10. Geregelte und ungeregelte Strukturen von Titanaten und Ferriten und geregelte Umwandlungen der $\text{TiO}_2$ -Modifikationen

von F. Barblan, E. Brandenberger und P. Niggli.

(17. XII. 43.)

### I.

Untersuchungen über die Krystallbindungskräfte sowie der Versuch, eine allgemeine geometrische Grundlage der Stereochemie zu schaffen, lassen erkennen, dass in vielen Fällen der krystalline Zustand als Resultat der Bildung einer besonderen Klasse von Verbindungen anzusprechen ist. Der Übergang von mehrkernigen zu unendlichkernigen Koordinationsverbindungen verdeutlicht einen Teil der zwischen Molekular- und Krystallchemie herrschenden Beziehungen. Es besitzt jedoch die Chemie der Krystallverbindungen ihre eigene Problemstellung, wie an Hand einiger vor kurzem experimentell behandelte Beispiele gezeigt werden soll.

Bekannt war bis jetzt die geregelte und ungeregelte Mischkrystallbildung bei Metallkrystallen. Andererseits sind durch *E. Kordes*, *E. Posnjak* und *T. F. W. Barth* von Titanaten und Ferriten Krystallphasen mit Koordinationsoktaedern hergestellt worden, in denen Titan bzw. Eisen und Lithium in unregelmäßiger Verteilung die Zentralstellen besetzen.  $\text{Li}_2\text{TiO}_3$  und  $\text{Li}_2\text{Fe}_2\text{O}_4$  mit  $\text{Me}:\text{O} = 1:1$  krystallisieren kubisch in gleicher Struktur wie  $\text{FeO}$  oder  $\text{NaCl}$  (Steinsalztypus). Jedes Me ist von sechs O in den Ecken eines Oktaeders umgeben und an jeder Ecke stoßen 6 Oktaeder aneinander. Es handelt sich um eine  $[\text{MeO}_6]_\infty$ -G-Struktur. Bei hoher Temperatur durch Reaktion im festen Zustand oder Abschrecken aus der Schmelze erhaltenes Lithiumtitanat bzw. Lithiumferrit zeigt in der Tat nach röntgenmetrischen Befunden unregelmäßige Verteilung von Lithium und Titan bzw. Lithium und Eisen in den Zentralstellen der Koordinationsoktaeder. Man kann in gewissem Sinne von unregelmäßigen Mischkrystallen  $(\text{Li},\text{Ti})\text{O}$  und  $(\text{Li},\text{Fe})\text{O}$  in durch die Wertigkeitsbeziehungen gegebenen Verhältnissen  $\text{Li}:\text{Ti} = 2:1$  und  $\text{Li}:\text{Fe} = 1:1$  sprechen. In Analogie zu den Metallkrystallen lag es nahe anzunehmen, dass eine geregelte Atomverteilung bei tieferen Temperaturen stabil werden kann. Nach verschiedenen Versuchen gelang es, durch Tempern unterhalb der Stabilitätstemperaturen der unregelmäßigen Modifikation die Umwandlungen in geregelte Krystallverbindungen zu erzwingen.

Längere Zeit bei  $670^\circ$  behandeltes (aus Eisen(II)-oxalat und Lithiumcarbonat hergestelltes)  $\text{Li}_2\text{Fe}_2\text{O}_4$  weist immer noch die von

Posnjak und Barth beschriebene statistische Verteilung auf. Tempern der abgeschreckten Proben bei ca. 570° führt durch Platztausch und Deformation zu einer tetragonalen Modifikation mit geregelter Verteilung von Lithium und Eisen. Die Deformation gegenüber der kubischen Metrik ist gering. Abgesehen von einer Verdoppelung der Elementarperiode in Richtung der c-Achse ergibt sich für die Kantenlängen in Å:

	a <sub>1</sub>	a <sub>2</sub>	a <sub>3</sub> bzw. c/2
kubisch . . . . .	4,15	4,15	4,15
tetragonal . . . .	4,05	4,05	4,37

Die aus den Röntgen-Interferenzen ableitbare Struktur ist in Fig. 1 abgebildet. Eisen und Sauerstoff stehen so zueinander wie Titan und Sauerstoff in der idealisierten Anatasstruktur. Letztere kann nämlich als Steinsalzstruktur mit Leerstellen beschrieben werden, wobei jedoch zusätzlich eine Deformation des Koordinationschemas statthat. Lithium sitzt da, wo sich nach dieser Auffassung im Idealanatas die Leerstellen befinden.

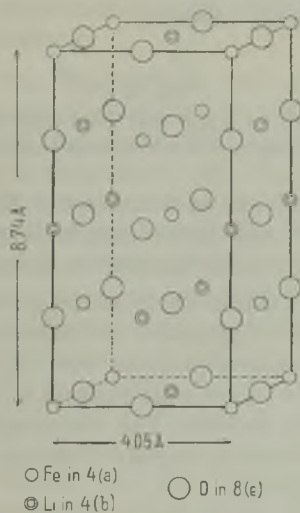


Fig. 1.

Tetragonales Elementarparallelepiped der geregelten Struktur von  $\text{Li}_2\text{Fe}_2\text{O}_4$ .

Etwas über 600° erhitztes oder oberhalb dieser Temperatur hergestelltes Lithiumferrit zeigt gegenüber dem Natriumchloridtypus mit statistischer Metallatomverteilung Überstrukturlinien, die erst nach tagelangem Glühen bei etwa 670° verschwinden. Sie scheinen durch eine Platzwechselreaktion hervorgerufen zu sein, d. h. es bildet

sich beim Übergang der geordneten tetragonalen Unterart in die ungeordnete kubische zuerst eine kubische Übergangsphase mit noch geregelter Kationenverteilung. Von  $\text{Li}_2\text{TiO}_3$  kann bei Tempern in der Nähe von  $1000^\circ$  eine maximale Regelung erzielt werden. Die Kationenregelung scheint ähnlich derjenigen zu sein, welche bei intermediären PtCu-Krystallen auftritt. Die eine Atomart nimmt eine im geometrischen Sinne ganz bestimmte Punktlage ein, die andere befindet sich mit dem Rest der erstgenannten in einer dazu äquivalenten Punktlage (Fig. 2). Geordnete und ungeordnete Phase gehören in diesem Falle beide der kubischen Symmetrie an.

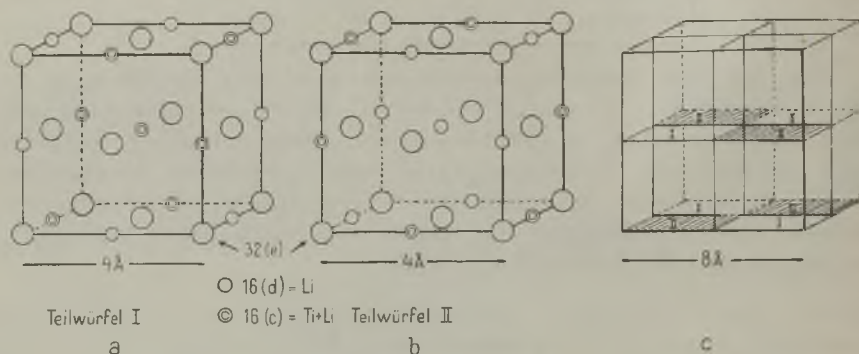


Fig. 2.

Struktur (geregelt) von  $\text{Li}_2\text{TiO}_3$ . a und b sind Teilwürfel, die in der durch c gegebenen Anordnung den Strukturwürfel aufbauen.

Gelang so die Übertragung der aus der Metallkristallkunde bekannten Erscheinungen auf heteropolare Krystallverbindungen, so konnten noch weitere Struktur analogien festgestellt werden.

Die durch Reaktion im festen Zustand gewonnene und anschliessend 40 Stunden bei  $1200^\circ$  getemperte Verbindung  $\text{Li}_2\text{Ti}_2\text{O}_5$  gibt das gleiche System von Interferenzlinien wie  $\text{Li}_2\text{TiO}_3$ . Aus der Dichte kann geschlossen werden, dass gegenüber  $\text{Li}_2\text{TiO}_3$  Leerstellen der Metallatome auftreten müssen. Das Verhältnis Me : O ist jetzt 4 : 5 statt 1 : 1. Die entsprechend geregelte Unterart scheint noch beständig zu sein als im  $\text{Li}_2\text{TiO}_3$ .

Andererseits ergab die Verbindung  $\text{Li}_2\text{Fe}_{10}\text{O}_{16}$  (mit Me : O = 3 : 4) ein Interferenzdiagramm, das grosse Ähnlichkeit mit dem Magnetitdiagramm besitzt. Nun bestehen zwischen der Struktur von FeO (Steinsalztypus) und den Strukturen von Magnetit  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  und  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  selbst enge Beziehungen. In allen Fällen kommt dem Sauerstoff als Gitterträger die prinzipiell ähnliche Anordnung zu (kubisch flächenzentrierter Gitterkomplex). In allen Fällen sitzen in von diesen Sauerstoffatomen gebildeten oktaedrischen Hohlräumen Eisen-Teilchen.

Im reinen FeO sind die Zentren aller so konstruierbarer Oktaeder mit zweiwertigem Eisen besetzt, mit anderen Worten: an jeder Oktaederecke stossen sechs echte Koordinationsoktaeder zusammen. Im natürlichen Wüstit oder dem durch Reduktion des Eisen(III)-oxydes entstandenen künstlichen FeO liegt jedoch ein Teil des Eisens in dreiwertiger Form vor, so dass Fe : O statt 50 zu 50 z. B. 48 : 52 werden kann. Die Struktur ist die gleiche, nur bleiben entsprechend den Wertigkeitsverhältnissen (nach *Jette* und *Foot*) einige Zentralstellen der Oktaeder unbesetzt (Leerstellen). Die Frage, wie weitgehend in unregelmäßiger Verteilung ein Ausfall von Zentralstellen bei an sich gleichbleibender Struktur möglich ist, konnte experimentell noch nicht völlig abgeklärt werden. Bei Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> müsste  $\frac{1}{4}$  der in FeO besetzten Zentralstellen unbesetzt sein, bei Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  $\frac{1}{3}$ . Bis jetzt ist es nicht gelungen, den bei Wüstit beobachtbaren Ausfall ohne Komplikationen bis zu diesen Verhältniszahlen zu treiben. Es entsteht jedoch beim Verhältnis Me : O = 1 : 2 erneut ein besonders stabiler, auf die Steinsalzstruktur unmittelbar rückführbarer Oktaederverband mit der Berührung von 3 echten Koordinationsoktaedern an jeder Oktaederecke. Jetzt ist die Hälfte der von den Sauerstoffatomen gebildeten Oktaederhöhlräumen unbesetzt. In zu den Triglyren senkrecht liegenden Oktaederschichten sind abwechselnd  $\frac{3}{4}$  oder  $\frac{1}{4}$  der Oktaeder ohne Zentralatome.

Nun lagert sich bei Magnetit in den so entstandenen „Leergebieten“ in regelmässiger Verteilung zweiwertiges Eisen ein, jedoch mit der Koordinationszahl 4 gegenüber Sauerstoff, d. h. es wandert in einzelne der bei Oktaederhaufwerk stets vorhandenen tetraedrischen Hohlräume (Fig. 3a und 3b). Dadurch wird diese kubisch bleibende, sonst nur bei einigen Halogeniden zweiwertiger Elemente realisierte AB<sub>2</sub>-Struktur vom Steinsalztypus mit Leerstellen stabilisiert. Noch bleibt durch weitere experimentelle Untersuchungen festzustellen, wie gross die Abweichung vom Verhältnis Me : O = 1 : 1 sein muss, damit die tetraedrische mit der oktaedrischen Bindung in Konkurrenz tritt, d. h. gegenüber dem FeO-Typus mit Leerstellen ein teilweiser Platztausch der Kationen in die Wege geleitet wird. Bei Me : O kleiner als 3 : 4 kann das koordinativ zweifache Verhalten von Eisen erhalten bleiben, wie die Oxydation des Magnetites zu Maghemit (von der Zusammensetzung Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) unter Strukturhaltung dartut. Auch künstlich lässt sich das Eisen(III)-oxyd bekanntlich als  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> in einer Magnetitstruktur mit Leerstellen gewinnen.

Ausgehend von reinem FeO der Steinsalzstruktur ist somit das Verhalten bei zunehmendem Oxydationsgrad des Eisens, d. h. zunehmendem Sauerstoff-Überschuss gegenüber Fe : O = 1 : 1 folgendes: Zunächst bleibt der Steinsalzstrukturtypus an sich erhalten, es treten lediglich Leerstellen auf. Dann bildet sich eine neue Variante,

die Magnetitstruktur, in der zugleich ein Teil des Eisens (im Idealfall  $\frac{1}{3}$ ) von oktaedrischen in tetraedrische Hohlräume abgewandert ist, und dieses doppelkoordinative Verhalten kann auch gewahrt bleiben, wenn alles Eisen dreiwertig wird. Allerdings ist im letzteren Falle ein neuer Typus mit hexagonal dichtester Kugelpackung der Sauerstoffatome (also anderer Oktaederanordnung als bei FeO) stabiler, nämlich der Hämatittypus.

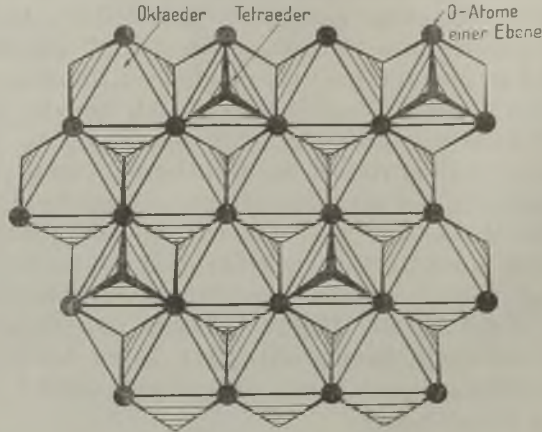


Fig. 3 a.

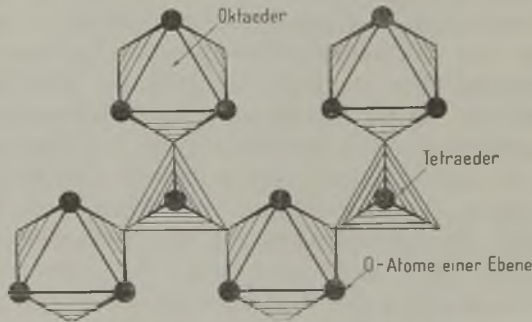


Fig. 3 b.

Schichten von Oktaedern in der Magnetitstruktur mit Lage der Koordinationstetraeder.

Die Strukturen mit Leerstellen vermögen bis zum elektrostatischen Ausgleich unter Änderung der Wertigkeit des Eisens Alkali-Ionen ähnlicher Raumbeanspruchung wie Eisen, also z. B. Lithium, einzubauen. So besitzt  $\text{Li}_2\text{Fe}_2\text{O}_4$  (geregelt und ungeregelt) im Prinzip noch FeO-Struktur und  $\text{Li}_2\text{Fe}_{10}\text{O}_{16}$  Magnetitstruktur, obgleich in beiden Fällen alles Eisen dreiwertig ist. Die Lithium-Einlagerung hat offensichtlich die Strukturtypen stabilisiert. Man erkennt, wie

ein ganzer Komplex nur gittergeometrisch und gitterenergetisch verständlicher Reaktionen und Strukturanpassungen die Krystallochemie dieser Verbindungstypen beherrscht<sup>1)</sup>.

Bezogen auf die kleinsten Würfel, in welchen Sauerstoff genau oder nahezu allseitig flächenzentriert auftritt, erhält man:

	Kantenlänge in Å.E.		
	a <sub>1</sub>	a <sub>2</sub>	a <sub>3</sub>
FeO, möglichst rein, ca. . . . . .		4,31	
Übliches FeO, etwas Fe <sup>III</sup> -haltig mit Leerstellen . . . . .		4,28	
Li <sub>3</sub> Fe <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ungerregelt . . . . .		4,15	
Li <sub>2</sub> Fe <sub>2</sub> O <sub>4</sub> geregelt . . . . .	4,02	4,02	4,37
Magnetit, Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> . . . . .		4,19	
Maghemit = γ-Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (Magnetitstruktur mit Leerstellen) . . . . .		4,16	
Li <sub>2</sub> Fe <sub>10</sub> O <sub>16</sub> . . . . .		4,16	

Die geringe Abnahme der so definierten Gitterträgerkonstanten beim Auftreten von Leerstellen oder beim Ersatz des Eisens durch Lithium ist aus dieser Zusammenstellung gut ersichtlich.

## II.

Auch die Frage der geordneten Krystallumwandlung ist, wie die der Gitterregelung, zunächst an metallischen Verbindungen eingehend untersucht worden, mit dem Unterschied allerdings, dass in diesem Fall schon 1903 von *Mügge* der Versuch unternommen wurde, den Fragenkomplex allgemein durch mikroskopische und kristallographische Beobachtungen zu lösen. Da zu dieser Zeit die Strukturen der verschiedenen in Frage kommenden Krystallarten nicht bekannt waren, ist es natürlich, dass eine eigentliche Klärung des Problems nicht erreicht werden konnte. Hinsichtlich der von uns experimentell untersuchten Umwandlungen der verschiedenen Titan-dioxyd-Modifikationen ineinander ergaben die Beobachtungen

<sup>1)</sup> Anmerkung während des Druckes: Zugleich ist für gitterenergetische Fragen folgendes von Bedeutung. In der FeO-Struktur entsprechen Zentralstellen der Sauerstoff-Tetraeder Zwischengitterplätzen, in der Magnetit- und γ-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Struktur sind sie teilweise zu Gitterplätzen geworden. In Fe(III)-reichen Partien der unregelmäßigen Lithiumferritstruktur kann somit die Nichtbesetzung solcher Tetraederzentralstellen die gleiche Wirkung haben wie das Vorhandensein von Leerstellen. Platzwechselreaktionen können sich deshalb ebenso leicht abspielen, wie wenn Leerstellen vorhanden wären: Es wird bei der Umregelung ein Zwischengitterplatz vorübergehend zum Gitterplatz und nach vollzogenen ersten Platzwechseln (Konzentrationsänderung!) die frei gewordene Oktaederzentralstelle wieder zur Leerstelle. In Fällen wie dem besprochenen (mit nahe verwandter Struktur für verschiedene Konzentrationsverhältnisse) kann es somit falsch sein, Zwischengitterplätzen und Gitterplätzen energetisch eine verschiedene Bedeutung zuzumessen zu wollen, da durch interne Diffusionsvorgänge aus Gitterplätzen Zwischengitterplätze werden und umgekehrt.

*Mügge's*, dass bei natürlichen Verwachsungen sowohl zwischen Anatas und dem daraus entstandenen Rutil als auch zwischen Brookit und Rutil gewisse Ordnungsbeziehungen zu erkennen sind.

Bis jetzt gelang es experimentell noch nicht, aus Anatas in gesetzmässiger Weise orientierten Rutil zu erhalten. Wohl wird beim Erhitzen auf  $800-1000^{\circ}$  ein Anataskrystall völlig in ein Aggregat von Rutil umgewandelt; es scheint jedoch, dass der Umwandlungsvorgang bei diesen Temperaturen relativ rasch und ohne Bevorzugung gewisser Richtungen vor sich geht, im Gegensatz zur langsamen Umwandlung in der Natur. Die von den erhitzten Anatas-Einkrystallen gemachten Drehkrystallaufnahmen ergaben nur Interferenzpunkte von Anatas (wenn noch nichts umgewandelt war) oder zusätzlich noch Interferenzlinien von Rutil (wenn ein Teil des Anatas bereits umgewandelt war). Interferenzpunkte von Rutil, wie sie bei vollständig geordneter Umwandlung zu erwarten sind, oder Rutil-Interferenzlinien, mit besonders ausgeprägten Schwärzungsstellen, wie sie bei partiell gerichteter Umwandlung erhalten werden müssten, konnten auf keiner Aufnahme beobachtet werden.

Im Gegensatz dazu kann die Umwandlung von Brookit in Rutil unter Bevorzugung bestimmter Richtungen erfolgen und zwar ist die Umwandlung bei tiefen Temperaturen (ca.  $700^{\circ}$ ) vollkommen gerichtet, bei höheren Temperaturen ( $800^{\circ}$ ) nurmehr partiell gerichtet. Die Feststellung der Umwandlungsbeziehungen erfolgte durch Drehkrystallaufnahmen um drei verschiedene Achsen an jedem umgewandelten Krystall. Die Auswertung der Aufnahmen ergab, dass in jedem Fall bei der Umwandlung die Tafelenebene (100) des Brookits und die (100)-Ebene des Rutils parallel bleiben. Innerhalb der Tafelenebene liegen die Rutilnadeln in verschiedenen Richtungen, ihre c-Achsen liegen entweder der c-Achse von Brookit parallel (dieser Fall wurde von *Mügge* an natürlichen Umwandlungen festgestellt) oder der b-Achse parallel oder in Richtung der Zonen [027] und [023] von Brookit.

Dass diese vier Richtungen im Brookit bevorzugte Richtungen für die c-Achse des entstehenden Rutils sind, wird aus dem strukturellen Aufbau der beiden Titandioxyd-Modifikationen verständlich. Am leichtesten ist die Deutung, wenn man beide Modifikationen in pseudo-hexagonaler Aufstellung miteinander vergleicht. Man bemerkt dann, dass beide Modifikationen aus  $Ti-O_2-Ti-O_2$ -Schichten senkrecht zu den Pseudohexagyreten (in beiden Fällen die a-Achsen) aufgebaut sind. Innerhalb der pseudo-hexagonalen Ebenen erlangen neben [010] die Zonen [027] und [023] infolge der Verdrehung der pseudo-hexagonalen Netze eine besondere Bedeutung, und in der Tat liegen die c-Achsen der bei der Umwandlung entstehenden Rutilkrystalle in diesen Richtungen.



Dass Rutilnadeln in den Richtungen der  $c$ - und  $b$ -Achsen von Brookit entstehen können, ersieht man am besten aus dem Zusammenhang der Koordinationsoktaeder innerhalb eines Schichtpaketes von Brookit, wie es in den beiden Figuren 4 und 5 dargestellt ist. Durch kleine Verschiebungen der Sauerstofflagen und durch Besetzung anderer, gleichfalls oktaedrischer Koordinationszentren durch Titan, erhält man kettenförmige Bauzusammenhänge, wie sie für Rutil charakteristisch sind. Eine genauere Betrachtung der Figuren zeigt, dass die Verschiebungen bei der Umwandlung für Sauerstoff im Falle Brookit  $b \parallel$  Rutil  $c$  kleiner ausfallen als für Titan, was vollauf den zu erwartenden Beweglichkeitsverhältnissen in den Oxyden entspricht.

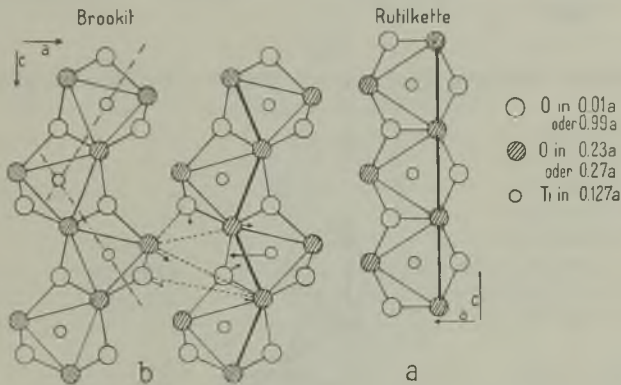


Fig. 4.

Beziehung zwischen Brookit und Rutilstruktur.  
 $a$  = Oktaederkette von Rutil, hervorgehend aus  
 $b$  = Gerichtete Oktaederkette von Brookit.

Bei steigender Temperatur ist eine raschere Erhöhung der Beweglichkeit der Titan-Atome zu erwarten, während bei niedriger Temperatur die Beweglichkeitsverhältnisse von Titan und Sauerstoff einander ähnlicher sein werden. Dies erklärt auch, warum bei niedriger Temperatur die Bildung von Rutilnadeln parallel zur  $c$ -Achse des Rutils bevorzugt wird (auch in der Natur), während im Gegensatz dazu die Umwandlung entsprechend Figur 5, also parallel zur  $b$ -Achse, bei höherer Temperatur zu erwarten ist, weil in diesem Fall die Verschiebungen der Titanatome grösser ausfallen und zudem deren Verhältnis zu den Verschiebungen der Sauerstoff-Teilchen wesentlich zunimmt.

Die anfangs erwähnten Richtungen  $[027]$  und  $[023]$  stehen mit den Richtungen  $a$  und  $b$  im Rutil in Zwillingstellung nach den Gesetzen  $(101)$  und  $(301)$  = Zwillingsebenen. Zeichnet man die strukturellen Verhältnisse an der Berührungsstelle zweier Rutilzwillinge nach einem dieser beiden Gesetze, wie dies in der Figur 6 der Fall ist, so sieht man, dass die Berührungszone eine auffallende Ähnlichkeit

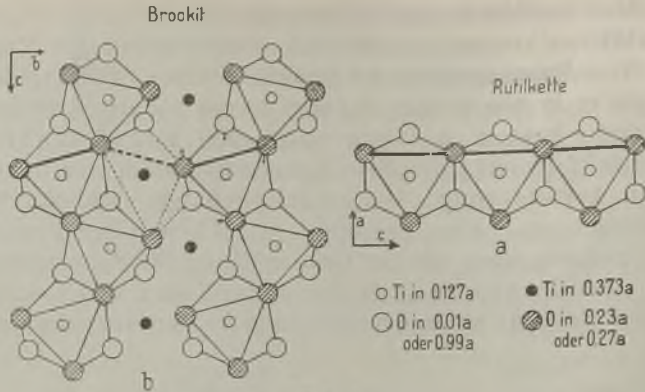


Fig. 5.

a = Oktaederkette von Rutil, entwickelt sich parallel b der Brookitstruktur (Fig. 5 b).

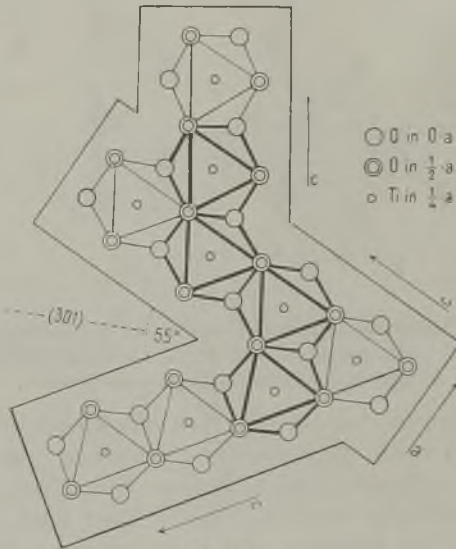


Fig. 6.

Rutilzwillinge. Im Kontaktbereich der Zwillinge entsteht eine brookitähnliche Struktur. mit der Brookitstruktur hat. Diese Tatsache steht mit der Feststellung von *Aminoff* und *Bromée* im Einklang, wonach die Kontaktstruktur, welche das Grenzgebiet der Zwillinge charakterisiert, oft in einem in der Natur realisierten Strukturtyp vorkommt. Demnach wäre es nicht ausgeschlossen, dass die Bildung der Sagenitgewebe oft durch Brookitkeime mitbedingt wird.

Die ausführliche Veröffentlichung der Untersuchungsergebnisse mit den experimentellen Belegen erfolgt in Band 24 (1943/44) der Schweiz. Min. Petr. Mitt.

Krystallochemisches Laboratorium der E.T.H. und Universität  
Zürich.

## 11. Etudes sur les matières végétales volatiles XXVIII<sup>1)</sup>.

### Absorption dans l'ultra-violet et spectres *Raman* d'ionones et de substances voisines

par Y. R. Naves et P. Bachmann.

(5 VII 43<sup>2)</sup>)

Dans le cours d'une précédente communication, nous avons décrit la préparation et quelques caractères de l' $\alpha$ -ionone, de la  $\beta$ -ionone, de la méthyl- $\alpha$ -ionone «ramifiée», et de divers alcools résultant de leur hydrogénation<sup>3)</sup>. Le présent mémoire est consacré à la description et à l'interprétation de l'absorption dans l'ultra-violet et de la diffusion *Raman* des préparations mentionnées.

Les spectres d'absorption des ionones ont été étudiés en solution éthanolique par *Burawoy*<sup>4)</sup>, par *Gillam* et *West*<sup>5)</sup>, par *Ruzicka*, *Seidel* et *Firmenich*<sup>6)</sup>, en relation avec les structures moléculaires<sup>7)</sup>, ainsi que ceux des semicarbazones et des thiosemicarbazones.

*Evans* et *West*<sup>8)</sup> ont discuté la position de la bande d'absorption K<sup>9)</sup> de l' $\alpha$ -ionone par rapport à la systématique de *Woodward*<sup>10)</sup>, dont elle vérifie les indications.

*Burawoy* a noté que l'absorption de la semicarbazone de la  $\beta$ -ionone ( $\lambda_{\max} = 2765$ ;  $\epsilon = 23\,300$ ) est anormale par rapport à celle de la semicarbazone de la  $\psi$ -ionone ( $\lambda_{\max} = 2995$ ;  $\epsilon = 45\,400$ ). Cette anomalie est peut-être en partie explicable par une influence de cyclisation dont on connaît d'autres exemples<sup>11)</sup>.

Nos constatations sont, d'une manière assez satisfaisante, presque en accord avec celles de ces divers auteurs. Elles confirment notamment que l'absorption de la  $\beta$ -ionone est plus considérable que celle de l' $\alpha$ -ionone. Toutefois, l'absorption de notre préparation d' $\alpha$ -ionone est plus intense que celles des préparations déjà décrites. Ce caractère n'est pas lié à la présence de  $\beta$ -ionone mais bien à l'existence d' $\alpha$ -ionones isomères dont une communication ultérieure précisera les relations. Ce même fait explique que l'absorption de la

<sup>1)</sup> XXVII. communication, *Helv.* **27**, 51 (1944).

<sup>2)</sup> Date de dépôt du pli cacheté; ouvert par la rédaction, à la demande du déposant, Maison *L. Givaudan & Cie. S.A.*, le 20 déc. 1943.

<sup>3)</sup> *Naves*, *Bachmann*, *Helv.* **26**, 2151 (1943).

<sup>4)</sup> *Burawoy*, *Soc.* **1941**, 20.

<sup>5)</sup> *Gillam*, *West*, *Nature* (London) **148**, 114 (1941).

<sup>6)</sup> *Ruzicka*, *Seidel*, *Firmenich*, *Helv.* **24**, 1435 (1941).

<sup>7)</sup> L'absorption a été sommairement étudiée en fonction d'autres objets par *v. Euler*, *Klussmann*, *C.* **1932**, I, 2970; par *Chevallier*, *Dubouloz*, *Bl. Soc. Chim. Biol.* **18**, 190 (1936); voy. encore: *Heilbron*, *Jones*, *Spinks*, *Soc.* **1939**, 1554.

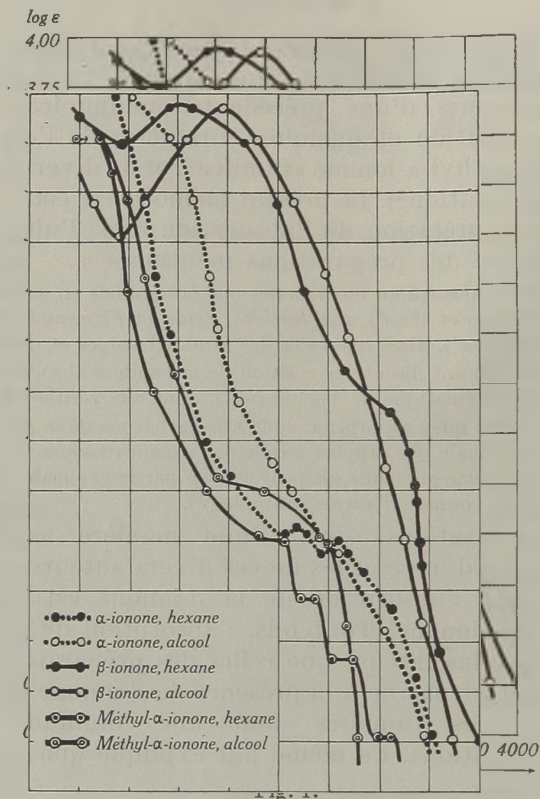
<sup>8)</sup> *Evans*, *Gillam*, *Soc.* **1941**, 815.

<sup>9)</sup> Bande K = bande correspondant au système conjugué; bande R = bande correspondant à l'insaturation; cfr. *Burawoy*, *B.* **63**, 3155 (1930); **64**, 467 (1931); *Soc.* **1937**, 1865; **1939**, 1177.

<sup>10)</sup> *Woodward*, *Am. Soc.* **63**, 1123 (1941).

<sup>11)</sup> Cfr. *Koch*, *Chem. and Ind.* **61**, 273 (1942).

méthyl- $\alpha$ -ionone décrite ici est moindre que celle de l' $\alpha$ -ionone alors que d'après la systématique de *Woodward* nous devrions constater le contraire, l'effet bathochrome dû à la substitution par le méthyle en  $\alpha$  devant être le quart environ de celui apporté par la conjugaison de deux liaisons éthénoïdiques<sup>1)</sup>. On ne saurait valablement comparer que les cas limites de l'absorption des  $\alpha$ -ionones et des méthyl- $\alpha$ -ionones, en supposant que les variations stéréochimiques puissent être atteintes à des degrés semblables.



Dans les spectres de l' $\alpha$ -ionone et de la méthyl- $\alpha$ -ionone les bandes R se rattachent aux bandes K par des absorptions continues. L'absorption R est plus forte en solution hexanique, fait déjà constaté dans l'étude de la méthyl-1-cyclohexénone-(3), de la pipéritone, de la pulégone, de la pipériténone<sup>2)</sup>. Elle présente alors une allure « en escalier », équivalant à une structure de bandes fines. Divers auteurs, dont l'un de nous, ont déjà noté cette particularité dans les spectres de solutions hexaniques d'aldéhydes et de cétones  $\alpha$ -éthénoïdiques,

<sup>1)</sup> Cfr. *Kuhn, Grundmann*, B. **70**, 1318 (1937).

<sup>2)</sup> *Naves, Papazian*, Helv. **25**, 1029 (1942).

$\alpha$ -ionone	$\beta$ -ionone	Méthyl- $\alpha$ -ionone	Dihydro- $\alpha$ -ionol	Dihydro- $\beta$ -ionol	Méthyl-di-hydro- $\alpha$ -ionol
297,2	—	—	—	—	—
	347,3	343,1	—	—	—
428,1	415,3	421,2	—	—	—
443,1	—	445,2	—	—	—
473,1	—	484,2	477,2	—	470,2
	487,3	—	490,1	486,3	492,2
502,1	—	—	505,1	—	505,2
511,1	517,1	515,2	—	515,4	520,2
548,2	—	—	—	—	—
	595,5	—	—	576,4	—
600,5	—	605,5	—	—	—
630,4	—	—	622,5	616,4	—
	640,1	652,2	646,5	—	642,2
	692,1	—	—	—	—
	719,1	—	718,2	—	—
734,5	744,1	743,1	—	—	737,2
	—	782,4	—	—	788,6
806,4	802,7	—	801,3	796,4	—
848,1	—	849,1	835,1	—	841,2
877,2	857,3bd $\pm$ 6	—	866,5	875,4	—
	—	889,4	891,2	—	888,9
	928,5	—	—	918,4	—
940,3	952,1	942,3	948,8	925,7	—
960,2	—	—	—	963,4	940,6
	—	977,4	—	972,4	—
995,5	995,13bd $\pm$ 4	998,6	1006,2	998,5	1008,6
	—	—	1023,3	—	—
1075,2	1065,3	1052,1	1081,6	1075,5	1082,1
1090,2	—	1096,2	—	—	—
1117,2	—	1120,4	—	1120,6	—
1137,4	1145,9	1143,4	1143,6	1160,3	1136,6
	—	—	—	1171,3	—
1188,3	1195,2	1190,3	1200,3	1195,3	1190,3
1208,3	—	1200,2	—	1210,5	1218,3
1250,6	1258,10	1253,1	—	—	—
1290,5	—	1285,3	1283,3	—	1272,3
	1303,3	—	1309,3	—	1318,1
1323,2	1336,2	1340,2	1334,3	1330,3bd $\pm$ 5	1345,3
1375,1	1382,3	1385,1	1371,2	1367,1	1376,3
	1400,3	—	1386,1	—	—
1435,11	1438,7	1447,8	1445,25	1445,20bd $\pm$ 8	1447,21bd $\pm$ 5
1451,1	1451,1	—	1466,22	1470,10	—
1562,2	—	1577,3	—	—	—
	1594,20bd $\pm$ 6	—	—	—	—
1616,20	—	1623,22	—	1637,15bd $\pm$ 8	—
1668,23bd $\pm$ 4	1672,13bd $\pm$ 4	1665,20bd $\pm$ 4	1679,20	—	1673,24
	2864,19	2872,9	—	2850,25	—
2880,20	—	2882,21	2871,18	2876,30	2870,12
2908,22	2920,11	2920,20	2900,15	—	2910,25
	—	—	2318,23	—	—
2941,19	2952,9	2955,17	2963,20	2942,25	2955,22
2993,13	—	—	—	—	—
3010,4	3012,4	3028,13	—	—	—

*Nota :* Le classement par lignes horizontales est destiné à faciliter les comparaisons. En règle générale il ne préjuge pas l'attribution des effets à des causes semblables.

et dans les spectres de polyènes<sup>1-4</sup>). Elle est liée aux vibrations de la molécule normale. Ainsi *Almasy* a montré que les trois régions du spectre d'absorption de la vapeur d'aldéhyde benzoïque — ainsi que les séries correspondantes de bandes fines du spectre de la solution hexanique — traduisent les états de vibration de la molécule normale dont on retrouve les témoignages dans les spectres *Raman* et infra-rouge<sup>5</sup>).

Mais alors que la structure relativement simple de la molécule d'aldéhyde benzoïque se prête à la prévision du phénomène, la complexité structurale des ionones est telle que la représentation des états énergétiques du système vibrant serait fonction d'un nombre élevé de coordonnées, et qu'il paraît vain de tenter de schématiser les différentes sortes de vibrations partielles. Dans de telles conditions, nous devons nous limiter à la recherche empirique des coïncidences expérimentales sans omettre de considérer que les limites de la précision de la spectrométrie d'absorption comprennent des erreurs pouvant atteindre  $50 \text{ cm}^{-1}$  <sup>6</sup>) et que certains modes de vibration sont vraisemblablement interdits soit dans le phénomène de *Raman*, soit dans l'absorption infra-rouge, en raison de la haute dissymétrie des molécules d'ionones.

L'étude est plus aisée dans les cas de la méthyl-1-cyclohexénone-(3), car les bandes fines d'absorption sont dégagées par des maxima nets<sup>7</sup>) et correspondent à des effets *Raman* intenses :

$\lambda_{\text{max}}$ (Å)	$1/\lambda$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Différences de nombres d'onde ( $\text{cm}^{-1}$ )	Fréq. <i>Raman</i> ( $\text{cm}^{-1}$ )
3260	30 685		
3390	29 499	1186	1189
3540	28 249	1250	1246

Notons les différences de nombres d'onde relatives à l' $\alpha$ -ionone et à la méthyl- $\alpha$ -ionone, sans tenter des attributions encore incertaines :

<sup>1</sup>) Cfr. *Smakula*, Z. angew. Ch. **47**, 660 (1934).

<sup>2</sup>) Aldéhydes éthyléniques: *Ramart-Lucas*, Traité de Chimie Organique de *Grignard*, **2**, 131, Paris, 1936.

<sup>3</sup>) *Mohler*, Helv. **20**, 291 (1937).

<sup>4</sup>) *Naves, Papazian*, Helv. **25**, 1027 (1942).

<sup>5</sup>) *Almasy*, J. chim. phys. **30**, 716 (1933).

<sup>6</sup>) En tenant compte que les longueurs d'onde caractéristiques sont données dans la plupart des cas par la lecture de points d'inflexion ou de bords peu distincts de paliers de la courbe d'absorption.

<sup>7</sup>) *Naves, Papazian*, Helv. **25**, 1028, 1052 (1942).

	$\lambda_{\max}$ (Å)	$1/\lambda$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Différences de nombres d'onde ( $\text{cm}^{-1}$ )
<i><math>\alpha</math>-ionone</i>	3265	30 628	—
	3420	29 375	1329
	3530	28 329	1046
	3735	26 774	1555
<i>méthyl-<math>\alpha</math>-ionone</i>	3220	31 056	—
	3340	29 940	1116
	3500	28 571	1369
	3650	27 397	1174

La connaissance de l'absorption de l'ionène dans l'ultraviolet permet d'interpréter les mesures d'absorption effectuées sur des mélanges d'ionones et de cet hydrocarbure. L'ionène a été décrit dans la précédente communication et ses caractères de réfraction indiquent, en contradiction avec une hypothèse de Müller<sup>1)</sup>, sa nature tétralinique. Son absorption est très semblable à celle de la tétraline, étudiée par Kimura<sup>2)</sup>, par Morton et de Gouveia<sup>3)</sup>, encore que ces derniers aient examiné une solution hexanique :

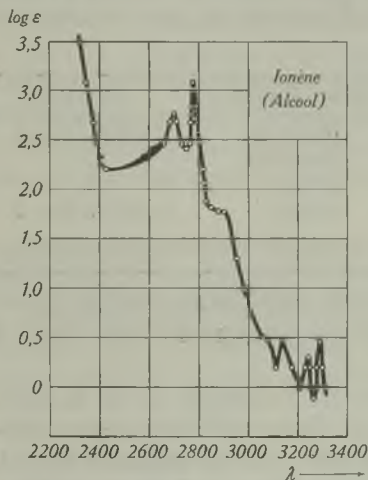


Fig. 2.

	Morton	de Gouveia	Ce travail	
$\lambda_{\max}$ . . .	2670	2740	2700	2775
$\epsilon$ . . . . .	740	760	563	1190
$\log \epsilon$ . . .	2,87	2,88	2,75	3,075

<sup>1)</sup> Müller, J. pr. [2] 154, 82 (1939).

<sup>2)</sup> Kimura, Mem. Coll. Sci. Kyoto 14, 303 (1931).

<sup>3)</sup> Morton, de Gouveia, Soc. 1934, 920.

Le déplacement dû à l'alkylation de la molécule de tétraline est donc faible; *Morton* et de *Gouveia* ont fait une constatation semblable en comparant l'absorption du naphthalène et celles de dialkyl-naphthalènes, mais dans ce dernier cas, les intensités d'absorption sont très différentes et passent du simple au décuple.

L'objet principal de l'étude des spectres *Raman* a été la mise en évidence des effets éthénoïdiques et principalement des effets d'origine intracyclique. Pour atteindre ce but, il était utile de connaître les dihydro-ionols préparés par l'hydrogénation au moyen de sodium et d'alcool, car l'usage de cette méthode ne semble pas laisser subsister d'inconnue sur la situation de la liaison hydrogénée. L'établissement de spectres parfaitement lisibles a été difficile, car ces alcools sont très visqueux à la température courante, à laquelle le  $\beta$ -ionol était surfondu et les autres peuvent l'être. Les différents effets *Raman* ont été quelque peu nivelés et les intensités en sont rapportées avec d'expresses réserves.

Jusqu'à présent le spectre de la  $\beta$ -ionone, seul, avait été décrit<sup>1</sup>). La plupart des fréquences que nous avons relevées se retrouvent dans la description faite par *v. Euler* et *Hellstrom* avec des écarts notables, alors que la précision de nos mesures est en général meilleure que  $\pm 2$  cm<sup>-1</sup>. Les différences les plus accusées concernent les effets éthénoïdiques:

<i>v. Euler, Hellstrom</i>	Ce travail
1588,5 bd.	1594,20, bd. $\pm 6$
1609,5 bd.	—
1658,5	—
1674,5	1672,13, bd. $\pm 2$
ce dernier effet incluant l'effet cétonique	

Les caractères de la préparation étudiée par *v. Euler* et *Hellstrom* paraissent représenter conjointement ceux de la  $\beta$ -ionone et ceux de l' $\alpha$ -ionone.

Dans les spectres de l' $\alpha$ -ionone et de la méthyl- $\alpha$ -ionone, l'effet cétonique est traduit dans les fréquences 1665—1668 cm<sup>-1</sup>, avec effet de bande  $\pm 4$  cm<sup>-1</sup>; il se confond avec l'effet de la liaison éthénoïdique non conjuguée, la fréquence de l'autre liaison éthénoïdique étant 1616—1628 cm<sup>-1</sup>.

Il convient de rapprocher ces observations de celles effectuées par *Kohlrausch* et *Pongratz* sur l'éthylidène-acétone<sup>2</sup>) (1668 cm<sup>-1</sup>, bd.; 1630 cm<sup>-1</sup>, bd.) et par *Dupont* et *Menut* sur l'oxyde de mésityle<sup>3</sup>) (1691 cm<sup>-1</sup>; 1619 cm<sup>-1</sup>)<sup>4</sup>).

<sup>1</sup>) *v. Euler, Hellstrom*, Z. physikal. Ch. [B] **15**, 342 (1932).

<sup>2</sup>) *Kohlrausch, Pongratz*, Z. physikal. Ch. [B] **27**, 175 (1934).

<sup>3</sup>) *Dupont, Menut*, Bl. [5] **6**, 1215 (1939); cfr. *Kohlrausch, Pongratz*, B. **66**, 1355 (1933).

<sup>4</sup>) *Zacharewicz* (Bl. Inst. Pin **3**, 167 (1935)) a étudié la myrténylidène-acétone, mais les pointés sont indistincts et difficilement interprétables.



L'abaissement de fréquence dû à la conjugaison est donc  $50\text{ cm}^{-1}$  pour l'effet cétonique,  $30\text{ cm}^{-1}$  pour l'effet éthénoïdique. Les effets secondaires  $1562\text{--}1577\text{ cm}^{-1}$  et  $1250\text{--}1253\text{ cm}^{-1}$  paraissent devoir être liés à la conjugaison<sup>1)2)</sup>.

L'abaissement de la fréquence de l'effet cétonique est moindre chez la  $\beta$ -ionone, alors que l'effet de la liaison éthénoïdique jouxtant le carbonyle est abaissé d'environ  $70\text{ cm}^{-1}$ , et celui de la liaison éthénoïdique nucléaire de  $40\text{ cm}^{-1}$ . Une fraction de la faculté de résonance de l'insaturation buténique est dérivée au profit de la conjugaison avec l'insaturation cyclénique. Cette dernière n'influence qu'indirectement le carbonyle, car l'effet *Raman* est gouverné par les éléments structuraux du domaine le plus immédiat. Ce fait doit être rapproché de la formation de dihydro- $\beta$ -ionol par la réduction de  $\beta$ -ionone au moyen de sodium et d'alcool, parce qu'il ne se fait pas de tétrahydro-ionol. Rappelons encore que dans la pipériténone, la fréquence carbonyle subit l'effet des deux liaisons éthénoïdiques conjuguées de part et d'autre<sup>3)</sup>.

L'examen des spectres des dihydro-ionols confirme ces attributions des fréquences d'origine éthénoïdique. Les valeurs des effets cycléniques chez l' $\alpha$ -ionone et la méthyl- $\alpha$ -ionone sont conformes aux prévisions permises par la connaissance des spectres du méthyl-1-cyclohexène et de ses dérivés substitués aux méthylènes. Par contre, la valeur de l'effet d'insaturation du dihydro- $\beta$ -ionol est inattendue du point de vue de la systématique émise par *Chiurdoglu* et *Guillemonat*<sup>4)</sup> qui veut que la disubstitution sur le chaînon insaturé élève la fréquence.

L'hypothèse extraordinaire d'un déplacement de liaison en position exocyclique (isomère méthénique) ne saurait être retenue, car l'ozonolyse de dihydro- $\alpha$ -ionol et de dihydro- $\beta$ -ionol dans les conditions recommandées par *Doewvre*<sup>5)</sup> pour la détermination du groupement méthylène terminal n'a pas donné d'aldéhyde formique.

L'intensité remarquable des effets cycléniques dans tous les produits doit être attribuée à la structure multiplanaire<sup>6)</sup>. La dissymétrie des substitutions cycliques est la cause vraisemblable du

<sup>1)</sup> Cfr. *Smakula*, Z. angew. Ch. **47**, 661 (1934).

<sup>2)</sup> Cfr. *Naves*, *Papazian*, Helv. **25**, 1050 (1942).

<sup>3)</sup> Ibid. 1052.

<sup>4)</sup> *Chiurdoglu*, *Guillemonat*, Bl. [5] **5**, 1626 (1938). Cfr. *Dupont*, *Dulou*, *Desreux*, Bl. [5] **6**, 89 (1939), relativement à la fréquence d'effet éthénoïdique attribuée au « $\beta$ -méthyl-cyclogéranolène».

<sup>5)</sup> *Doewvre*, Bl. [4] **45**, 140 (1929); [5] **3**, 613 (1936); ég. *Naves*, *Perrotlet*, Helv. **24**, 23 (1941).

<sup>6)</sup> Cfr. *Saksena*, Proc. Indian Acad. Sc. **8** [A], 73 (1938).

dédoublément des effets de vibration de  $\text{CH}_2$ <sup>1) 2)</sup> et de l'effet cyclohexénique  $825 \text{ cm}^{-1}$ <sup>2)</sup>).

Les effets cycléniques  $1285\text{--}1303$ ,  $1188\text{--}1202 \text{ cm}^{-1}$  sont accusés<sup>1) 2)</sup>. La fréquence  $1140$  mise en évidence par *v. Euler* et *Hellstrom* chez la  $\beta$ -ionone se retrouve chez l' $\alpha$ -ionone ( $1137 \text{ cm}^{-1}$ ) et chez la méthyl- $\alpha$ -ionone ( $1143 \text{ cm}^{-1}$ ) comme chez la plupart des produits alicycliques.

### Partie expérimentale.

*Absorption dans l'ultra-violet.* L'absorption a été étudiée de la manière classique, par la méthode de *Henri-Scheibe*<sup>3)</sup>.

*Spectres Raman.* Les spectres ont été photographiés avec un spectrographe de *Steinheil* type GH à trois prismes, ouvert à F/4 et étudiés au moyen du microphotomètre enregistreur de la *Société Genevoise des Instruments de Physique* et du microscope comparateur de *Zeiss*, le calibrage étant effectué au moyen de l'arc au fer. La précision de mesure était, pour les effets les mieux centrés, 2 à  $3 \text{ cm}^{-1}$ <sup>4)</sup>.

### RÉSUMÉ.

L'absorption des ionones dans l'ultra-violet a été étudiée et éventuellement comparée aux indications extraites de la littérature. L'absorption R déterminée en solution hexanique montre une structure de bandes fines qu'on doit relier aux états de vibration de la molécule normale.

La comparaison des spectres *Raman* des ionones à ceux des dihydro-ionols a permis d'identifier les fréquences caractéristiques des différents effets d'origine éthénoïdique et de déterminer l'amplitude des déplacements qui résultent des couplages.

Nous adressons nos vifs remerciements à M. le Prof. *Briner*, Directeur des Laboratoires de Chimie théorique, technique et d'Electrochimie de l'Université de Genève pour tout le bienveillant intérêt qu'il a accordé à la poursuite de ces travaux.

Laboratoires Scientifiques de *L. Givaudan & Cie. S.A.*,  
Vernier-Genève.

Laboratoires de Chimie théorique, technique et d'Electrochimie  
de l'Université, Genève.

<sup>1)</sup> Cfr. *Godchot, Canals, Cauquil*, C. r. **197**, 1408 (1933).

<sup>2)</sup> Cfr. *Canals, Mousseron, Souche, Peyrot*, C. r. **202**, 1519 (1936).

<sup>3)</sup> Cfr. *Naves, Perrottet*, Helv. **23**, 919 (1940).

<sup>4)</sup> Cfr. *Naves, Papazian, Perrottet*, Helv. **26**, 326 (1943).

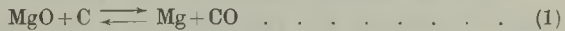
## 12. Zur Thermodynamik der Reduktion von Magnesiumoxyd mit Kohle und Calciumcarbid

von B. Mauderli, E. Moser und W. D. Treadwell.

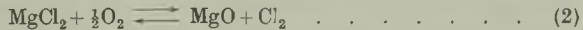
(20. XII. 43)

Unlängst wurde in Gemeinschaft mit *E. Moser* und *W. Hemmeler*<sup>1)</sup> über die thermische Magnesiumgewinnung aus dem Oxyd berichtet, wobei die Reduktion mit Kohle, Calciumcarbid, Ferrosilicium und Siliciumcarbid ausgeführt wurde. Im Folgenden soll die Thermodynamik der Reduktion des Magnesiumoxyds mit Kohle und Calciumcarbid behandelt werden, um einen übersichtlichen Vergleich der beiden Reduktionsmittel zu gewinnen.

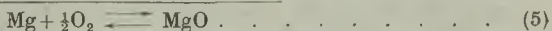
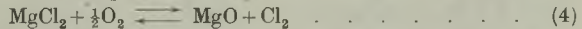
Das Gleichgewicht:



ist über ein weites Temperaturgebiet gut bekannt. Aus der Bildungsenergie und den Wärmeinhalten der Reaktionsteilnehmer konnte die freie Bildungsenergie des Magnesiumoxyds nach dem dritten Hauptsatz berechnet werden<sup>2)</sup>. Andererseits liegen Messungen über die Magnesiumchlorid-Kette vor<sup>3)</sup>. Durch Kombination mit dem *Moldenhauer*-Gleichgewicht<sup>4)</sup>



erhält man:



Die Magnesiumchlorid-Kette ist im Temperaturbereich von 700° K bis 924° K, das *Moldenhauer*-Gleichgewicht im Bereich von 800° K bis 1000° K gemessen worden. Der Anschluss an die Gleichgewichtswerte aus den thermischen Daten für das Temperaturgebiet von 1000—2000° K ist ausreichend. Wir dürfen daher den früher abgeleiteten linearen Ausdruck der freien Energie:

$$E(\text{Mg}, \text{O}) = 3,318 - 0,747 \times 10^{-3} T \quad (800-1000^\circ\text{K}) \quad (6)$$

für das Magnesiumoxyd-Gleichgewicht nach (5) im Bereich von 1000—2000° K beibehalten.

Bei der Reduktion des Magnesiumoxyds mit Kohle liegen die Gleichgewichtstemperaturen weit über den zugehörigen Sättigungstemperaturen des auftretenden Magnesiumdampfes, so dass die freie Energie der Reaktion durch:

$$A = -RT \ln p_{\text{Mg}} \cdot p_{\text{CO}} = -RT \ln p_{\text{CO}}^2 \quad (7)$$

<sup>1)</sup> Helv. 26, 398 (1943).

<sup>3)</sup> Helv. 22, 433, 1341 (1939).

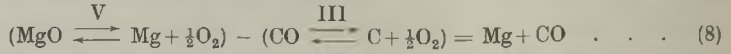
<sup>2)</sup> Helv. 19, 1256 (1936).

<sup>4)</sup> Helv. 19, 1262 (1936).

gemessen wird, wenn von einer kohlenoxydfreien Atmosphäre ausgegangen wurde.

Die A-Werte beziehen sich auf den Normaldruck von 1 Atm. Wenn nun die Reduktion bei vermindertem Druck ausgeführt wird, so vermindert sich dadurch die Reduktionsarbeit um den Energiebetrag, welcher von den Reaktionsgasen zwischen 1 Atm. und dem gewählten Partialdruck der Reaktionsgase gewinnbar ist.

Stellen wir nun die Reaktionsenergie von Gleichung (1) als die Differenz der Bildungsenergie von Magnesium und Kohlenoxyd dar:



indem wir die bekannte Bildungsenergie der Klammerausdrücke voneinander abziehen, so erhalten wir die freie Energie,  $\Delta A$ , welche der Kohlenoxydbildung noch zugefügt werden müsste, um das Magnesiumoxyd zum Metallampf von 1 Atm. reduzieren zu können.

Da die Reduktionskraft der Kohle mit der Temperatur zunimmt, während die Bindefestigkeit des Sauerstoffs im Magnesiumoxyd mit steigender Temperatur abnimmt, wird die zusätzlich nötige Energie für die Reduktion des Magnesiumoxyds mit steigender Temperatur rasch kleiner, wie aus Fig. 1 zu ersehen ist. Etwa bei 2200° K wäre Magnesiumdampf und Kohlenoxyd von je 1 Atm. mit einem Gemisch von Magnesiumoxyd und Kohle im Gleichgewicht.

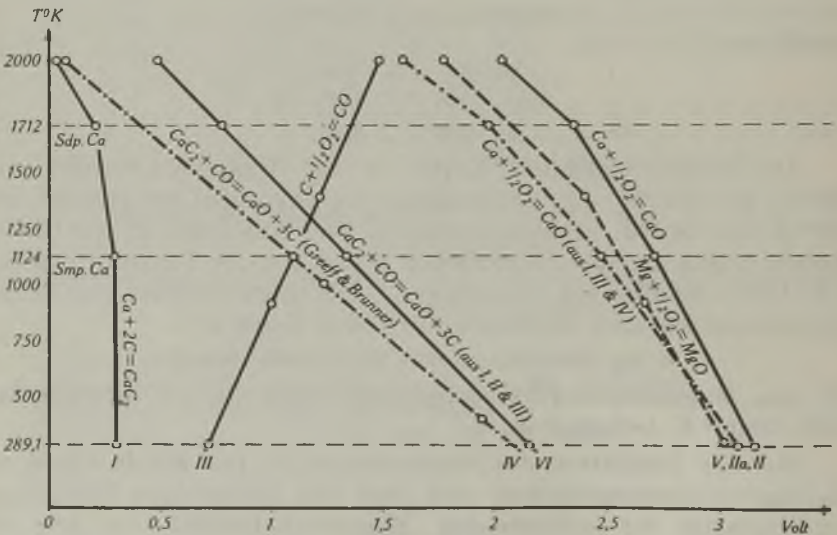


Fig. 1.

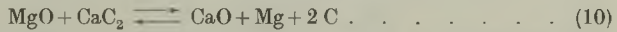
Bei tieferen Temperaturen kann der zur Reduktion noch fehlende Energiebetrag durch eine entsprechende Druckentlastung von je 1 Atm. auf  $P_{\text{CO}} = P_{\text{Mg}}$  geleistet werden. Aus dem Abstand  $\Delta E$  von

zwei Punkten gleicher Temperatur auf den Linien V und III in Fig. 1 berechnet sich der Partialdruck des Kohlenoxyds resp. Magnesiumdampfes, unter welchem die Reduktion bei der gewählten Temperatur erfolgen kann, wie folgt:

$$P_{CO} = P_{1, Mg}(\text{Atm.}) = e^{-\frac{\Delta E_1 \times 46150}{2RT}} \dots \dots \dots (9)$$

Die Energiedifferenz  $\Delta E$  ist hierbei in Volt, die Gaskonstante  $R = 1,986$  cal eingesetzt. Die grosse Druckabhängigkeit der Magnesiumoxydreduktion mit Kohle wird durch Gleichung (9) in Verbindung mit den Werten von  $\Delta E$  (V, III)<sub>T</sub> auf Fig. 1 sehr deutlich zum Ausdruck gebracht.

Merklich leichter als mit Kohle gelingt die Reduktion des Magnesiumoxyds mit Calciumcarbid nach der Gleichung:



Da die Bildungsenergie des Magnesiums nach den obigen Ausführungen gut bekannt ist und in ähnlicher Weise auch die freie Bildungsenergie des Calciums berechnet werden kann, wird Gleichung (10) zweckmässig zur Bestimmung der Bildungsenergie von Calciumcarbid aus Kalk und Kohle mit thermischen Daten verwendet. Wir wollen jedoch zunächst versuchen, die Frage nach der Reduzierbarkeit des Magnesiumoxyds im Sinne der Gleichung (10) zu beantworten.

Die direkte Bestimmung der Bildungswärme von Calciumcarbid aus den Elementen lässt sich wegen zu langsamer Reaktion nicht durchführen.

*Ruff* und *Josephy*<sup>1)</sup> haben deshalb die Lösungswärme von Carbid in verdünnter Chlorwasserstoffsäure ermittelt. Mit Benützung der von *Guntz* und *Benoit*<sup>2)</sup> bestimmten Lösungswärme von Calcium in verdünnter Chlorwasserstoffsäure und der Bildungswärme von Acetylen von *Mixter*<sup>3)</sup> konnte nun die Bildungswärme des Calciumcarbids aus den Elementen durch Kombination der genannten Wärmedaten ermittelt werden.

Für die Lösungswärme des Calciums in verdünnter Chlorwasserstoffsäure erhielten *Guntz* und *Benoit* mit 99,8-proz. Metall 129,8 Kcal. Die Bildungswärme des Acetylens von *Mixter* im Betrage von 55,88 Kcal ist um weniger als 1 Kcal unsicher.

Aus diesen Daten finden *Ruff* und *Josephy* die Bildungswärme von Calciumcarbid bezogen auf Graphit zu 14,1 Kcal. Der ältere, auf Diamant bezogene Wert von *de Forcrand*<sup>4)</sup>, der mit den Verbesserungen von *Guntz* und *Basset*<sup>5)</sup> 13,15 Kcal betrug, ist durch den höheren Wert von *Ruff* und *Josephy* zu ersetzen.

<sup>1)</sup> Z. anorg. Ch. 153, 17 (1926).

<sup>3)</sup> Am. J. Sci. [4], 22, 13 (1906).

<sup>2)</sup> C. r. 176, 219 (1923).

<sup>4)</sup> C. r. 120, 682 (1895).

<sup>5)</sup> J. chim. phys. 4, 1 (1906); C. r. 140, 836 (1905).

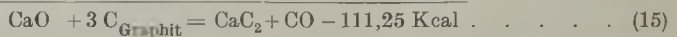
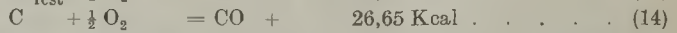
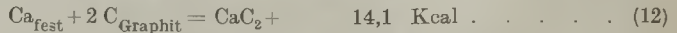
Die Bildungswärme des Calciumoxyds aus den Elementen ist übereinstimmend von verschiedenen Autoren bestimmt worden. *Guntz* und *Basset*<sup>1)</sup> erhielten 151,9 Kcal, *Guntz* und *Benoit*<sup>2)</sup> 152,1 Kcal. Wir rechnen mit dem Mittelwert von 152,0 Kcal.

Für die Bildungswärme des Kohlenoxyds aus Graphit und Sauerstoff gibt *Chipman*<sup>3)</sup> die Formel:

$$U = 27,070 - 0,00205 \times T + 2,25 \times 10^{-6} \times T^2 - 4,0 \times 10^{-10} \times T^3 \dots (11)$$

Nach *Chipman*'s Gleichung resultiert für 25° C eine Bildungswärme des Kohlenoxyds von 26,65 Kcal. Dieser Wert wird auch von *Rossini*<sup>4)</sup> angegeben.

Für die Bildungswärme des Calciumcarbids aus Calciumoxyd und Kohle ergibt sich dann eine Endothermie von 111,25 Kcal, gemäss der folgenden Bilanz:



Die so erhaltene Endothermie der Bildung des Calciumcarbids nach Gleichung (15) scheint auch zu den Kohlenoxyddrücken zu passen, welche *Brunner*<sup>5)</sup> und *Greeff*<sup>6)</sup> bei der technischen Carbidbildung gemessen haben. Diese Druckwerte lassen sich durch die Gleichung:

$$\log P_{\text{CO}} (\text{Atm.}) = -\frac{24328}{T} + 11,84 \dots (16)$$

darstellen. Die zugehörige Wärmetönung entspricht dem A-Wert für ~ 0° K, also:

$$Q = 4,573 \times 24328 \times 10^{-3} = 111,25 \text{ Kcal} \dots (16a)$$

und stimmt somit zufällig mit dem oben zitierten calorischen Wert überein. Da die beobachteten Kohlenoxyddrucke sich zum Teil auf geschmolzenes Carbid beziehen, sollte beim Schmelzpunkt ein Knick in der Tensionskurve auftreten. Die Genauigkeit der vorhandenen Tensionsdaten reicht indessen noch nicht aus, um den Knick zu erkennen.

Der Einfluss der Sättigung des Calciumcarbids mit Calciumoxyd auf die Bildungsenergie liesse sich vielleicht durch weitere genaue Messung der Kohlenoxyddrucke ermitteln. Nach *Flusin* und *Aall*<sup>7)</sup> zeigt das System  $\text{CaC}_2 + \text{CaO}$  ein erstes Eutektikum bei 1750° C mit einer flüssigen Phase von 68% Carbid. Ein zweites Eutektikum wurde bei 1800° C beobachtet, mit einer Carbidschmelze

<sup>1)</sup> J. chim. phys. 4, 1 (1906).      <sup>2)</sup> C. r. 176, 219 (1923).

<sup>3)</sup> Ind. engin. Chem. 24, 1013 (1932).

<sup>4)</sup> Bur. Standard, J. Res. 6, 46 (1931).

<sup>5)</sup> Z. El. Ch. 38, 62 (1932).      <sup>6)</sup> Diss. Hannover (1912).

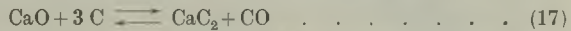
<sup>7)</sup> C. r. 201, 451 (1935).

von 35,6%. Dazwischen liegt ein Dystektikum mit einem Carbidgehalt von 53,8%.

Der Schmelzpunkt von Carbid kann durch Verunreinigungen von Tonerde, Magnesiumoxyd und Kieselsäure herabgesetzt werden<sup>1)</sup>. Aluminiumoxyd erniedrigt den Schmelzpunkt am stärksten (bis 160° bei 3% Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), während der Einfluss von Siliciumdioxid am geringsten ist.

Wir müssen indessen darauf verzichten, den Einfluss solcher Verunreinigungen auf den Kohlenoxyddruck des Systems abzuschätzen und müssen uns mit der folgenden Betrachtung über Gleichung (16a) begnügen.

Aus der Bilanz der Bildungsenergien nach Gleichung (12), (13) und (14) lässt sich die freie Energie der Carbidbildung nach



ermitteln und daraus die Kohlenoxyddrucke  $p'_{\text{CO}}$  des Gleichgewichtes berechnen. Auf diese Weise erhält man

$$\lg p'_{\text{CO}} = -\frac{24310}{T} + 9,58 \quad \dots \quad (16b)$$

Diese Gleichung zeigt gegenüber dem Ansatz nach den beobachteten Drucken von *Greeff* und von *Brunner* eine merkliche Abweichung. In Fig. 1 sind die entsprechenden Energiegeraden Nr. IV und VI eingezeichnet. Die bestehenden Abweichungen dürften z. T. auf Unterschiede in der Natur der vorhandenen Bodenkörper zurückzuführen sein.

Mit den von uns angenommenen Bildungsenergien der Oxyde des Calciums und Magnesiums gemäss den Geraden Nr. II und V in Fig. 1 steht die Carbidgleichung VI im Einklang. Würden wir dagegen mit der Geraden IV aus den Daten von *Greeff* und *Brunner* rechnen, so würde für Calciumoxyd eine geringere Zersetzungsspannung als für Magnesiumoxyd resultieren, gemäss Kurve IIa in Fig. 1, was mit den vorhandenen Wärmetönungen und Zersetzungswerten nicht vereinbar erscheint. Die Bildungsenergie des Calciumoxyds nach II muss als die richtige angesehen werden.

Die freie Bildungsenergie von Calciumcarbid aus den Elementen: Es besteht die Möglichkeit, die freie Bildungsenergie von reinem Calciumcarbid aus den Elementen mit Hilfe vorhandener Wärmedaten zu berechnen. *W. Hemmeler*<sup>2)</sup> hat für die Bildungsenergie von Calciumoxyd aus den thermischen Daten die folgenden Gleichungen berechnet:

**E.M.K. von  $\text{Ca} + \frac{1}{2} \text{O}_2 = \text{CaO}$  in Volt**

$$E = 2,768 - 0,523 \times 10^{-3} (T - 1000) \text{ von } 289,1 - 1124^\circ \text{K} \quad \dots \quad (17a)$$

$$E = 2,546 - 0,568 \times 10^{-3} (T - 1400) \text{ von } 1124 - 1712^\circ \text{K} \quad \dots \quad (17b)$$

$$E = 1,601 - 1,117 \times 10^{-3} (T - 2400) \text{ von } 1712 - 2400^\circ \text{K} \quad \dots \quad (17c)$$

<sup>1)</sup> C. r. 203, 1259 (1936); C. r. 204, 779 (1937).

<sup>2)</sup> Diss. E.T.H. (1940).

Hierzu wurden die mittleren Molwärmen des Calciumoxyds von *Gronow* und *Schwiete*<sup>1)</sup> benützt, die in Fig. 2 eingezeichnet sind.

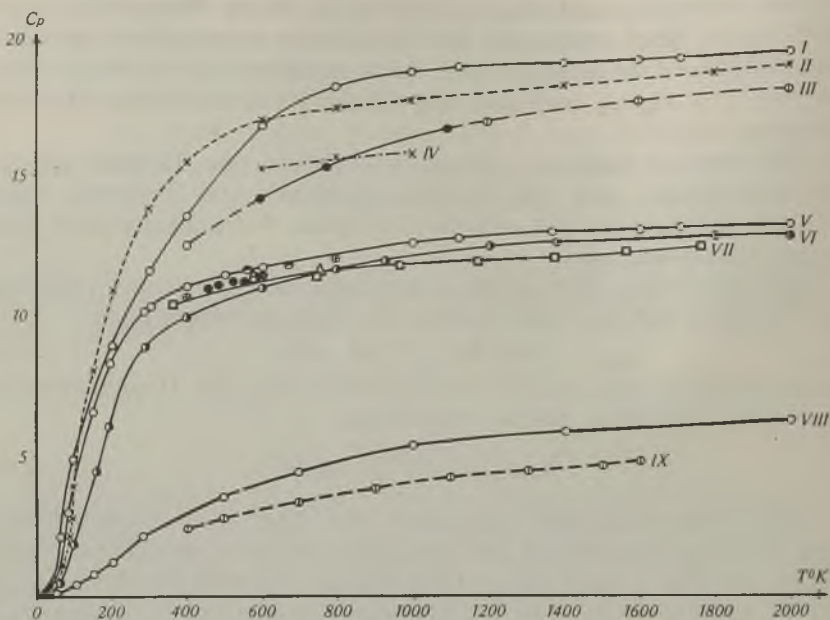


Fig. 2.

- I =  $c_p$  von  $\text{CaC}_2$ , geschätzt.
- II =  $c_p$  von  $\text{CaC}_2$ , berechnet mit  $\beta\nu = 700$ .
- III =  $\bar{c}_p$  von  $\text{CaC}_2$ , aus der geschätzten Kurve berechnet.
- Die ausgefüllten Punkte entsprechen den Messungen von *Ruff* und *Josephy*.
- IV =  $\bar{c}_p$  von  $\text{CaC}_2$ , berechnet aus der Kurve mit  $\beta\nu = 700$ .
- V =  $c_p$  von  $\text{CaO}$ , neu berechnet.
- VI =  $c_p$  von  $\text{MgO}$ .
- VII =  $\bar{c}_p$  von  $\text{CaO}$  (*Gronow* und *Schwiete*).
- VIII =  $c_p$  von Graphit.
- IX =  $\bar{c}_p$  von Graphit.

Einzelwerte, die nicht durch eine Kurve verbunden sind:

- =  $\bar{c}_p$  von  $\text{CaO}$  (*Kollossowski* und *Skoulski*).
- △ =  $\bar{c}_p$  von  $\text{CaO}$  (*Magnus*).
- =  $c_p$  von  $\text{CaO}$  (*Wartenberg* und *Witzel*).
- =  $c_p$  von  $\text{CaO}$  (*Tamaru*, *Siomi* und *Adati*).
- $c_p$  = wahre Werte.
- $\bar{c}_p$  = mittlere Werte.

Durch andere Autoren sind diese Daten speziell für das Gebiet von 400–800° K bestätigt worden. Zur Kontrolle der daraus abgeleiteten wahren spez. Wärmen von *W. Hemmeler* hat *B. Mauderli*

<sup>1)</sup> Z. anorg. Ch. 216, 110 (1933).



diese Werte durch graphische Differentiation neu bestimmt und dabei fast genau dieselben Werte erhalten. Die Abweichungen betragen bei 300° K -0,01, bei 500° K -0,27 und bei 1124° K -0,03 Einheiten von  $c_p$ . Diese Werte liegen etwas höher als die Messungen von *Tamaru, Siomi* und *Adati*<sup>1)</sup>, werden aber durch zwei in Fig. 2 eingetragene Werte von *Wartenberg* und *Witzel*<sup>2)</sup> gestützt.

Für den Kohlenstoff wurden die von *L. Terebesi*<sup>3)</sup> berechneten Energiedaten des Graphits verwendet.

Zu einer Orientierung über den Wärmeinhalt und die Entropie des Calciumcarbids gelangten wir in folgender Weise: Aus dem Ansatz der Gleichung (17) durfte entnommen werden, dass der Temperaturanstieg von  $c_p(\text{CaC}_2)$  ungefähr gleich dem Temperaturgradienten der spez. Wärmen von  $2c_p(\text{C}) + c_p(\text{Ca})$  sein muss. Ferner standen einige Werte der mittleren spez. Wärmen des Calciumcarbids von *Ruff* und *Josephy*<sup>4)</sup> zur Verfügung. Es wurde nun durch Probieren eine Kurve der wahren spez. Wärmen  $c_p$  von Calciumcarbid gezeichnet, welche sich den genannten Daten möglichst gut anpasste. Der Vergleich mit den mittleren spez. Wärmen erfolgte durch graphische Integration.

Im Gebiete von 200–500° K liessen sich die  $c_v$ -Werte des Calciumcarbids durch eine *Nernst-Lindemann'sche* Funktion<sup>5)</sup> mit  $\beta v = 902$  darstellen. Bei höheren Temperaturen jedoch entsprach die Kurve einem Verlauf mit abnehmenden  $\beta v$ -Werten. Zur Umrechnung auf  $c_p$ -Daten wurde das *Lindemann'sche* Zusatzglied  $k \times T^{3/2}$  mit  $k = 10^{-5}$  verwendet.

Aus dieser Kurve wurde, ebenfalls durch graphische Integration, die Entropie des Calciumcarbids ermittelt. Der für Zimmertemperatur geltende Wert von  $S_{\text{CaC}_2} = 10,77$  konnte mit einer empirischen Beziehung nach *W. M. Latimer*<sup>6)</sup> gestützt werden. Es hatte sich gezeigt, dass wenn man die Entropie analoger Verbindungen gegen den  $\log$  des Molekulargewichtes aufträgt, die Werte auf einer Geraden liegen, wobei indessen die Geraden der einzelnen Stoffgruppen ihre charakteristische Neigung aufweisen<sup>7)</sup>. Indem wir nun das Calciumcarbid in die bekannte Entropiegerade der Erdalkalioxyde einreichten, erhielten wir für dessen Entropie bei Zimmertemperatur den Schätzwert 10,3, welcher dem oben erhaltenen Wert von 10,77 aus den angenommenen spez. Wärmen recht nahe steht. Der Wärmeinhalt und die Entropiewerte des Calciumcarbids wurden nun mit unserer angenommenen  $c_p$ -Kurve der wahren spez. Wärme des Calcium-

<sup>1)</sup> Z. physikal. Ch. 57, 463 (1931).

<sup>3)</sup> Helv. 17, 804 (1934).

<sup>2)</sup> Z. El. Ch. 25, 209 (1919).

<sup>4)</sup> l. c.

<sup>5)</sup> Vgl. *W. Nernst*, Theoretische und experimentelle Grundlagen des neuen Wärmesatzes (1912).

<sup>6)</sup> Am. Soc. 43, 818 (1921).

<sup>7)</sup> Über eine eingehendere Betrachtung dieser Beziehung soll demnächst berichtet werden.

carbids nach dem graphischen Verfahren berechnet. In Tabelle 1 sind die Ergebnisse zusammengestellt.

Tabelle 1.

Molwärmen, Wärmeinhalte und Entropien von Calciumcarbid (Schätzungswerte)

T° K	c <sub>p</sub>	H <sub>T</sub> - H <sub>298,1</sub>	S <sub>T</sub>
289,1	11,27	0	10,77
298,1	11,47	102	11,34
400	13,55	1381	15,08
600	16,70	4429	21,13
800	18,16	7937	26,04
1000	18,74	11630	30,29
1124	18,90	13965	32,55
1200	18,92	15412	33,50
1400	18,97	19192	36,34
1600	19,04	22994	39,01
1712	19,07	25120	39,79
1800	19,10	26880	40,74

Damit sind nun alle nötigen Wärmedaten vorhanden, um die freie Bildungsenergie von:



unter Benützung der thermodynamischen Gleichung:

$$A_T = U_T - T \cdot \Sigma S \quad (19)$$

zu berechnen.

Für die freie Bildungsenergie von Calciumcarbid aus den Elementen wurden so die folgenden Gleichungen erhalten:

**E.M.K. von Ca + 2 C = CaC<sub>2</sub> in Volt**

$$E = 0,296 - 0,599 \times 10^{-5} \times (T - 1124) \quad (289 - 1124^\circ \text{K}) \quad (20)$$

$$E = 0,217 - 1,34 \times 10^{-4} \times (T - 1712) \quad (1124 - 1712^\circ \text{K}) \quad (21)$$

$$E = 0,028 - 6,56 \times 10^{-4} \times (T - 2000) \quad (1712 - 2000^\circ \text{K}) \quad (22)$$

Beim Schmelzpunkt des Calciums (1124° K) tritt ein kaum merkbarer, beim Siedepunkt (1712° K) ein deutlicher Knick in der Geraden auf.

Aus obigen Gleichungen erhält man für die Tension des Calciumdampfes über reinem Calciumcarbid:

$$\log p_{\text{Ca}} = \frac{-4504,9}{T} + 1,35 \quad (1124 - 1712^\circ \text{K}) \quad (23)$$

$$\log p_{\text{Ca}} = \frac{-13523,07}{T} + 6,62 \quad (1712 - 2000^\circ \text{K}) \quad (24)$$

In der folgenden Tabelle 2 sind einige Druckwerte nach Gleichung (23) und (24) und die entsprechenden Sättigungsdrucke des

Calciums zusammengestellt, die aus der Tensionskurve von *Hartmann* und *Schneider*<sup>1)</sup>,

$$\log p \text{ (mm)} = -\frac{9830}{T} + 8,03 \quad (25)$$

welche für flüssiges Calcium von 1256–1553° K gültig ist, berechnet worden sind.

**Tabelle 2.**

Dampftension von Calcium über reinem Calciumcarbid

T° K	p <sub>Ca</sub> von CaC <sub>2</sub>	p <sub>Ca</sub> von Ca
1000	0,765 mm	(0,158 mm)
1500	17,0	139,10 mm
1600	26,2	324,53 mm
1800	97,5	(1331,8 mm)
2000	548,9	(4121,0 mm)

Den Dissoziationsdruck von Calciumcarbid haben *Ruff* und *Foerster*<sup>2)</sup> an einem Präparat mit 8% Verunreinigungen ermittelt. Nach ihren Messungen betrug der Druck des Calciumdampfes p<sub>Ca</sub> bei 1800° 1 mm, bei 2500° 760 mm. Im Gegensatz dazu glauben *Frank* und Mitarbeiter<sup>3)</sup>, bereits bei 1200° C eine Dissoziation des Calciumcarbids festgestellt zu haben, in Übereinstimmung mit *Brunner* und *Kuhne*<sup>4)</sup>, die angeben, dass sich beim Erhitzen von Calciumcarbid in einem geschlossenen Gefäß auf 800–1000° C eine teilweise Spaltung in die Elemente feststellen lässt. Aus dem Vergleich der Beobachtungen von *Ruff* und *Foerster* mit den Daten von Tabelle 2 muss wohl geschlossen werden, dass die Dissoziation des Calciumcarbids in die Elemente starken Reaktionswiderständen begegnet.

*B. Mauderli* hat die thermische Dissoziation von Calciumcarbid mit kompakten Stücken in Mengen von 7,3–12,3 g bei 1600–1800° C und ca. 1 mm Hg untersucht. Der Calciumdampf wurde hierbei auf einem ringförmigen, wasserdurchflossenen Kühler an der oberen Mündung des Heizrohres kondensiert, während die Kohle in Form von homogenem weichem Graphit zurückblieb. Bei Übergießen mit Wasser konnte keine Acetylenentwicklung mehr festgestellt werden. Die Graphitausbeute bei diesen Versuchen betrug ca. 94%, diejenige des Calciums war wesentlich kleiner, da es gewisse Schwierigkeiten bereitet, das Metall unter Vermeidung von Oxydation für die Analyse zu sammeln, trotzdem es auf dem Kühler in

<sup>1)</sup> Z. anorg. Ch. **108**, 275 (1929).

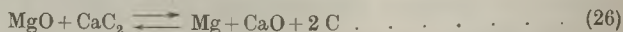
<sup>2)</sup> Z. anorg. Ch. **131**, 329 (1923).

<sup>3)</sup> Z. anorg. Ch. **87**, 129 (1914); C. r. **156**, 620 (1913).

<sup>4)</sup> Ch. Z. **37**, 442 (1913).

Form eines glatten und dichten Belages erhalten wurde. Mit der Fortsetzung dieser Versuche sind wir beschäftigt.

Die Reduktion des Magnesiumoxyds mit Calciumcarbid nach der Gleichung



lässt sich nun durch algebraische Addition der freien Bildungsenergie der reagierenden Bestandteile ermitteln. Mit Benützung der Gleichungen (6), (17c) und (22) resp. der Kurven I, II und V von Fig. 1 erhält man in Analogie zu Gleichung (9) die Beziehung:

$$P_{2, \text{Mg}}(\text{Atm.}) = e^{-\frac{\Delta E_2 \times 46150}{RT}} \dots \dots \dots (27)$$

$\Delta E_1$  bedeutet die entsprechende Energiedifferenz von Gleichung (14), gemäss dem horizontalen Abstand von zwei Punkten der Geraden III und V in Fig. 1.  $P_{1, \text{Mg}}$  ist somit die Magnesiumtension, auf welche bei der Temperatur T verdünnt werden muss, um Reaktion (14) in Gang zu halten.

Durch Vergleich mit (9) erhält man:

$$\log P_{2, \text{Mg}} = \frac{-\Delta E_2 \times 46150}{4,573 \times T} \dots \dots \dots (27)$$

$$\log P_{1, \text{Mg}} = \frac{-\Delta E_1 \times 46150}{2 \times 4,573 \times T} \dots \dots \dots (9)$$

$$\log \frac{P_{2, \text{Mg}}}{P_{1, \text{Mg}}} = \left[ -\Delta E_2 + \frac{\Delta E_1}{2} \right] \frac{46150}{4,573 \times T} \dots \dots \dots (28)$$

Gleichung (28) stellt das Verhältnis der Magnesiumdrucke dar, welches bei der Reduktion mit Kohle resp. Calciumcarbid und der gewählten Temperatur T erhalten wird. Daraus ergibt sich z. B. bei 1500° K  $P_{2, \text{Mg}}/P_{1, \text{Mg}} = 1123,2$ , bei 2000° K  $P_2/P_1 = 75,54$ , womit der Vergleich der Reduzierbarkeit des Magnesiumoxyds durch Calciumcarbid resp. Kohle in sehr anschaulicher Weise zum Ausdruck kommt. Wie man sieht, erweist sich das Calciumcarbid gegenüber der Kohle, insbesondere bei den tieferen Temperaturen, als das weit wirksamere Reduktionsmittel. Ausserdem bietet das Calciumcarbid den grossen Vorteil, im Bereich der Reduktionstemperaturen zu sintern, wodurch ein guter Kontakt mit dem Magnesiumoxyd erzielt wird, was für den raschen Verlauf der Reduktion entscheidend wichtig ist.

Reaktionstechnisch besteht überdies bei Calciumcarbid der Vorteil, dass es von seinem Schmelzpunkt an (ca. 1800° C) einen weit besseren Kontakt mit dem Magnesiumoxyd vermittelt und damit einen schnelleren Verlauf der Reaktion begünstigt.

Reduktion von Magnesiumchlorid mit Calciumcarbid.

Über die Bildungsenergie von Calciumchlorid bei höheren Temperaturen scheinen noch keine genaueren Messungen vorzuliegen. *Devoto* und *Jeny*<sup>1)</sup> haben zwar einige Polarisationsmessungen an geschmolzenem Calciumchlorid durchgeführt, aus welchen aber eine um ca. 30 Kcal zu hohe Bildungswärme resultiert, so dass die freie Bildungsenergie besser aus thermischen Daten berechnet wird. Mit  $U(\text{CaCl}_2) = 191$  Kcal;  $S(\text{CaCl}_2)_{298} = 28,1$  Kcal, Schätzwert mit Hilfe des weiter oben erwähnten Ansatzes nach *Latimer*;  $S(\text{Ca})_{298} = 9,95$  Kcal;  $S(\text{Cl})_{298} = 53,0$  erhält man mit Hilfe der thermodynamischen Gleichung:

$$A_T = U_T - T S_T$$

und den Temperaturkoeffizienten:

$$\frac{dA}{dT} = \frac{A_T - U_T}{T} \dots \dots \dots (29)$$

für die Zersetzung des Calciumchlorids:

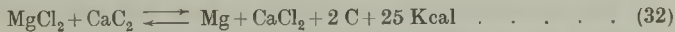
$$E_{\text{Volt}}(\text{CaCl}_2) = 3,913 - 0,756 \times 10^{-3} \times T \dots \dots \dots (30)$$

Der Temperaturkoeffizient wurde sehr ähnlich demjenigen der gut bekannten Chlor-Magnesiumkette erhalten, deren E.M.K. im Bereich von 800–1000° K durch die Gleichung:

$$E_{\text{Volt}}(\text{MgCl}_2) = 3,318 - 0,747 \times 10^{-3} \times T \dots \dots \dots (31)$$

dargestellt wird.

Der thermochemischen Reaktion:



entspricht gemäss den Gleichungen (29), (20) und (28) die freie Energie:

$$E_{\text{Volt}}(30) = 0,292 - 0,30 \times 10^{-5} \times T \dots \dots \dots (33)$$

Danach muss sich Magnesiumchlorid mit Calciumcarbid sehr leicht zu Metall reduzieren lassen. In der Tat eignet sich die Reduktion nach Gleichung (32) zur Demonstration der Darstellung von Magnesium in einem schwer schmelzbaren Glasrohr. Bei tieferen Temperaturen wird zwar nach *Krauss*<sup>2)</sup> ein Teil des Magnesiums in der Form der Carbide  $\text{MgC}_2$  und  $\text{Mg}_2\text{C}_3$  abgefangen. Nach *Franck*, *Bredig* und *Kinhsingkou*<sup>3)</sup> zerfallen jedoch die Magnesiumcarbide im Bereich von 800–1000° C wieder in Magnesium und Kohlenstoff.

Zusammenfassung.

Mit Hilfe der vorhandenen Wärmedaten wird die freie Energie zur Reduktion von Magnesiumoxyd mit Kohle und Calciumcarbid berechnet.

<sup>1)</sup> G. 61, 305 (1931).

<sup>2)</sup> D.R.P. 670 524, I. G. Farbenindustrie A. G. (1939).

<sup>3)</sup> Z. anorg. Ch. 232, 111 (1937).

Es werden Versuche über die thermische Dissoziation von Calciumcarbid im Vakuum bei 1600 bis 1800° C mitgeteilt. Das Calcium wurde hierbei in kompakter Form auf einem Kühler kondensiert, während der Kohlenstoff in der Form von homogenem Graphit erhalten wurde.

Laboratorium für anorganische Chemie  
Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

### 13. Über das Thiophan-3-on

von P. Karrer und H. Schmid.

(22. IX. 42.)

Während die dem Thiopyran entsprechenden Ketone schon längere Zeit bekannt sind und eine eingehendere Bearbeitung gefunden haben, ist über das Keton des Thiophans, das Thiophan-3-on (I), noch keine Arbeit veröffentlicht worden. Da dieser Verbindung im Hinblick auf die noch wenig bekannte Chemie des Thiophans einige Bedeutung zukommen kann, scheint es gerechtfertigt, über die Versuche, die zur Darstellung des Thiophan-3-ons führten, Näheres zu berichten.

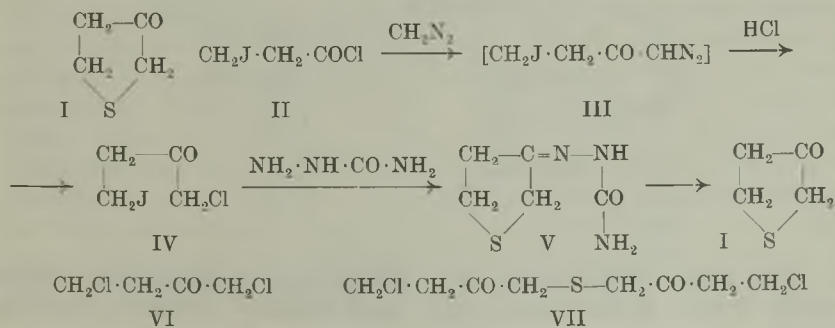
Die Synthese dieses Stoffes haben wir auf zwei verschiedenen, voneinander unabhängigen Wegen ausgeführt.

Der Weg, den die erste Synthese nahm, ist durch die Formeln I—V gekennzeichnet.  $\beta$ -Jodpropionyl-chlorid (II), das aus  $\beta$ -Jodpropionsäure mittelst Thionylchlorid leicht erhalten werden kann, wurde mit absoluter ätherischer Diazomethanlösung behandelt, wobei zunächst das Diazoketon (III) erhalten worden ist. Dieses Zwischenprodukt wurde indessen bei den angewandten Versuchsbedingungen nicht isoliert, sondern gleich durch die bei der Reaktion frei werdende Salzsäure in das  $\alpha$ -Chlormethyl- $\beta$ -jodäthyl-keton (IV) umgewandelt. Noch nicht zersetztes Diazoketon wurde dann noch nachträglich in das Chlorketon übergeführt. Das erhaltene Chlorketon, eine stechend riechende Verbindung, hat einen Zersetzungspunkt von 55° und ist wenig haltbar. Dieser Stoff ist der Umsetzung mit Natriumsulfid unterworfen worden. Um ausermolekulare Reaktionen möglichst auszuschliessen, haben wir diese Umsetzung in stark verdünnter Lösung vorgenommen. Das gebildete Thiophan-3-on wurde als Semicarbazon (V) vom Smp. 191—192° isoliert und dieses dann mittelst verdünnter Schwefelsäure in seine Komponenten gespalten.

Wir haben auch versucht, die gleiche Reaktionsfolge, ausgehend von dem billigeren  $\beta$ -Chlorpropionyl-chlorid, zu verwirklichen. In diesem Falle stellte das entsprechende Chlorketon (VI) aber ein Öl dar, das durch Destillation nicht genügend rein erhalten werden konnte, weil, wie die Analyse zeigte, dabei teilweise Abspaltung von Salzsäure unter Bildung des Acrylsäurederivates eintrat. Wir haben trotzdem versucht, mit diesem nicht ganz reinen Chlorketon VI den Ringschluss mit Natriumsulfid durchzuführen, wobei die gleichen Versuchsbedingungen wie beim Jodketon eingehalten worden sind. Die Ausbeute an Thiophan-3-on-semicarbazon war hier aber bedeutend schlechter. Um in unserem Falle die intramolekulare Ringschlussreaktion vor extramolekularen Ausweichreaktionen zu begünstigen, sollten zwei Bedingungen erfüllt sein:

1. Die Ringschlussreaktion muss in stark verdünnter Lösung (*Ruggli-Ziegler'sches* Verdünnungsprinzip) ausgeführt werden, damit die für 5er und 6er Ringe bekannte grosse Bildungstendenz zur Auswirkung kommen kann.
2. Die zum Ringschluss gelangenden, gegenüber Natriumsulfid reaktionsfähigen Gruppen müssen möglichst ähnliche Reaktionsfähigkeit besitzen, da sonst vorzugsweise Verbindungen vom Typus VII entstehen können. Dies wird wohl bei dem Chlorketon IV weitgehend erfüllt sein, denn hier stehen an den beiden Ketten-Enden ein reaktionsfähiges Jodatom und ein durch eine  $\alpha$ -ständige Carbonylgruppe aktiviertes Chloratom. Diese zweite Bedingung ist aber gerade beim Chlorketon VI nicht erfüllt; einem aktivierten Chloratom auf der einen Seite der Kette steht am anderen Kettenende ein isoliertes, im Verhältnis dazu reaktionsträges Chloratom gegenüber.

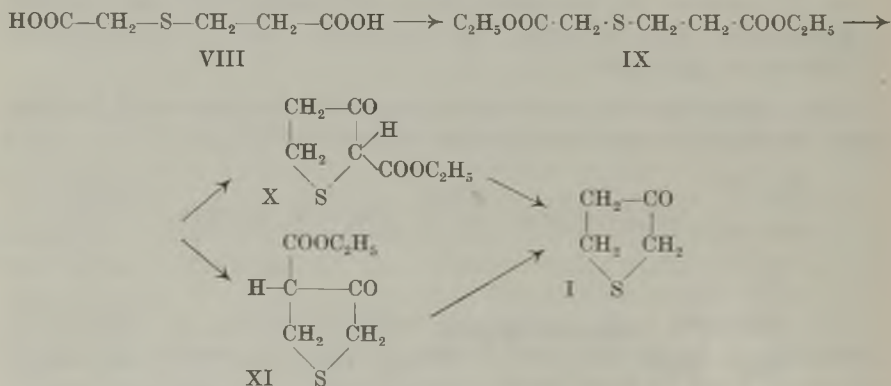
Das Thiophan-3-on stellt ein unangenehm riechendes Öl dar, das einen Siedepunkt von 84—85° bei 20 mm besitzt.



Die zweite Synthese, die sich nach unseren Erfahrungen besser zur Darstellung des Thiophan-3-ons eignet, nimmt ihren Ausgang

von der Sulfidessigsäure- $\beta$ -propionsäure (VIII). Dieser Stoff lässt sich nach den Angaben von *Larsson* und *Jönsson*<sup>1)</sup> sehr leicht aus Thioglykolsäure und  $\beta$ -Chlorpropionsäure herstellen. Durch Veresterung mit äthylalkoholischer Salzsäure wurde dann der bisher noch nicht beschriebene Sulfidessigsäure- $\beta$ -propionsäure-diäthylester IX erhalten. Dieser Ester wurde bei einer Temperatur von 40–50° der *Dieckmann*'schen Kondensation unterworfen, wobei sich in glatter Reaktion der ringgeschlossene  $\beta$ -Ketosäure-ester bildete. Als Kondensationsmittel haben wir Natriumamid oder Natriumäthylat verwendet; in beiden Fällen war die Ausbeute an ringgeschlossenem Produkt recht befriedigend. Wie man sieht, kann diese Reaktion nach zwei Seiten verlaufen, unter Bildung der beiden isomeren Thiophan-3-on-carbonsäure-ester X oder XI. Beide Isomere geben nach durchgeführter Ketonspaltung das gleiche Thiophan-3-on. Ob das von uns erhaltene Produkt eine einheitliche Substanz oder ein Gemisch der beiden Isomeren darstellt, möchten wir vorläufig noch nicht entscheiden. Wir behalten uns die Klärung dieser Fragen für später vor.

Durch Ketonspaltung des nicht näher bezeichneten Esters mit verdünnter Schwefelsäure gelangten wir schliesslich zum Thiophan-3-on, das in seinen Eigenschaften mit dem Keton der ersten Versuchsreihe übereinstimmte. Zur Bestätigung dieses Befundes stellten wir noch das Semicarbazon her, das nach Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt mit dem entsprechenden Semicarbazon der ersten Synthese identisch war.



Aus dem Natriumsalz des Thiophan-3-on-carbonsäure-esters konnte durch Methylierung und anschliessende Decarboxylierung 4-Methyl-thiophan-3-on dargestellt werden.

<sup>1)</sup> B. 67, 759 (1934).



### Experimenteller Teil.

#### $\beta$ -Jodpropionyl-chlorid.

Diese Verbindung wurde schon von *Abderhalden* und *Gressel*<sup>1)</sup> und *Jacobs* und *Heidelberger*<sup>2)</sup> beschrieben, jedoch haben wir die Darstellung etwas abgeändert:

82 g trockene  $\beta$ -Jodpropionsäure wurden unter Wasser- und Lichtausschluss mit 75—80 cm<sup>3</sup> frisch destilliertem Thionylchlorid bis zum Aufhören der Salzsäureentwicklung auf dem Wasserbad erwärmt. Das überschüssige Thionylchlorid wurde sodann im Vakuum bei 45° entfernt und der Rückstand bei 11 mm destilliert. Bis 71° kam ein geringer Vorlauf. Das  $\beta$ -Jodpropionyl-chlorid destillierte bei 71—75°/11 mm. Ausbeute 80,7 g (90 % der Theorie). Das Säurechlorid war durch Spuren Jod rotbraun gefärbt, was aber die weitere Verarbeitung nicht störte.

#### $\alpha$ -Chlormethyl- $\beta$ -jodäthyl-ke-ton.

In einem genügend grossen Rundkolben, der mit Gas-Ein- und Ableitungsrohr, Tropftrichter und Calciumchloridrohr versehen war, wurden 40 g reines  $\beta$ -Jodpropionyl-chlorid in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Äther gelöst und bei einer Temperatur von 0° und Lichtausschluss unter stetem Umschwenken tropfenweise mit einer trockenen ätherischen Diazomethanlösung im Überschuss versetzt. Die Diazomethanlösung wurde nach den Angaben von *Arndt*<sup>3)</sup> aus 120 g 50-proz. Nitrosomethylharnstoff unter Verwendung von peroxydfreiem Äther und nachfolgender Destillation bereitet und schliesslich noch 1—2 Stunden mit festem Kaliumhydroxyd getrocknet. Nach dem Stehen über Nacht haben wir unter Eiskühlung vorsichtig in kleinen Portionen trockenes Salzsäuregas eingeleitet, bis die Stickstoffentwicklung aufhörte. Das Durchleiten von Salzsäure wurde dann noch wenige Minuten fortgesetzt, die ätherische Lösung in einem Scheidetrichter mit wenig Wasser bis zur Entfärbung mit einer Natriumbisulfitlösung und schliesslich zur Entfernung saurer Anteile noch mit einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und mit wenig Wasser gut durchgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde der Äther unter Lichtausschluss im Vakuum bei 18° entfernt. Den kristallisierten Rückstand haben wir mit einem Gemisch von 3 Teilen Petroläther und 1 Teil Äther gewaschen; er kann nach dem Trocknen im Vakuumexsikkator direkt weiter verarbeitet werden. Die Mutterlauge wurde wieder im Vakuum bei 18° eingedampft und der dunkel gefärbte Rückstand erschöpfend mit Petroläther durchgearbeitet. Die

<sup>1)</sup> Z. physiol. Ch. **74**, 476 (1911).

<sup>2)</sup> J. Biol. Chem. **21**, 136 (1915).

<sup>3)</sup> Z. angew. Ch. **43**, 445 (1930).

vereinigten Petrolätherauszüge engte man im Vakuum ein und liess sie im Eisschrank stehen, wobei sich weitere Anteile des Chlorketons ausschieden. Farblose, stechend riechende Krystalle, die nur in reinem Zustand längere Zeit haltbar sind. Die Gesamtausbeute betrug 35,8 g (84% der Theorie). Bei anderen Versuchen war die Ausbeute manchmal etwas geringer, im Durchschnitt lag sie zwischen 60—80%.

Zur weiteren Reinigung wurde in wenig Äther gelöst, mit Petroläther bis zur Trübung versetzt und im Vakuum eingeeengt. Smp. 54° bis 55°.

$C_4H_6OClJ$ (232,47)	Ber. C 20,66	H 2,60%
	Gef. „ 20,71	„ 2,64%

### Thiophan-3-on-semicarbazon.

In einem Rundkolben, der mit Rührer, Tropftrichter, Gas-Ein- und Ableitungsrohr versehen war, wurden 33,5 g rohes  $\alpha$ -Chlor-methyl- $\beta$ -jodäthyl-ke-ton in 2500 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol gelöst und unter Lichtausschluss und Durchleiten eines schwachen Wasserstoffstromes während 5 Stunden eine gesättigte wässrige Lösung von Natrium-sulfid bis zur beginnenden Entfärbung zutropfen gelassen, wozu man annähernd 35 g Na<sub>2</sub>S · 9 H<sub>2</sub>O in 80 cm<sup>3</sup> Wasser benötigte. Hierauf haben wir mit Essigsäure neutralisiert und den Alkohol im Vakuum in zwei mit Eis-Kochsalz gekühlte Vorlagen abdestilliert, wobei das Thiophan-3-on mit dem Alkohol überging und die bei der Ring-schlussreaktion gleichzeitig entstandenen Harze im Destillationskolben zurückblieben. Nachdem der gesamte Alkohol abdestilliert war, wurde noch dreimal mit je 30 cm<sup>3</sup> Wasser nachgespült, um das Keton restlos in die Vorlagen überzuführen. Das gesamte Destillat haben wir nun mit einer klar filtrierten Lösung von 25 g Semicarbazidhydrochlorid und 25 g Kaliumacetat in Wasser versetzt und 2 Stunden im Wasserbad erwärmt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in 75 cm<sup>3</sup> kaltem Wasser aufgenommen und kurze Zeit kräftig geschüttelt, der ungelöste Rückstand abgesaugt und mit wenig kaltem Wasser gewaschen. Ausbeute 4,73 g Thiophan-3-on-semicarbazon vom Smp. 187°. Durch Einengen und Stehenlassen der Mutterlauge in der Kälte konnten weitere 0,39 g Semicarbazon vom gleichen Schmelzpunkt erhalten werden. Gesamt-ausbeute 5,12 g, d. h. 22% der Theorie.

Durch Auskochen mit Äther und Umlösen aus wenig Wasser wurden schliesslich farblose Krystalle vom Smp. 191—192° (Zer-setzungspunkt) erhalten.

$C_5H_9ON_3S$	Ber. C 37,72	H 5,70	N 26,40	S 20,14%
	Gef. „ 37,73	„ 5,91	„ 26,23	„ 19,84%

### Thiophan-3-on.

13,81 g Thiophan-3-on-semicarbazon wurden mit einem Gemisch von 50 cm<sup>3</sup> Wasser und 5,6 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure versetzt und

der Destillation mit Wasserdampf unterworfen, wobei das in Freiheit gesetzte Thiophan-3-on mit dem Wasserdampf übergang. Nachdem der grösste Teil des Ketons übergetrieben war, haben wir nochmals 5 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure zugesetzt und weiterhin einige Zeit mit Wasserdampf destilliert. Die vereinigten Destillate wurden mit Kochsalz gesättigt und mit wenig Äther extrahiert. Nach der Entfernung des Äthers bei 50° fraktionierte man das verbleibende Öl bei 24 mm. Bis 84° kam ein Vorlauf, der indessen schon bedeutende Anteile an Thiophan-3-on enthielt. Das Thiophan-3-on hatte den Sdp. 84—85°/24 mm. Ausbeute 5,90 g, d. h. 67% der Theorie.

C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> OS (102,15)	Ber. C 47,03	H 5,92	S 31,38%
	Gef. „ 47,30	„ 5,79	„ 30,17%

#### Sulfidessigsäure-β-propionsäure.

Diese Säure wurde nach der Vorschrift von Larsson und Jönsson<sup>1)</sup> dargestellt, jedoch haben wir statt der dort angewandten β-Jodpropionsäure die billigere β-Chlorpropionsäure verwendet. 100 g β-Chlorpropionsäure wurden in möglichst wenig Wasser gelöst und durch vorsichtiges Versetzen mit 48,9 g wasserfreiem Natriumcarbonat das Natriumsalz bereitet. Diese Lösung goss man in ein Gemisch von 89 g etwa 95-proz. Thioglykolsäure, 108 g Kaliumhydroxyd und 200 cm<sup>3</sup> Wasser und erhitzte eine halbe Stunde zum Sieden. Hierauf wurde unter Kühlung mit 250 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure angesäuert und mit Äther gut extrahiert. Nach dem Abdampfen des Äthers und Trocknen erhielt man die Sulfidessigsäure-β-propionsäure in fast quantitativer Ausbeute. Schmelzpunkt nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther: 94°.

#### Sulfidessigsäure-β-propionsäure-diäthylester.

100 g Sulfidessigsäure-β-propionsäure wurden mit 600 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol, der 5% trockene Salzsäure enthielt, 4 Stunden mit Rückflusskühler gekocht. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wiederholte man denselben Vorgang. Den im Vakuum vom Alkohol befreiten öligen Rückstand nahmen wir in peroxydfreiem Äther auf und schüttelten die ätherische Lösung mit Natriumbicarbonat und wenig Wasser aus. Der Äther wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, abdestilliert und der Rückstand bei 10 mm der fraktionierten Destillation unterworfen. Der Sulfidessigsäure-β-propionsäure-diäthylester hatte einen Siedepunkt von 148—150°/10 mm. Ausbeute 161 g (78% der Theorie).

C <sub>9</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub> S	Ber. C 49,07	H 7,32%
	Gef. „ 49,16	„ 7,53%

Der Ringschluss zum Thiophan-3-on-carbonsäure-äthylester kann sowohl mit Natriumamid als auch mit Natriumäthylat als Kondensationsmittel ausgeführt werden.

<sup>1)</sup> B. 67, 759 (1934).

Mit Natriumamid.

In eine turbinierte Aufschlammung von 36 g gepulvertem Natriumamid (2 Mole) in 450 cm<sup>3</sup> absolutem Äther wurde unter Wasserausschluss eine Lösung von 100 g Sulfidessigsäure- $\beta$ -propionsäure-diäthylester in 100 cm<sup>3</sup> absolutem Äther langsam zutropfen gelassen, wobei man durch allmähliches Erwärmen auf 45—50° die Reaktion in Gang brachte. Die unter Entweichen von Ammoniak stürmisch einsetzende Reaktion muss am Anfang durch Kühlen gemässigt werden und es müssen der Dreihalskolben und der Rückflusskühler genügend gross dimensioniert sein, um ein Übersäumen des Kolbeninhaltes zu verhüten. Nach dem Zutropfen der Lösung, das etwa 3 Stunden benötigte, haben wir den Äther weiterhin 4—6 Stunden in schwachem Sieden gehalten. Der Kolbeninhalt wurde sodann auf ein Gemisch von Eis und 60 cm<sup>3</sup> Eisessig gegossen, die ätherische Schicht abgetrennt, der wässrige Anteil noch einige Male mit Äther ausgeschüttelt, die ätherischen Lösungen vereinigt und mit Natriumbicarbonat und wenig Wasser behandelt. Den nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers verbliebenen Rückstand haben wir bei 11 mm fraktioniert. Der Thiophan-3-on-carbonsäure-äthylester destillierte bei 124—129°/11 mm. Vorlauf war keiner vorhanden, hingegen hinterblieb im Kolben in geringer Menge ein höher siedender Rückstand. Die Ausbeute betrug 45,2 g (57% der Theorie.)

Bei einem Ansatz mit nur 10 g Diäthylester war die Ausbeute etwas höher (5,1 g, 64% der Theorie).

Eine wässrig-alkoholische Lösung des Esters gab mit einem Tropfen einer verdünnten Eisen(III)-chloridlösung eine rotviolette Färbung.

C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub> S	Ber. C 48,27	H 5,79	S 18,14	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	26,32%
	Gef. „ 48,41	„ 5,76	„ 17,74	„	26,29%

Mit Natriumäthylat.

Zu amorphem Natriumäthylat in 30 cm<sup>3</sup> absolutem Toluol, das nach *Brühl* aus 2,1 g Natrium bereitet worden war, haben wir zunächst bei 18° 10,0 g reinen Sulfidessigsäure- $\beta$ -propionsäure-diäthylester in 80 cm<sup>3</sup> absolutem Toluol tropfenweise unter Rühren und Wasserausschluss zugefügt. Unter Erwärmung trat teilweise Verfestigung der Reaktionsmasse ein. Nun wurde 5 Stunden bei 40° weitergerührt und endlich noch 1½ Tage bei 18° stehen gelassen. Sodann goss man die Reaktionsmasse auf ein Gemisch von Eis und 12 cm<sup>3</sup> Eisessig, sättigte die wässrige Lösung mit Kochsalz und schüttelte mit Äther aus. Der Äther wurde getrocknet, bei 50° abdestilliert und im hinterbliebenen Rückstand das Toluol bei 50° und 11 mm mittelst eines *Widmer*-Aufsatzes entfernt. Das so erhaltene Öl von Thiophan-3-on-carbonsäure-äthylester destillierte unter 11 mm bei 123—127°. Ausbeute 5,70 g (72% der Theorie).

Thiophan-3-on.

3,0 g Thiophan-3-on-carbonsäure-ester wurden 4 Stunden lang am Rückflusskühler mit 27 cm<sup>3</sup> 10-proz. Schwefelsäure gekocht, sodann die wässrige Lösung mit Kochsalz gesättigt und mit Äther extrahiert. Nach dem Verdampfen des Äthers destillierte man den öligen Rückstand bei 11 mm. Das Thiophan-3-on ging bei 75—80° über (Luftbadtemperatur). Ausbeute 1,45 g (82% der Theorie). Schmelzpunkt des Semicarbazon 191—192° (Zersetzungspunkt). Im Gemisch mit dem Thiophan-3-on-semicarbazon der ersten Versuchsreihe trat keine Schmelzpunktserniedrigung ein.

4-Methyl-thiophan-3-on.

Zu einer Natriumäthylat-Lösung, die aus 0,66 g Natrium (1 Mol) und 15 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol bereitet war, wurden in der Kälte 5,0 g Thiophan-3-on-carbonsäure-ester zugefügt, wobei eine deutliche Gelbfärbung auftrat. Nun haben wir bei 18° 3 cm<sup>3</sup> Methyljodid tropfenweise zugesetzt und die Mischung auf dem Wasserbad bis zur Neutralreaktion erwärmt, wozu etwa 4 Stunden notwendig waren. Der Alkohol wurde hierauf im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Äther verrieben. Den Äther-unlöslichen Anteil nahm man zur Zersetzung des Jodmethylates in wenig Wasser auf, gab 2 Mol frisch gefälltes Silberchlorid hinzu und schüttelte kräftig. Hierauf erwärmte man das Reaktionsgemisch eine halbe Stunde auf dem Wasserbad und schüttelte dann einige Male mit absolutem Äther aus. Der nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers erhaltene ölige Rückstand destillierte unter 11 mm bei 126—133°. Die von diesem Öl erhaltene Analyse deutete darauf hin, dass es sich nicht um eine einheitliche Verbindung handeln konnte.

1,1 g dieses Stoffes wurden daher, wie oben beschrieben, mit 15 cm<sup>3</sup> 10-proz. Schwefelsäure der Ketonspaltung unterworfen. Das nach dem Abdampfen des Äthers erhaltene Öl destillierte bei 80—90° (Luftbadtemperatur) und unter 11 mm (0,28 g). Es war ein geringer Nachlauf vorhanden. Diese 0,28 g wurden mit einer Lösung von 0,36 g Semicarbazidhydrochlorid und 0,36 g Kaliumacetat in 2 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt, wobei alsbald eine Fällung auftrat. Nach längerem Stehen bei 18° haben wir kurz erwärmt, filtriert und den Niederschlag mit wenig Wasser gewaschen. Das erhaltene 4-Methyl-thiophan-3-on-semicarbazon hatte einen Roh-Schmelzpunkt von 185—187°, der nach dem Umlösen aus wenig Wasser auf 192,5—193,5° (Zersetzungspunkt) stieg. Wie in einer späteren Mitteilung gezeigt werden soll, liegt das Semicarbazon des 4-Methyl-thiophan-3-ons vor.

Im Gemisch mit dem Thiophan-3-on-semicarbazon (Smp. 191° bis 192°) trat deutliche Schmelzpunktserniedrigung ein.

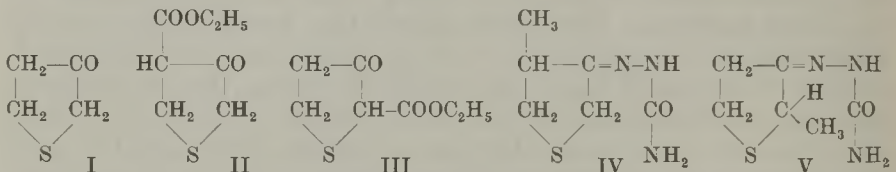
C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> ON <sub>3</sub> S	Ber. C 41,61	H 6,40	N 24,26%
	Gef. „ 41,27	„ 6,21	„ 24,46%

### 14. Über Thiophanverbindungen II

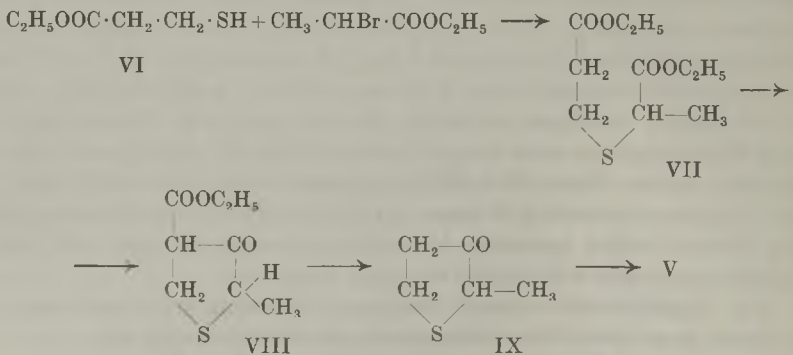
von P. Karrer und H. Schmid.

(21. XII. 43.)

In einer früheren Arbeit<sup>1)</sup> haben wir die Synthese des Thiophan-3-ons (I) ausgehend vom Thiophan-3-on-carbonsäure-äthylester beschrieben. Es konnte damals nicht entschieden werden, welche der beiden Formeln II oder III diesem Ester zukommt oder ob es sich um ein Gemisch der beiden Isomeren handelt. Dieser Ester liess sich über sein Natriumsalz mit Methyljodid methylieren. Das Methylierungsprodukt ergab nach durchgeführter Ketonspaltung ein Keton, welches ein einheitliches Semicarbazon vom Smp. 192,5—193,5<sup>0</sup> bildete und das je nach der Struktur des Ausgangsesters die Konstitution eines 2- oder 4-Methylthiophan-3-ons besitzen musste (V oder IV).



Im Zusammenhang mit unseren weiteren synthetischen Arbeiten auf diesem Gebiet war es zunächst notwendig, die Frage nach der Struktur dieses Methylierungsproduktes eindeutig zu klären. Aus diesem Grunde haben wir die Synthese des 2-Methylthiophan-3-ons IX auf folgendem, eindeutigem, durch die Formeln VI—IX gekennzeichneten Wege durchgeführt:



<sup>1)</sup> Helv. 27, 116 (1944).

Ausgehend vom bisher noch nicht beschriebenen  $\beta$ -Mercapto-propionsäure-äthylester (VI), der sich aus  $\beta$ -Mercapto-propionsäure, absolutem Alkohol und Schwefelsäure in einer Kohlendioxyd-Atm. leicht gewinnen lässt, wurde durch Kondensation mit  $\alpha$ -Brom-propionsäure-äthylester mit 82,5-proz. Ausbeute der Sulfid- $\alpha$ -propionsäure- $\beta$ -propionsäure-diäthylester (VII) dargestellt. Im Gegensatz zu der früheren Arbeitsweise, wobei wir von der Thioglykolsäure ausgingen und diese in wässriger Lösung umsetzten, haben wir hier die Reaktion über die Ester in einer absolut äthylalkoholischen Lösung durchgeführt, um Schwierigkeiten, die durch den schwächer sauren Charakter der SH-Gruppe in der  $\beta$ -Mercapto-propionsäure entstehen könnten, zu vermeiden. In absolut ätherischer Lösung liess sich bei Verwendung von Natriumamid als Kondensationsmittel der Sulfid- $\alpha$ -propionsäure- $\beta$ -propionsäure-diäthylester (VII) in glatter Reaktion zu einem cyclischen  $\beta$ -Ketonsäure-ester umsetzen. Da dieser mit einer Eisen(III)-chloridlösung eine starke Farbreaktion gibt, muss ihm die Konstitution VIII zukommen. Dieser Ester stellt ein leicht gelbliches Öl dar und besitzt wie alle Verbindungen dieser Reihe einen unangenehmen Geruch. Behandelt man den 2-Methylthiophan-3-on-4-carbonsäure-äthylester (VIII) mit 10-proz. wässriger Schwefelsäure, so tritt Ketonspaltung ein und man erhält in recht guter Ausbeute das ölige 2-Methylthiophan-3-on (IX). Dessen Semicarbazon schmilzt bei 183—184° und gibt auch mit dem aus dem Methylierungsprodukt des Thiophan-3-on-carbonsäure-esters erhaltenen Semicarbazon vom Smp. 192,5—193,5° eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung. Dadurch ist bewiesen, dass das bei dieser Methylierung gebildete Produkt des 4-Methylthiophan-3-on darstellt und sich vom Thiophan-3-on-4-carbonsäure-ester der Formel II ableitet. Der durch Cyclisierung von Sulfid-essigsäure- $\beta$ -propionsäure-diäthylester erhaltene Thiophan-3-on-carbonsäure-ester stellt aber, wie wir schliesslich noch durch weitere Versuche beweisen konnten, eine Mischung der beiden isomeren Formen II und III dar. Dies ergibt sich daraus, dass bei der Einwirkung von Phenylhydrazin auf dieses Gemisch zwei isomere Phenylhydrazone vom Smp. 141,5—142,5° und Smp. 167° entstehen. Mengenmässig überwiegt das niedrigschmelzende Isomere bei weitem. Trennungsversuche des Gemisches der beiden Thiophan-3-on-carbonsäure-ester in die isomeren Formen erscheinen wenig erfolgversprechend, da sie sich in ihren physikalischen Eigenschaften sehr wenig unterscheiden.

### Experimenteller Teil.

#### $\beta$ -Mercapto-propionsäure-äthylester.

17,7 g trockene  $\beta$ -Mercapto-propionsäure wurden mit 200 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol und 1 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure unter Durchleiten eines Kohlendioxydstromes 5 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Versetzen mit 2,5 g gepulvertem, wasserfreiem Natriumcarbonat wurde der Alkohol durch einen Widmer-Aufsatz entfernt. Zum Rückstand

setzte man in Kohlendioxydatmosphäre wenig Salzsäure-haltiges Wasser und peroxyd-freien Äther, wusch hierauf den Äther mit einer Bicarbonatlösung und mit wenig Wasser, trocknete und destillierte das Lösungsmittel vorsichtig ab. Der erhaltene ölige Rückstand wurde bei 20 mm Druck fraktioniert. Der  $\beta$ -Mercapto-propionsäure-äthylester hatte unter 20 mm Druck den Siedepunkt 77,5°. Sehr geringer Vor- und Nachlauf. Ausbeute 17,7 g, d. h. 79,1% der Theorie.

$C_5H_{10}O_2S$	Ber. C 44,75	H 7,51%
(134,19)	Gef. „ 44,67	„ 7,70%

Sulfid- $\alpha$ -propionsäure- $\beta$ -propionsäure-diäthylester.

Zu einer eiskalten Lösung von 2,57 g Natrium in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol gab man unter Durchleiten eines reinen Stickstoffstromes 15,0 g Mercapto-propionsäure-äthylester. Nun wurde auf -15° gekühlt, unter häufigem Umschütteln 20,3 g Brompropionsäure-äthylester langsam zutropfen gelassen und schliesslich noch mit wenigen cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol nachgespült. Unter Umschütteln liess man eine Stunde bei 15° stehen und beendigte schliesslich die Reaktion durch 1½-stündiges Erhitzen zum Sieden. Nun wurde der Alkohol im Vakuum entfernt, der Rückstand mit wenig verdünnter Salzsäure schwach angesäuert, Wasser zugefügt und mit Äther ausgeschüttelt. Den Äther behandelte man mit einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und mit wenig Wasser, trocknete über Natriumsulfat und verdampfte das Lösungsmittel. Der Sulfid- $\alpha$ -propionsäure- $\beta$ -propionsäure-diäthylester besitzt den Sdp. 149—153° unter 10,5 mm Druck. Vor- und Nachlauf waren praktisch nicht vorhanden. Ausbeute 21,6 g (82,5% der Theorie).

$C_{10}H_{16}O_4S$	Ber. C 51,26	H 7,75	S 13,68%
(234,31)	Gef. „ 51,28; 51,11	„ 8,20; 7,94	„ 13,83%

2-Methyl-thiophan-3-on-4-carbonsäure-äthylester.

Zu 6,4 g fein gepulvertem Natriumamid in 70 cm<sup>3</sup> absolutem Äther wurde zunächst etwa ein Viertel einer Lösung von 19 g Sulfid- $\alpha$ -propionsäure- $\beta$ -propionsäure-diäthylester in 40 cm<sup>3</sup> absolutem Äther unter mechanischem Rühren und Wasserausschluss zutropfen gelassen. Durch Erwärmen auf 40—50° (Badtemperatur) brachte man die Reaktion in Gang. Danach wurde der Rest der Lösung langsam zutropfen gelassen und das Gemisch bei derselben Temperatur noch 3 Stunden weitergerührt. Nach dem Stehen über Nacht zersetzten wir mit Eis und 11 cm<sup>3</sup> Eisessig, sättigten mit Kochsalz und schüttelten mit reinem Äther aus. Die ätherische Lösung wusch man darauf mit wenig gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Wasser, trocknete und destillierte das Lösungsmittel ab. Der ölige Rückstand wurde bei 11 mm Druck der fraktionierten Destillation unterworfen. Das gesuchte Produkt hatte bei 11 mm den Siedepunkt 123—130°. Ausbeute 7,4 g (48,5% der Theorie).

Zur Analyse wurde der 2-Methyl-thiophan-3-on-4-carbonsäure-äthylester nochmals fraktioniert und unter 9 mm Druck bei 125—128° (Luftbadtemperatur) überdestilliert. Eine wässrig-alkoholische Lösung dieses Esters gab mit einem Tropfen einer verdünnten Eisen(III)-chloridlösung eine starke rotviolette Färbung.

$C_9H_{12}O_3S$	Ber. C 51,04	H 6,43	S 17,03	$OC_2H_5$ 23,94%
(188,24)	Gef. „ 50,65; 50,77	„ 6,44; 6,70	„ 17,36	„ 23,12%

2-Methyl-thiophan-3-on.

3,0 g 2-Methyl-thiophan-3-on-4-carbonsäure-äthylester wurden unter Rückfluss 3 Stunden mit 25 cm<sup>3</sup> 10-proz. wässriger Schwefelsäure gekocht. Nach dem Abkühlen sättigte man mit Kochsalz und schüttelte öfters mit wenig reinem Äther aus. Die ätherische Lösung wurde mit etwas Wasser, wenigen cm<sup>3</sup> gesättigter Natriumbicarbonatlösung und nochmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und schliesslich der Äther langsam abdestilliert. Das erhaltene Öl hat man im Kugelröhrchen bei 90—100° (Luftbadtemperatur) und 11 mm Druck fraktioniert destilliert. Ausbeute 1,5 g 2-Methyl-thiophan-3-on, das sind 81,0% der berechneten Menge. Leicht gelb gefärbtes Öl von unangenehmem Geruch.

$C_5H_8OS$	Ber. C 51,69	H 6,94%
(116,18)	Gef. „ 51,88	„ 6,96%



Das daraus mittels Semicarbazid-acetat erhaltene Semicarbazon schmolz nach zweimaligem Umlösen aus Wasser bei 183—184° unter Zersetzung. Im Gemisch mit dem bei 192,5—193,5° schmelzenden Semicarbazon, das aus dem Thiophan-3-on-carbonsäure-äthylester und Methyljodid erhalten worden war, trat deutliche Erniedrigung des Schmelzpunktes ein (178°).

$C_6H_{11}ON_3S$	Ber. C 41,60	H 6,40	N 24,26%
(173,23)	Gef. ,, 41,58	„ 6,16	„ 23,72%

Phenylhydrazone der isomeren Thiophan-3-on-carbonsäure-äthylester.

Ein Gemisch von 3,70 g Thiophan-3-on-carbonsäure-ester, 2,38 g frisch destilliertem Phenylhydrazin und 4 Tropfen Eisessig wurden 2 Stunden auf 100—105° (Badtemperatur) erhitzt. Nach dem Erkalten verrieb man das Reaktionsgemisch mit Methanol und saugte nach längerem Stehen im Eisschrank die erhaltenen Krystalle ab: Fraktion A, 2,529 g, Smp. 120—126°. Aus der Mutterlauge erhielt man nach dem Einengen weitere 0,799 g Phenylhydrazon (Fraktion B). Nach dem Auskochen der Restlösung mit Norit wurde weiter eingedampft, doch traten dann nur noch dunkel gefärbte Harze auf.

Aufarbeitung der Fraktion A: Nach mehrmaligem Umlösen aus Methanol zeigten die fast farblosen, mikroskopisch einheitlich ausschenden Krystalle einen noch unscharfen Smp. von 137—139°. Sie wurden mit Äther ausgekocht, die Lösung von den geringen unlöslichen Anteilen abfiltriert, 2—3 Minuten krystallisieren gelassen, abermals abgegossen und eingengt. Nach dem Stehen im Eisschrank haben wir die körnigen Krystalle abgesaugt und noch zweimal aus Äther umgelöst. Smp. 141,5—142,5° unter geringer Zersetzung. (Dieselbe Probe schmolz nach dem Wiedererstarren ab 130°.) Dieselben farblosen Krystalle konnten auf die gleiche Weise auch aus den Mutterlaugen von A erhalten werden.

Aufarbeitung der Fraktion B: Man nahm sie in warmem Methanol auf und saugte vom Ungelösten ab: 0,219 g, Smp. 152—154°. Diese Fraktion wurde nunmehr bis zum konstanten Smp. 167° (unter Zersetzung) aus reinem Aceton umgelöst. Es ist noch zu bemerken, dass sich beide Stoffe nicht ohne leichte Zersetzung umlösen, ebenso konnten sie nicht im Hochvakuum sublimiert werden.

$C_{13}H_{16}O_2N_2S$	Ber. C 59,06	H 6,10	N 10,60%
Smp. 141,5—142,5°	Gef. ,, 58,98	„ 6,12	„ 10,83%
(264,34)			

$C_{13}H_{16}O_2N_2S$	Ber. C 59,06	H 6,10	N 10,60%
Smp. 167°	Gef. ,, 59,17	„ 5,76	„ 10,77%
(264,34)			

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

## 15. Über Thiophanverbindungen III<sup>1)</sup>

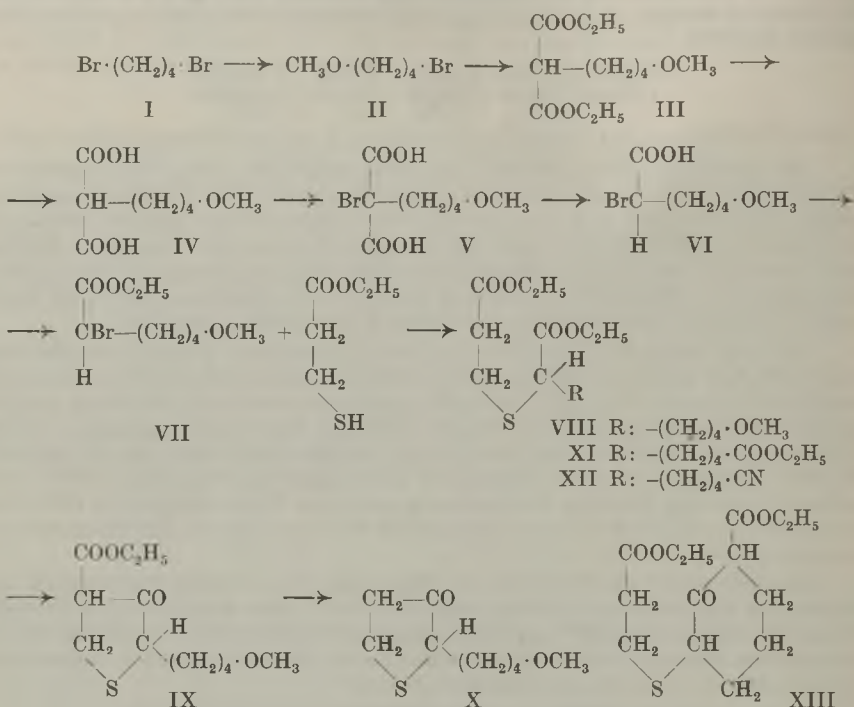
von H. Schmid.

(21. XII. 43.)

In weiterer Verfolgung unserer Arbeiten in der Thiophangruppe, besonders über Derivate des Thiophanons-(3), haben wir uns in der vorliegenden Untersuchung mit der Synthese des 2-[4'-Methoxybutyl]-thiophan-3-ons (Formel X) und einer Reihe von Derivaten dieser Verbindung beschäftigt.

<sup>1)</sup> II. Abhandlung siehe P. Karrer und H. Schmid, Helv. 27, 124 (1944).

Der Weg, den wir zum Aufbau dieser Verbindungen einschlugen, lässt sich durch folgende Formeln wiedergeben:



Analog der Synthese des 2-Methylthiophan-3-ons<sup>1)</sup> wurde wiederum ein  $\alpha$ -Bromcarbonsäure-ester (VII) mit dem  $\beta$ -Mercaptopropionsäure-ester zum Umsatz gebracht. Als Bromkomponente haben wir zunächst den 2-Brom-6-methoxy-capronsäure-äthylester (VII) ausgesucht.

Den 2-Brom-6-methoxy-n-capronsäure-ester (VII) haben wir durch eine Malonestersynthese aufgebaut, denn bei der direkten Bromierung der 5-Methoxy-n-valeriansäure wurde die Methoxygruppe zum grossen Teil abgespalten. Das als Ausgangsmaterial dienende 1,4-Dibrombutan (I) haben wir nach dem schönen Verfahren von *Hunsdiecker*<sup>2)</sup> aus dem Di-silbersalz der Adipinsäure dargestellt. Die Ausbeute liess sich durch Abänderung der Reaktionsbedingungen auf 58% steigern. Das mit überschüssigem Natrium-methylat entstehende 1-Brom-4-methoxybutan (II) liess sich vom Ausgangsmaterial und dem als Nebenprodukt entstandenen 1,4-Dimethoxybutan nur durch mehrfache Destillation über eine *Widmer*-Kolonnen trennen. Es war zu Beginn dieser Arbeit noch unbekannt.

<sup>1)</sup> Vgl. *Helv.* **27**, 124 (1944).

<sup>2)</sup> *B.* **75**, 291 (1942). Vgl. auch *Lüttringhaus* und *Schade*, *B.* **74**, 1567 (1941).

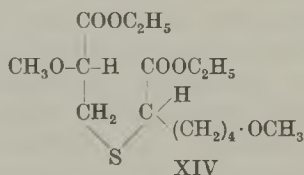
Um den Bromäther bei der folgenden Malonestersynthese voll auszunützen, haben wir einen Überschuss von Malonester in alkoholisch-benzolischer Lösung angewendet. Der 2-Carbäthoxy-6-methoxy-capronsäure-äthylester (III) vom Sdp. 146° (8,5 mm Druck) entstand in einer 80—84-proz. Ausbeute und wurde mit starker Kalilauge zur öligen 4-Methoxybutyl-malonsäure (IV) verseift. Diese Dicarbonsäure lässt sich mit Brom bei Raumtemperatur in Äther-Tetrachlorkohlenstoff glatt bromieren und liefert die bromierte Säure V in Form von farblosen Krystallen vom Smp. 122—123° (Zers.). Die durch Decarboxylierung bei 120—130° im Vakuum erhaltene 2-Brom-6-methoxy-capronsäure (VI) lässt sich aus einer Kugelhöhre bei 124—128° und 0,08 mm destillieren. Es hat sich ergeben, dass der Ester VII in besserer Ausbeute gebildet wird, wenn man das rohe Decarboxylierungsprodukt, ohne die Säure erst zu isolieren, mit Alkohol und Schwefelsäure verkocht. Die nachfolgende Umsetzung mit dem  $\beta$ -Mercapto-propionsäure-ester zum Sulfid- $\alpha$ -[6-methoxy-capronsäure-äthylester]- $\beta$ -propionsäure-äthylester (VIII) verlief erwartungsgemäss, hingegen führten Versuche, die bromierte Säure V als solche oder über ihren Ester mit der Mercaptoverbindung umzusetzen, zu uneinheitlichen Produkten. Bei der Cyclisierung zu IX traten bei Verwendung von Natriumamid in Äther oder Natriumäthylat in siedendem Benzol Schwierigkeiten auf. Recht befriedigende Resultate wurden schliesslich mit amorphem Natriumäthylat in absolutem Toluol bei 40—50° erzielt. Der in grosser Reinheit und in einer etwa 80-proz. Ausbeute anfallende 2-[4'-Methoxybutyl]-thiophan-3-on-carbonsäure-(4)-äthylester ist ein Öl und besitzt die Konstitution IX. Das Keton X entstand daraus durch saure Ketonspaltung. Sein Siedepunkt liegt bei 102—103°/0,05 mm. Längeres Kochen und zu starke Schwefelsäure sollen bei der Verseifung vermieden werden, es tritt sonst in merklichem Ausmass Dehydrierung zum entsprechenden 3-Oxy-thiophenderivat ein, das sich durch die intensive Blaufärbung einer Eisen(III)-chloridlösung zu erkennen gibt.

Die bei dieser Synthese nötigen Zwischenprodukte liessen sich in guter Ausbeute erhalten. Es ist zu erwarten, dass mit andern Ausgangsmaterialien auf dem prinzipiell gleichen Weg auch andere, 2- oder 4-substituierte Thiophan-3-on-Derivate leicht zugänglich sein werden. Überraschenderweise geben auch Sulfide vom Typus XI und XII bei der Cyclisierung Thiophanabkömmlinge, worüber von *P. Karer* und Mitarbeiter berichtet werden wird. Die konkurrierende Bildung von carbocyclischen 6er Ringen (Formel XIII) konnte jedenfalls nicht beobachtet werden.

Aus den Angaben der Literatur ist zu ersehen, dass *Claisen*-Kondensationen zu ringförmigen  $\beta$ -Cyclopentanon- oder  $\beta$ -Cyclohexanon-carbonsäure-estern die Anwendung wesentlich energischerer Reaktionsbedingungen benötigen, als wir sie bei unseren Ringschlüs-

sen angewendet haben. Dies veranlasste uns, auch die Cyclisierung des Sulfid- $\alpha$ -[6-methoxy-capronsäure-äthylester]- $\beta$ -[2-methoxypropion-säure-äthylesters] XIV zu versuchen. Man weiss, dass zu *Claisen*-Kondensationen mindestens zwei zur Estergruppe benachbarte H-Atome notwendig sind. Zwar lässt sich z. B. Isobuttersäure-ester mit nur einem aktiven Wasserstoffatom mit Triphenyl-methylnatrium zum  $\alpha$ -Dimethyl- $\gamma$ -methyl-acetessigester<sup>1)</sup> kondensieren, doch werden solche Dialkyl-acetessigester durch wenig Natriumalkoholat in alkoholischer Lösung katalytisch in zwei Molekel Ester gespalten<sup>2)</sup>; sie sind deshalb unter den Bedingungen einer *Claisen*-Reaktion nicht herstellbar.

Beim Umsatz von XIV mit einem Mol Natriumäthylat in Toluollösung konnte neben anderen Produkten in der Hauptsache ein bei 108—116° (Luftbad) und 0,001 mm destillierendes Öl gefasst werden, das bei der Ketonspaltung überraschenderweise das 2-[4'-Methoxy-butyl]-thiophan-3-on (X) lieferte, wie es auch aus der Verbindung IX entstanden war. Die zu der einen Estergruppe  $\alpha$ -ständige Methoxylgruppe muss demnach während der Ringschlussreaktion eliminiert worden sein. Einen Versuch mit Triphenyl-methylnatrium haben wir nicht unternommen.



#### Versuche zur Synthese von 3,4-Diamino-thiophan-derivaten.

Bei unseren weiteren Arbeiten setzten wir uns die Synthese der Diaminocarbonsäuren der allgemeinen Formel XV zum Ziel. Von unseren bisher synthetisch erhaltenen Produkten kamen prinzipiell der 2-[4'-Methoxy-butyl]-thiophan-3-on-carbonsäure-(4)-äthylester (IX) und sein Spaltungsprodukt, das 2-[4'-Methoxy-butyl]-thiophan-3-on (X) als Ausgangsstoffe für solche Versuche in Frage.

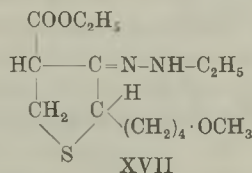
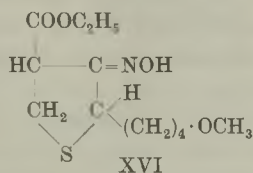
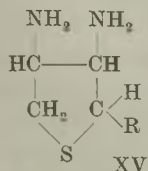
Vom Ester IX ausgehend würde ein gedanklich einfacher Weg in der Reduktion seines Oxims oder Phenylhydrazons zum  $\beta$ -Aminosäure-ester mit anschliessendem Ersatz der Carbäthoxygruppe durch die Aminogruppe nach der Methode von *Naegeli*<sup>3)</sup> bestehen. Der 2-[4'-Methoxy-butyl]-thiophan-3-on-oxim-carbonsäure-(4)-äthylester (XVI) und der 2-[4'-Methoxy-butyl]-thiophan-3-on-phenylhydrazon-carbonsäure-(4)-äthylester (XVII) liessen sich zwar leicht herstellen,

<sup>1)</sup> *Hauser und Renfrow*, Am. Soc. **59**, 1823 (1937).

<sup>2)</sup> *W. Dieckmann*, B. **33**, 2672 (1900).

<sup>3)</sup> *Helv.* **11**, 610 (1928); **12**, 227 (1929); **15**, 49 (1932).

und mit Aluminiumamalgam, allerdings in sehr schlechter Ausbeute, auch reduzieren; doch verliefen weitere Umsetzungen mit dieser Verbindung unbefriedigend.



Wir haben auch versucht, in der Molekel des Thiophan-3-on-carbonsäure-esters<sup>1)</sup> als Modellsubstanz die Estergruppe durch den Rest  $-\text{N}=\text{O}$  zu ersetzen. Die in der Literatur für ähnliche Reaktionen beschriebenen Arbeitsvorschriften führten in unserem Fall zu keinen positiven Resultaten. Bei der Verwendung von Eisessig und Kaliumnitrit entstand in noch ungeklärter Weise ein krystallisiertes stickstoffreies Produkt der Zusammensetzung  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{S}_2$ , mit dessen Untersuchung wir noch beschäftigt sind.

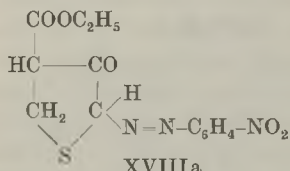
Schliesslich wandten wir uns noch der reduktiven Spaltung von Azoverbindungen des Thiophan-3-on-carbonsäure-esters zu. Bringt man in wässrig-alkoholischer Lösung molare Mengen dieses Esters und p-Nitrobenzol-diazoniumchlorid zusammen, so fällt nach der Zugabe von Wasser der rohe Azofarbstoff als rotes Öl aus. Aus seiner ätherischen Lösung konnte durch Ausschütteln mit Natriumbicarbonat und nachfolgendem Ansäuern ein gelb gefärbtes, krystallisiertes Produkt erhalten werden, das die Bruttoformel  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{N}_3\text{S} + 1 \text{H}_2\text{O}$  besitzt und sich in Lauge mit roter Farbe löst (Azofarbstoff A). Wie aus seiner Löslichkeit in verdünnter Natriumbicarbonatlösung hervorgeht, muss das zur Estergruppe  $\alpha$ -ständige H-Atom noch vorhanden sein. Der unscharf bei  $145-150^\circ$  liegende Schmelzpunkt deutet darauf hin, dass es sich nicht um eine einheitliche Verbindung handelt. Einerseits kann hier Stellungsisomerie vorliegen, wie es bei den früher erwähnten Phenylhydrazonen<sup>2)</sup> der Fall ist, andererseits kann der Eintritt der Azogruppe in die  $\gamma$ -Stellung Anlass zu cis-trans-Isomerie geben. Als wahrscheinliche Strukturformeln kommen für diesen Farbstoff XVIIIa und XVIIIb in Frage.

Aus der ursprünglichen ätherischen Lösung wurde nach langwierigen Reinigungsoperationen in geringer Menge ein zweiter, gelber Farbstoff (Azofarbstoff B) isoliert, der bei  $168-169^\circ$  schmolz und die Summenformel  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{N}_3\text{S} + 1 \text{H}_2\text{O}$  besitzt. In Natriumbicarbonat unlöslich, geht er mit Lauge mit intensiv roter Farbe in Lösung. Eine der zwei möglichen Strukturformeln ist XIX.

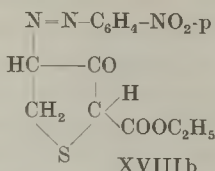
<sup>1)</sup> Helv. 27, 116 (1944).

<sup>2)</sup> Helv. 27, 124 (1944).

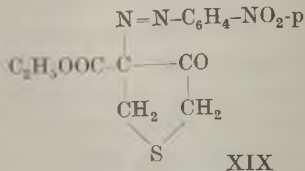
Die Reduktion dieser Azoverbindungen zu einem Aminoketon verlief negativ. Als einziges definiertes Produkt konnte p-Phenylendiamin isoliert werden.



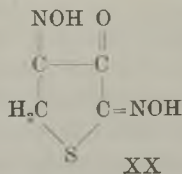
(Azofarbstoff A)



XVIIIb



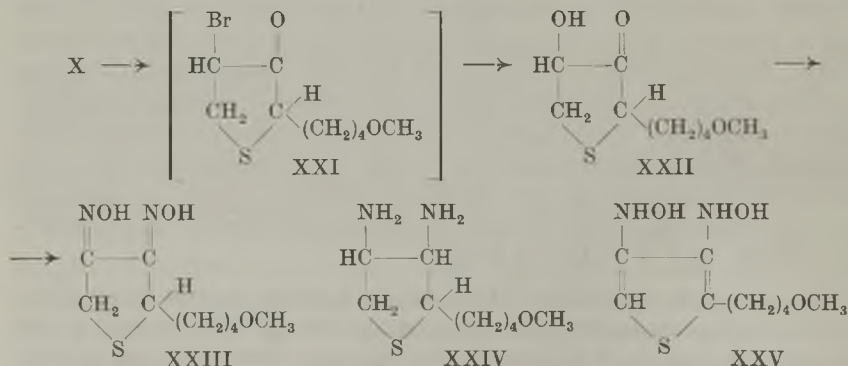
(Azofarbstoff B)



XX

Nach diesen wenig ermutigenden Ergebnissen haben wir uns in der Folge mit dem 2-[4'-Methoxy-butyl]-thiophan-3-on (X) beschäftigt. Über das entsprechende Isonitrosoketon sollte mit Hydroxylamin das Dioxim (XXIII) synthetisiert werden, das bei der Reduktion zum gewünschten Diamin (XXIV) führen könnte.

Ein Modellversuch mit Thiophan-3-on und Amylnitrit und Salzsäure verlief positiv. Das beständige, gelb gefärbte Di-isonitrosoketon XX schmolz bei 210° unter spontaner Zersetzung. Leider versagte die analoge Reaktion beim substituierten Keton vollkommen. Schliesslich gelangten wir durch die nachstehende Reaktionsfolge einen Schritt weiter:

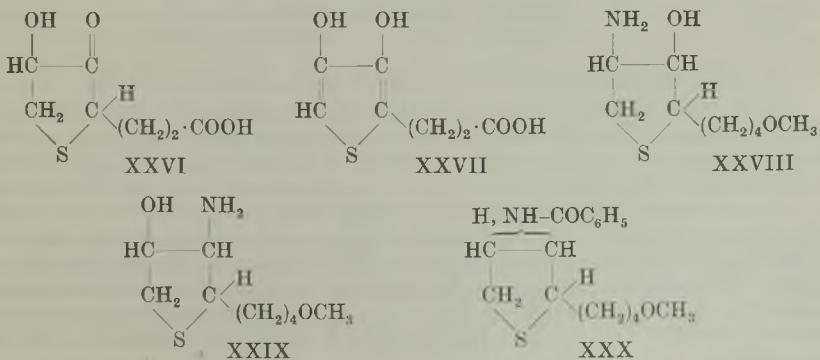


Beim Einleiten von Bromdampf in eine Lösung von X in wässrigem Methanol wird zunächst das bromierte Keton (XXI) gebildet, das aber sofort zum Ketol XXII hydrolysiert wird. Letzteres ist ein gelbes Öl, das eine ammoniakalische Silbernitratlösung in der Wärme sofort schwärzt. Es liess sich von Begleitstoffen nicht völlig trennen

und wurde ohne weitere Reinigung mit überschüssigem Hydroxylamin-acetat in das 2-[4'-Methoxy-butyl]-thiophan-(3,4)-diindioxim XXIII übergeführt. Das in farblosen Krystallen mit einer 25-proz. Ausbeute erhaltene Dioxim schmilzt bei 189°. Es ist in verdünnten Laugen löslich und wird durch Mineralsäure wieder ausgefällt. Eine tautomere Struktur XXV kommt deshalb nicht in Frage, weil Verbindungen dieser Art<sup>1)</sup> infolge ihrer basischen Eigenschaften in Mineralsäuren löslich sein müssten; d. h. unser Produkt müsste sowohl durch Laugen als auch durch Säuren gelöst werden.

Der direkte Übergang eines Oxyketons in ein Dioxim ist unseres Wissens bisher noch nicht bekannt geworden. Wir können vorderhand nicht entscheiden, ob sich dabei eine ähnliche Reaktionsfolge abspielt, wie sie bei der Bildung der Osazone angenommen wird. Das entsprechende Phenylsazon liess sich aus XXII ebenfalls darstellen (Smp. 141° Zers.). Es sei noch ausdrücklich erwähnt, dass ursprünglich sicher kein Diketon vorgelegen hat. Denn aus 2-[ $\beta$ -Propionsäure]-thiophan-3-on wurde durch Bromierung das Ketol XXVI in kristallisiertem Zustand erhalten und daraus in analoger Weise das entsprechende Dioxim<sup>2)</sup> bereitet. Das auf einem anderen Wege dargestellte dazugehörige „Diketon“ lagert sich sofort in das 2-[ $\beta$ -Propionsäure]-3,4-dioxy-thiophen XXVII um. Dieses setzt sich mit Hydroxylamin nicht um und gibt mit einer Eisen(III)-salzlösung eine intensive blaue Farbreaktion, im Gegensatz zu den Ketolen XXII und XXVI.

Bedauerlicherweise liess sich trotz vielen Versuchen weder das Dioxim XXIII noch das Phenylsazon zum Diamin XXIV reduzieren. Die Reduktion verlief vielmehr in allen Fällen sehr unübersichtlich, wobei stets ein Stickstoffatom eliminiert wurde. Bei der Einhaltung bestimmter Bedingungen konnten wir mit Natriumamalgam als Reduktionsmittel einen kristallisierten Aminoalkohol, das 2-[4'-Methoxy-butyl]-3(oder 4)-oxy-4(oder 3)-amino-thiophan, isolieren (XXVIII



<sup>1)</sup> Vgl. hingegen das tautomere Verhalten des Phloroglucin-trioxims, *Bayer*, B. 19, 159 (1886). <sup>2)</sup> S. Diss. F. Kehler, Zürich 1943.

oder XXIX). Für eine weitere Verarbeitung war aber die Ausbeute zu bescheiden. Unter den Reduktionsprodukten mit Aluminiumamalgam befand sich einmal ein Produkt, das nach der Benzoylierung ungefähr auf die Bruttoformel  $C_{16}H_{23}O_2NS$  stimmende Analysenwerte zeigte und die Formel XXX besitzen könnte. Die einzelnen Versuche sind im experimentellen Teil ausführlicher beschrieben.

### Experimenteller Teil.

#### 1,4-Dibrombutan (I).

In eine turbinierte Lösung von 48 cm<sup>3</sup> trockenem Brom und 250 cm<sup>3</sup> absolutem Tetrachlorkohlenstoff wurden unter Wasserausschluss in kleinen Portionen während ca. 7 Stunden 163 g neutrales adipinsäures Silber zugefügt. Durch Erwärmen auf 50° hat man die Reaktion in Gang gebracht und mit dem Zufügen der nächsten Portion des Silbersalzes jeweils so lange gewartet, bis die Kohlendioxyd-Entwicklung aufhörte. Am Schluss erwärmte man noch eine halbe Stunde zum Sieden. Nach dem Absaugen und Ausschütteln des Silberbromids mit reichlich Äther wurde das Lösungsmittelgemisch (ziemlich viel Äther enthaltend) mit einer gesättigten Natriumbisulfit-Lösung bis zur Entfärbung, dann mit 10-proz. Kalilauge, die zur Vermeidung von Emulsionen mit Natriumchlorid versetzt war, ausgeschüttelt, nach dem Waschen mit Kochsalzlösung getrocknet, das Lösungsmittel mit einem Fraktionieraufsatz bei gewöhnlichem Druck entfernt und der Rückstand destilliert. Siedepunkt des 1,4-Dibrombutans 78—81° bei 11 mm. Ausbeute 58,0 g (58% der Theorie).

#### 1-Brom-4-methoxy-butan (II).

In eine siedende Lösung von 477 g 1,4-Dibrombutan, 100 cm<sup>3</sup> absolutem Methanol und 50 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol wurde während 6 Stunden unter mechanischem Rühren und Wasserausschluss eine Lösung von 33 g Natrium in 500 cm<sup>3</sup> absolutem Methanol zutropfen gelassen. Nach dem Erwärmen bis zur Neutralreaktion hat man das Lösungsmittel mit Hilfe eines Fraktionieraufsatzes entfernt, den Rückstand mit wenig Wasser versetzt und ausgeäthert. Das nach dem vorsichtigen Abdestillieren des Äthers hinterbliebene Öl wurde mit einem Widmer-Aufsatz bei 25 mm destilliert. Die bis 90° erhaltene Fraktion wurde nochmals über einen Widmer-Aufsatz bei 34—35 mm destilliert. Vorlauf bis 70° (18,5 g), der aus 1,4-Dimethoxy-butan bestand. Das 1-Brom-4-methoxy-butan hatte den Sdp. 70—82°/34—35 mm. Die Ausbeute betrug 109,6 g, das sind 53% der Theorie auf verbrauchtes Dibromid berechnet. 210 g unverbrauchtes Ausgangsmaterial wurden als Nachlauf zurückgewonnen.

$C_5H_{11}OBr$	Ber.	$OCH_3$	18,69%
(167,06)	Gef.	„	18,12%

#### 2-Carbäthoxy-6-methoxy-capronsäure-äthylester (III).

Unter Wasserausschluss werden zu einer eiskalten Lösung von 4,2 g Natrium in 70 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol 50 g frisch destillierter Malonester unter Umschütteln zugefügt. Hierauf lässt man unter Umschwenken 29 g 1-Brom-4-methoxybutan in 20 cm<sup>3</sup> trockenem Benzol zutropfen. Nach dem Kochen bis zur Neutralreaktion wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit wenig Wasser versetzt und in Äther aufgenommen. Das schliesslich erhaltene ölige Reaktionsprodukt wurde bei 8,5 mm einer vorsichtigen Destillation unterworfen. Vorlauf bis 133° (Malonester). Die Hauptmenge kam bei 133—135° und wurde nochmals bei 8,5 mm destilliert. Nach Abtrennung eines geringfügigen Vor- und Nachlaufes erhielt man 35,8 g 2-Carbäthoxy-6-methoxy-capronsäure-äthylester vom Sdp. 146°, 8,5 mm. Im Durchschnitt beträgt die Ausbeute 80—84% der berechneten.

$C_{12}H_{22}O_5$	Ber.	C	58,51	H	9,01%
(246,30)	Gef.	„	58,83; 58,21	„	9,25; 8,81%



2-Carboxy-6-methoxy-capronsäure (4-Methoxy-butyl-malonsäure) (IV).

109,8 g des im vorangehenden Versuch erhaltenen Malonesterderivates hat man unter anfänglicher Kühlung mit 25 cm<sup>3</sup> Methanol und 100 g Kalilauge in 140 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und die Lösung 12 Stunden stehen gelassen. Nach einstündigem Kochen wurde der Alkohol abgeblasen, der Rückstand unter Eiskühlung mit 245 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure in 120 cm<sup>3</sup> Wasser angesäuert und längere Zeit mit Äther extrahiert. Der Äther wurde bei 50° im Vakuum entfernt und das erhaltene Öl über Phosphorpentoxyd und Kalilauge getrocknet. Ausbeute quantitativ. Versuche, die 2-Carboxy-6-methoxy-capronsäure kristallisiert zu erhalten, blieben erfolglos. Zur Analyse haben wir die Säure daher durch Umfällen aus Äther-Petroläther gereinigt und mehrere Stunden im Hochvakuum bei 50° getrocknet.

C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> O <sub>5</sub>	Ber. C 50,52	H 7,42	OCH <sub>3</sub> 16,32%
(190,19)	Gef. „ 50,52	„ 7,68	„ 16,89%

2-Carboxy-2-brom-6-methoxy-capronsäure (V).

Man löst 85 g des nach vorstehenden Angaben erhaltenen Malonsäure-derivates in absolutem Äther, destilliert diesen bis auf etwa 60—70 cm<sup>3</sup> ab und versetzt dann mit 75 cm<sup>3</sup> trockenem Tetrachlorkohlenstoff. Unter mechanischem Rühren und Wasserausschluss lässt man 22,7 cm<sup>3</sup> trockenes Brom zutropfen. Durch Erwärmen auf 30° und Belichten wird nach der Zugabe einer geringen Menge Brom die Reaktion in Gang gebracht, der Rest des Broms dann aber bei 15° zutropfen gelassen. Gegen Schluss wurden noch etwas Äther und Tetrachlorkohlenstoff zugefügt, da teilweise Verfestigung der Reaktionsmasse eingetreten war. Schliesslich brachte man die Reaktionsmasse über konz. Schwefelsäure, Kalilauge und Phosphorpentoxyd bei 30° zur Trockene. Die 2-Carboxy-2-brom-6-methoxy-capronsäure fiel in fast quantitativer Ausbeute als farbloses Pulver an. Zur Reinigung wurde mehrmals aus Tetrachlorkohlenstoff und wenig Äther umgelöst. Smp. 122—123° (Zersetzung).

Wenn keine Impfkristalle vorhanden sind, ist es oft schwierig, die Säure kristallisiert zu erhalten. In diesem Falle kann ohne weiteres auch das Rohprodukt in der unten beschriebenen Weise verarbeitet werden.

C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> O <sub>5</sub> Br	Ber. C 35,70	H 4,87	Br 29,70%
(269,11)	Gef. „ 35,95	„ 4,81	„ 30,01%

2-Brom-6-methoxy-capronsäure (VI).

Das aus 27 g 4-Methoxy-butyl-malonsäure erhaltene rohe Bromierungsprodukt wurde auf 5 Kugelhörchen verteilt und 4—5 Stunden zur Decarboxylierung im Vakuum auf 120—130° erwärmt. Im Hochvakuum wurde die Fraktion bis 170—180° (Luftbad) aufgefangen, wobei infolge Zersetzungserscheinungen das Vakuum bis auf 0,5 mm sank. Bei nochmaliger Destillation ging, nach Abtrennung eines geringen Vorlaufes, die 2-Brom-6-methoxy-capronsäure bei 124—128° (Luftbad) und 0,08 mm über. Die Ausbeute war 13,6 g (45% der Theorie auf die eingesetzte 2-Carboxy-6-methoxy-capronsäure berechnet). Zur Analyse wurde nochmals im Hochvakuum fraktioniert.

C <sub>7</sub> H <sub>13</sub> O <sub>3</sub> Br	Ber. C 37,35	H 5,82	OCH <sub>3</sub> 13,79	Br 35,52%
(225,10)	Gef. „ 37,01	„ 5,77	„ 13,26	„ 35,99%

2-Brom-6-methoxy-capronsäure-äthylester (VII).

12,8 g 2-Brom-6-methoxy-capronsäure wurden mit 100 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol und 0,6 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure 5 Stunden zum Sieden erhitzt. Den Alkohol haben wir über einer Widmer-Kolonne abdestilliert, den Rückstand in Äther aufgenommen und wie üblich weiter aufgearbeitet. Der Siedepunkt des 2-Brom-6-methoxy-capronsäure-äthylesters liegt bei 126—130°/9 mm. Ausbeute 12,0 g (83,4% der Theorie).

Bei grösseren Ansätzen ist es vorteilhafter, die 2-Brom-6-methoxy-capronsäure nicht erst zu isolieren, sondern gleich in den Ester überzuführen. 76 g rohe 4-Methoxy-butyl-malonsäure wurden in einem Ansatz durch Erwärmen auf 125° (Ölbad) im Vakuum de-

carboxyliert. Man veresterte die decarboxylierte Verbindung durch 4-stündiges Kochen mit 300 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol und 2,0 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure. Nach dem Zufügen von 3,0 g gepulverter, wasserfreier Soda wurde der Alkohol entfernt. Das schliesslich erhaltene Öl hat man bei 10 mm destilliert. Die bis 145° erhaltene Fraktion lieferte nach nochmaliger Destillation 48,3 g 2-Brom-6-methoxy-capronsäure-ester vom Sdp. 128—132°/10 mm (68% der berechneten Ausbeute).

C <sub>5</sub> H <sub>17</sub> O <sub>3</sub> Br	Ber. C 42,70	H 6,77	Br 31,57%
(253,15)	Gef. „ 42,56	„ 6,55	„ 30,76%

Der aus roher 2-Brom-6-methoxy-capronsäure mit ätherischer Diazomethanolösung erhaltene Methylester besass den Sdp. 120—124°/10 mm.

C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> O <sub>3</sub> Br (239,16)	Ber. OCH <sub>3</sub> 25,95	Gef. OCH <sub>3</sub> 25,25%
---	-----------------------------	------------------------------

Sulfid- $\alpha$ -[6-methoxy-capronsäure-äthylester]- $\beta$ -propionsäure-äthylester (VIII).

Unter Ausschluss von Feuchtigkeit und Durchleiten eines reinen Stickstoffstromes liess man zu einer eiskalten Lösung von 1,08 g Natrium in 18 cm<sup>3</sup> absoluten Alkohol 7,5 g  $\beta$ -Mercapto-propionsäure-äthylester in 5 cm<sup>3</sup> absoluten Alkohol zutropfen. Bei Kühlung auf -20° und häufigem Umschütteln fügte man nun tropfenweise 11,8 g 2-Brom-6-methoxy-capronsäure-äthylester in 10 cm<sup>3</sup> absoluten Alkohol zu und brachte nach 4- bis 5-stündigem Stehen in der Kältemischung die Reaktion durch kurzes Sieden zu Ende. Alle weiteren Operationen wurden möglichst unter Kohlendioxyd-Atmosphäre vorgenommen. Im Vakuum entfernte man den Alkohol, nahm den Rückstand in wenig Wasser und reinem Äther auf, wusch diesen mit einer gesättigten Bicarbonatlösung und wenig Wasser und entfernte nach dem Trocknen über Natriumsulfat den Äther durch Abdestillieren. Unmittelbar vor der Destillation wurde durch das so erhaltene Öl noch einige Zeit reiner Schwefelwasserstoff durchgeleitet und dann bei 9 mm bis 100° der überschüssige  $\beta$ -Mercapto-propionsäure-ester entfernt. Den Rückstand destillierte man bei 0,02—0,03 mm. Geringer Vorlauf (1,2 g) bis 142°. Der Sulfid- $\alpha$ -[6-methoxy-capronsäure-ester]- $\beta$ -propionsäure-ester besass den Sdp. 0,02 mm 145—148°. Nachlauf war nur wenig vorhanden. Die Ausbeute betrug 12,1 g (84,7% der Theorie). Zur Analyse wurde die Verbindung nochmals im Hochvakuum fraktioniert.

C <sub>14</sub> H <sub>26</sub> O <sub>5</sub> S	Ber. C 54,87	H 8,55	S 10,46	AgJ 229,9%
(306,41)	Gef. „ 54,70; 54,51	„ 8,22; 8,51	„ 9,66	„ 226,7%

2-[ $\omega$ -Methoxy-butyl]-thiophan-3-on-carbonsäure-(4)-äthylester (IX).

Zu amorphem Natriumäthylat, aus 1,20 g Natrium und 3,05 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol in 30 cm<sup>3</sup> trockenem Toluol bereitet, liess man unter Rühren, Feuchtigkeitsausschluss und Durchleiten eines Stickstoffstromes 7,88 g des oben beschriebenen Sulfidesters langsam zutropfen. Das Reaktionsgemisch wurde 6 Stunden bei 45—50°, dann noch eine Stunde bei 15° gehalten, wobei sich das Natriumsalz des Keto-esters teilweise krystallin abschied. Nun goss man auf eine Mischung von Eis und 4,5 cm<sup>3</sup> Eisessig, schüttelte mit viel Äther aus, wusch den Ätherextrakt mit Natriumbicarbonatlösung und Wasser und destillierte nach dem Trocknen im Vakuum ab. Der ölige Rückstand wurde bei 0,01 mm destilliert. Vor- und Nachlauf waren nur sehr wenig vorhanden. Der gesuchte 2-[4'-Methoxy-butyl]-thiophan-3-on-carbonsäure-(4)-äthylester ging unter 0,01 mm Druck bei 115° (Luftbad) in einer Ausbeute von 5,49 g über. Im Durchschnitt mehrerer Versuche lag die Ausbeute bei 80% der berechneten.

Eine wässerig-alkoholische Lösung dieser Verbindung gibt mit einer Eisen(III)-chloridlösung eine starke rotviolette Färbung.

C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub> S	Ber. C 55,36	H 7,75	S 12,30	AgJ 180,4%
(260,34)	Gef. „ 55,81	„ 7,95	„ 11,70	„ 179,4%

2-[4'-Methoxy-butyl]-thiophanon-3-oxim-carbonsäure-(4)-äthylester  
(XVI).

2,0 g des vorbeschriebenen Keto-esters werden mit einer gesättigten wässrigen Lösung von 1,0 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 1,4 g Kaliumacetat versetzt und bis zur vollständigen Klärung Alkohol zugefügt. Nach dreistündigem Erwärmen auf dem Wasserbad entfernte man den Alkohol im Vakuum, nahm in Äther auf und wusch diesen gründlich mit Wasser. Das nach dem Abdestillieren des Äthers verbleibende Öl (1,9 g), das schon recht reines Oxim darstellte, wurde im Hochvakuum destilliert, wobei die Verbindung bei 145—155° (Luftbad) und 0,02 mm überging. Ausbeute 1,7 g (80% der Theorie). Die Substanz lässt sich nur in kleinen Ansätzen unzersetzt destillieren.

$C_{12}H_{21}O_4NS$	Ber. C 52,34	H 7,69	N 5,09%
(275,36)	Gef. „ 52,34	„ 7,69	„ 4,93%

2-[4'-Methoxy-butyl]-thiophanon-3-phenylhydrazon-carbonsäure-(4)-äthylester (XVII).

4,0 g des Keto-esters (IX) wurden mit 1,663 g frisch destilliertem Phenylhydrazin 3 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Man nahm in Äther auf, trocknete über Natriumsulfat, filtrierte und dampfte ein. Das so erhaltene gelbe Öl liess sich nicht zur Krystallisation bringen. Ausbeute fast quantitativ. Zur Analyse wurde die Verbindung aus Äther-Petroläther umgefällt und im Hochvakuum bei 60—70° getrocknet.

$C_{18}H_{26}O_3N_2S$	Ber. C 61,68	H 7,47	N 7,99%
(350,47)	Gef. „ 61,37	„ 7,60	„ 7,85%

Reduktion des 2-[4'-Methoxy-butyl]-thiophan-3-on-oxim-carbonsäure-(4)-äthylesters.

10,6 g der oben genannten Verbindung wurden mit 14 g Aluminiumamalgam in 250 cm<sup>3</sup> feuchtem Äther bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Zersetzung des Amalgams vorsichtig gerührt. Vom Aluminiumhydroxyd wird abgesaugt und dieses im Extraktor mit Äther und 2% Äthanol ausgezogen. Die ätherischen Lösungen werden vereinigt und erschöpfend mit 10-proz. kalter Salzsäure ausgeschüttelt. Den wässrigen Auszug hat man mit festem Natriumbicarbonat und fester Soda übersättigt und die Base in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen und Filtrieren wird der ölige 2-[4'-Methoxy-butyl]-thiophan-3-amino-carbonsäure-(4)-äthylester im Hochvakuum bei 40—50° getrocknet. Ausbeute 0,7 g. Etwa 9 g unverändertes Ausgangsmaterial liess sich aus der ursprünglichen Ätherlösung zurückgewinnen.

$C_{12}H_{23}O_3NS$ (261,38)	Ber. N 5,48	Gef. N 5,62%
------------------------------	-------------	--------------

2-[4'-Methoxy-butyl]-thiophan-3-on (X).

Man erhält diese Verbindung am besten durch eine saure Ketonspaltung. 20,0 g des Keto-esters IX werden unter Stickstoff mit 40 cm<sup>3</sup> Wasser, 40 cm<sup>3</sup> Eisessig und 8 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure 3 Stunden gekocht. Nach Zusatz der zur Neutralisation der Schwefelsäure berechneten Menge Soda wird die Essigsäure im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Kochsalz gesättigt und mit reinem Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung hat man mit gesättigter Bicarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und langsam abdestilliert. Das gebildete 2-[4'-Methoxy-butyl]-thiophan-3-on wurde bei 0,05 mm fraktioniert und besass den Sdp. 0,05 mm 102—103°. Ausbeute 11,8 g. Ausbeute im Durchschnitt mehrerer Versuche 77% der Theorie.

$C_9H_{16}O_2S$	Ber. C 57,41	H 8,57	OCH <sub>3</sub> 16,50%
(188,28)	Gef. „ 57,84	„ 8,61	„ 16,89%

2-[4'-Methoxy-butyl]-thiophan-(3,4)-dion-dioxim (XXIII).

Diese Verbindung erhielten wir durch Einwirkung von Hydroxylamin-acetat auf rohes 2-[4'-Methoxy-butyl]-4-oxy-thiophan-3-on. 7,0 g 2-[4'-Methoxy-butyl]-thiophan-3-on

wurden in 20 cm<sup>3</sup> Methanol und 13 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst und nach dem Zufügen von 3,7 g gefälltem Calciumcarbonat bei 2—4° unter Rühren in diese Reaktionsmischung 2,1 cm<sup>3</sup> Brom mittelst Kohlendioxyd gasförmig eingeleitet. Nachdem alles Brom verbraucht worden war, fügte man noch 2 g Calciumcarbonat und 5 cm<sup>3</sup> Methanol zu und liess 24 Stunden bei 18° stehen. Hierauf entfernte man im Vakuum bei 40° das Methanol, löste überschüssiges Calciumcarbonat mit verdünnter Salzsäure, ätherte aus, behandelte die ätherische Lösung mit wenig Natriumbicarbonatlösung und Wasser und brachte sie nach dem Stehen über Natriumsulfat im Vakuum zur Trockene. Es wurden 7,0 g eines gelben Öles erhalten, das eine ammoniakalische Silbernitratlösung stark reduzierte. Versuche, das 2-[4'-Methoxy-butyl]-4-oxythiophan-3-on (Formel XXII) durch Umlösen oder Hochvakuumdestillation in reiner Form zu gewinnen, scheiterten.

Zur Überführung in das Dioxim wurden 6,6 g dieses Öles in 40 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst und mit 9,0 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 12,5 g Kaliumacetat in 40 cm<sup>3</sup> Wasser 5 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Hierauf wurde der Alkohol zum geringen Teil abdestilliert (es darf sich auch in der Kälte gerade noch kein Öl ausscheiden) und bei 18° krystallisieren gelassen. Die erhaltenen Krystalle wurden zuerst mit 50-proz. Alkohol und dann mit Wasser gewaschen. Ausbeute 2,2 g Dioxim vom Smp. 178°. Aus der Mutterlauge können weitere geringe Anteile des Produktes gewonnen werden. Zur Reinigung haben wir die Substanz aus Methanol und wenig Wasser und aus Äther umgelöst. Smp. 189°. Durchschnittliche Ausbeute, auf das Keton berechnet, 25—27%.

C <sub>9</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> S	Ber. C 46,53	H 6,99	N 12,06	S 13,80%
(232,30)	Gef. „ 46,17	„ 6,94	„ 11,98	„ 14,00%

Als man 0,02 g Dioxim in 3 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge eintrug, erfolgte in kurzer Zeit Lösung. Nach etwa 5 Minuten wurde mit Salzsäure stark angesäuert und bei 18° längere Zeit stehen gelassen. Das ausgeschiedene Produkt stellte, wie Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt zeigten, in quantitativer Ausbeute unverändertes Ausgangsmaterial dar.

Das entsprechende Phenylsazon des 2-[4'-Methoxy-butyl]-thiophan-(3,4)-dions erhielt man durch Erwärmen von 0,30 g rohem Oxyketon XXII mit 4 cm<sup>3</sup> Alkohol, 1 cm<sup>3</sup> frisch destilliertem Phenylhydrazin, 0,8 cm<sup>3</sup> Eisessig und nach dem Zufügen von Wasser bis zur eben beginnenden Trübung. Nach dem Erkalten wurde mit einigen Tropfen Wasser versetzt, das Wasser vom Öl abgossen, dieses einige Male mit kaltem Wasser verrieben und aus Methanol und wenig Wasser oder aus Äther-Petroläther umkrystallisiert. Ausbeute 0,17 g. Zur Reinigung wird mehrmals aus Methanol umgelöst. Smp. 141° (Zers.).

C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> ON <sub>4</sub> S	Ber. C 65,94	H 6,85	N 14,65	S 8,38%
(382,51)	Gef. „ 65,54; 65,58	„ 6,91; 7,05	„ 14,70	„ 8,54%

#### Reduktionsversuche am 2-[4'-Methoxy-butyl]-thiophan-(3,4)-dion-dioxim (XXIII).

Als Reduktionsmittel haben wir Natriumamalgam, Aluminiumamalgam, Natrium in siedendem Alkohol und Raney-Nickel angewandt. Reduktion mit Natriumamalgam: Wir haben besonders mit diesem Reduktionsmittel zahlreiche Versuche angestellt, wobei die Reaktionsbedingungen (Temperatur, Gehalt des verwendeten Amalgams, Art des Säurezusatzes) vielfach variiert worden sind. In keinem Fall gelang es aber, das erwartete Diamin unter den Reaktionsprodukten aufzufinden, sondern es konnten bei dieser komplex verlaufenden Reaktion im wesentlichen nur Produkte gefasst werden, die in der Molekel nur noch ein N-Atom enthielten. Im folgenden beschreiben wir jene Versuche ausführlicher, die zur Auffindung des krystallisierten Amino-alkohols, des 2-[4'-Methoxy-butyl]-3(oder 4)-oxy-4(oder 3)-amino-thiophans (XXVIII oder XXIX) führten.

0,60 g Dioxim wurden in 20 cm<sup>3</sup> Alkohol und 9 cm<sup>3</sup> Eisessig in kleinen Portionen mit 100 g frisch bereitetem 3-proz. Natriumamalgam unter kräftigem Rühren versetzt. Durch die freiwerdende Reaktionswärme stieg dabei die Temperatur auf ca. 50°. Nach der Zugabe der Hälfte des Amalgams setzte man 3 cm<sup>3</sup> Eisessig und 2—3 cm<sup>3</sup> Wasser hinzu. Nach ungefähr 2 Stunden war alles Amalgam verbraucht. Nach dem Erkalten fügte man bis zur Lösung des ausgefallenen Natriumacetates Wasser zu, filtrierte und entfernte den

Alkohol im Vakuum. Nun wurde der Rückstand in möglichst wenig Wasser aufgenommen, die Lösung kalt filtriert und mit Salzsäure kongosauer gemacht. Nach dem Äthern brachte man sie mit verdünnter Natronlauge auf  $p_H = 6,5-6,8$  und zog abermals mit Äther aus. Nach dem Trocknen dieses Ätherauszuges und Zerlegung des öligen Rückstandes mit absolutem Petroläther in 2 Fraktionen wurden die folgenden Analysenwerte erhalten:

Fr. I (Petroläther schwer löslich) Gef. N 5,30%

Fr. II (Petroläther leicht löslich) Gef. N 6,28%

Die ursprüngliche wässrige Lösung schüttelte man von Hand zweimal mit wenig Äther aus, übersättigte sie hierauf mit Kalilauge und extrahierte sie unter reinem Stickstoff mit wenig Äther im Extraktor erschöpfend. Nach etwa 10 Stunden wurde der Ätherextrakt etwas eingeeengt und mit wenig Petroläther versetzt. Die ausgeschiedenen farblosen Krystalle löste man aus wenig absolutem Äther um. Die Base zieht Kohlendioxyd an und zerfließt beim Stehen an der Luft. Smp. 107—108°. Ausbeute ca. 20—30 mg.

$C_9H_{10}O_2NS$  Ber. C 52,65 H 9,33 N 6,82 S 15,62  $OCH_3$  15,11%  
(205,31) Gef. „ 52,72 „ 9,06 „ 6,92 „ 16,05 „ 14,99%

Die eingedampften, öligen Mutterlaugen wiesen einen N-Gehalt von 6,3% auf.

Ein Reduktionsversuch, der mit völlig wasserfreien Lösungsmitteln und unter sorgfältigem Wasserausschluss und nur sehr geringem stationärem Essigsäureüberschuss bei 54—58° mit 2-proz. Natriumamalgam durchgeführt worden war, lieferte nur uneinheitliche, ölige Produkte mit einem N-Gehalt von 6,8—9,9%, deren Trennung in einheitliche Stoffe aber nicht gelang. Auch in diesem Falle muss daher bei der Reduktion wieder ein N-Atom abgespalten worden sein, denn für das Diamin berechnet sich ein N-Gehalt von 13,7%.

Reduktion mit Natrium in siedendem Alkohol: Erhalten wurde in geringer Ausbeute ein Öl mit einem Stickstoffgehalt von 8,6%.

Reduktionsversuch mit Raney-Nickel: 0,50 g Dioxim, in 35 cm<sup>3</sup> reinem absolutem Alkohol gelöst, wurden unter 24 Atm. Wasserstoff und bei 70° mit 2 g Raney-Nickel 4 Stunden geschüttelt. Es liess sich nur das Ausgangsmaterial vom Smp. 187—188° zurückgewinnen.

Reduktion mit Aluminiumamalgam: 0,904 g Dioxim (Smp. 188°) wurden in 20 cm<sup>3</sup> absolutem Äther und 10 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol gelöst und dazu 1,1 g frisch bereitetes Aluminiumamalgam gegeben. Unter vorsichtigem Rühren liess man während 9 Stunden 5,5 cm<sup>3</sup> Wasser zutropfen, wobei starker Ammoniak-Geruch auftrat. Nach dem Stehen über Nacht wurde vom Aluminiumhydroxyd abgesaugt und dieses unter Abschluss von Kohlendioxyd der Luft dreimal mit reinem Äther, der 2% Methanol enthielt, ausgekocht. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels hinterblieben 0,63 g öliger Rückstand. Diesen löste man in 30 cm<sup>3</sup> absolutem Äther und fällte durch Einleiten von trockenem Salzsäuregas das Hydrochlorid aus. Durch Verreiben mit Äther wurde dieses gereinigt (0,58 g mit 8,2% N). Das Hydrochlorid löste man in 2 cm<sup>3</sup> Wasser, entfernte geringe Mengen unlöslicher Produkte durch Ausschütteln mit Äther und alkalisierte mit 2-n. Natronlauge, wobei sich ein grosser Teil der Base ölig ausschied, die abfiltriert wurde. Bei 3° haben wir Portionen von 0,8 cm<sup>3</sup> Benzoylchlorid unter Schütteln zugefügt und die Lösung durch Zutropfen von 2-n. Natronlauge immer alkalisch gehalten. Das abgeschiedene und abgetrennte Öl nahm man in reinem Chloroform auf und schüttelte einige Male mit 4-proz. Lauge durch. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels haben wir den Rückstand zweimal aus Methanol-Äther umgelöst. Ausbeute etwa 5 mg, Smp. 157°, Sintern ab 151°. Die Analyse stimmte ungefähr auf das 2-[4'-Methoxy-butyl]-3(oder 4)-amino-thiophan.

$C_{16}H_{23}O_2NS$  Ber. C 65,49 H 7,90 N 4,78%  
(293,42) Gef. „ 64,83 „ 7,63 „ 5,93%

Reduktionsversuch am 2-[4'-Methoxy-butyl]-thiophan-(3,4)-dion-phenylosazon.

0,86 g des vorgenannten Osazons vom Smp. 138° wurden in 30 cm<sup>3</sup> Alkohol bei 50° nach dem Zusatz von 15 cm<sup>3</sup> Eisessig unter Röhren mit 150 g 3-proz. Natriumamalgam in kleinen Portionen versetzt. Nach beendeter Reaktion löste man ausgeschiedenes Natriumacetat durch Zugabe von Wasser, filtrierte, engte im Vakuum weitgehend ein und filtrierte nochmals. Bis zur kongosauren Reaktion setzte man verdünnte Schwefelsäure zu, engte auf ca. 10 cm<sup>3</sup> ein und entfernte das Natriumsulfat durch Versetzen mit der vierfachen Menge warmen, absoluten Alkohols. Den Niederschlag kochte man noch einige Male mit 90-proz. Alkohol aus und engte die vereinigten Filtrate unter Wasserzusatzen im Vakuum weitgehend ein. Durch Zusatz von Bariumhydroxyd (Kongopapier: rot, Methylorange: gerade rot) entfernte man die Schwefelsäure und kochte den Bariumsulfat-Niederschlag mit heissem Wasser aus. Die vereinigten wässerigen Auszüge wurden im Vakuum bis fast zur Trockene eingedampft und in der Kälte mit einigen Tropfen einer konz. Kalilauge und fester Soda versetzt und mehrere Male mit Chloroform ausgezogen; dabei konnte Ammoniakgeruch wahrgenommen werden. Nach der üblichen Aufarbeitung hinterblieben 0,1 g Öl mit 7,2% N.

Sulfid- $\alpha$ -[6-methoxy-capronsäure-methylester]- $\beta$ -[2-methoxy-propionsäure-methylester] (XIV).

Zu einer eiskalten Lösung von 0,57 g Natrium in 12 cm<sup>3</sup> absolutem Methanol liess man unter Stickstoff und unter Feuchtigkeitsausschluss 3,71 g  $\alpha$ -Methoxy- $\beta$ -mercapto-propionsäure-methylester zutropfen. Bei -20° fügte man nun 5,93 g 2-Brom-6-methoxy-capronsäure-methylester unter ständigem Umschütteln hinzu und verfuhr weiterhin in der gleichen Weise, wie auf S. 136 beschrieben ist. Das schliesslich erhaltene Öl wurde bei 0,005 mm in einem Kugelhörchen destilliert, wobei der gesuchte Sulfid- $\alpha$ -[6-methoxy-capronsäure-methylester]- $\beta$ -[2-methoxy-propionsäure-methylester] bei 140—145° (Luftbad) überging. Ausbeute 6,1 g, d. h. 80% der Theorie, auf den angewandten  $\alpha$ -Methoxy- $\beta$ -mercapto-propionsäure-ester bezogen. Zur Analyse wurde nochmals fraktioniert.

C <sub>13</sub> H <sub>24</sub> O <sub>6</sub> S	Ber. C 50,63	H 7,85	OCH <sub>3</sub> 40,26%
(308,38)	Gef. ,, 50,09	„ 8,32	„ 38,87%

Ringschlussversuch.

Diesen Versuch haben wir mit dem entsprechenden Äthylester ausgeführt. 7,0 g des Esters wurden mit aus 0,50 g Natrium erhaltenem amorphen Natriumäthylat in 30 cm<sup>3</sup> absolutem Toluol 6 Stunden bei 18° und dann noch 3 Stunden bei 40° behandelt. Die Aufarbeitung der Reaktionsmischung wurde in der gleichen Weise ausgeführt, wie dies früher beschrieben worden ist. Das erhaltene, bräunlich gefärbte Öl hat man unter 0,005—0,001 mm Druck sorgfältig fraktioniert.

Vorlauf bis 105° (Luftbad)	0,9 g
Hauptmenge 108—116° „	2,9 g

Es hinterblieb ein geringer Rückstand.

Das nach nochmaliger Destillation der Hauptmenge erhaltene farblose Öl war, wie die Analyse zeigte, noch sehr uneinheitlich und gab zudem mit einer Eisen(III)-chloridlösung eine starke rotviolette Färbung. Es wurde in üblicher Weise mit 10-proz. Schwefelsäure der Ketonspaltung unterworfen. Man erhielt schliesslich ein unter 0,001 mm Druck bei 70—75° (Luftbad) übergehendes Öl, das, wie die Analyse und überdies die vor der Ketonspaltung erhaltene positive Eisen(III)-chlorid-Reaktion zeigten, das bereits bekannte 2-[4'-Methoxy-butyl]-thiophan-3-on darstellte (Formel X). Durch dieses Ergebnis ist gezeigt, dass eine solche *Claisen*-Reaktion mit einem tertiären H-Atom nicht verwirklicht werden kann. In unserem Falle musste daher, bevor der Ringschluss

entreten konnte, erst die an der  $\alpha$ -Stellung zu der einen Carboxylgruppe stehende Methoxylgruppe abgespalten werden.

$C_9H_{16}O_2S$	Ber. C 57,41	H 8,57	OCH <sub>3</sub> 16,50	S 17,03%
(188,28)	Gef. ,, 57,06	,, 8,57	,, 15,04	,, 17,16%

Di-isonitroso-(2,4)-thiophan-3-on.

1,0 g Thiophan-3-on wurde mit 0,05 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure und 1 cm<sup>3</sup> Amylnitrit 15 Minuten bei 18° geschüttelt. Man liess noch 25 Minuten im Eisschrank stehen und schüttelte hierauf nach der Zugabe von wenig Wasser mit Äther aus. Beim Abdestillieren des über Natriumsulfat getrockneten Äthers trat bereits eine teilweise Zersetzung des Reaktionsproduktes auf.

Bei anderen Ansätzen konnte eine intensive Dunkelfärbung oft schon in wenigen Minuten nach der Zugabe des Nitrosier-Gemisches beobachtet werden.

Den schliesslich aus 3 Ansätzen mit je 1 g Thiophan-3-on erhaltenen Ätherrückstand kochte man nach dem Hinzufügen von wenig Norit dreimal mit Wasser aus, filtrierte und engte im Vakuum bei höchstens 50° ein. Die so erhaltenen, noch dunkel gefärbten Krystalle brachte man mit möglichst wenig Methanol in Lösung und kochte nach dem Verdünnen mit Äther abermals mit Norit auf. Der nach dem Verdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand liess sich aus Äther-Petroläther umlösen (0,3 g). Das Di-isonitroso-thiophan-3-on bildet gelbe Krystalle, die sich in verdünnter Lauge mit intensiv gelber Farbe lösen; sie zeigen, im Schmelzpunktsapparat erhitzt ab etwa 170° zunehmende Verfärbung und zersetzen sich bei 210°.

$C_4H_4O_3N_2S$	Ber. C 30,00	H 2,52	N 17,49%
(160,15)	Gef. ,, 30,41	,, 2,55	,, 17,09%

Einwirkung von p-Nitrobenzol-diazoniumchlorid auf den Thiophan-3-on-carbonsäure-äthylester.

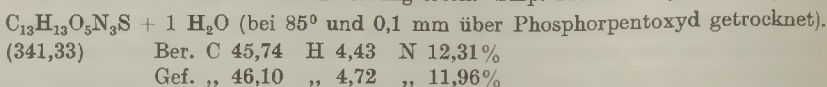
Zu einer Lösung von 5 g Thiophan-3-on-carbonsäure-ester in 20 cm<sup>3</sup> Äthanol fügte man 13 g gepulvertes Kaliumacetat und liess unter Kühlung mit Eiswasser allmählich 45 cm<sup>3</sup> einer wässrigen Lösung von p-Nitrobenzol-diazoniumchlorid, die ein Mol dieses Salzes enthielt, zutropfen. Nach 10 Minuten langem Rühren fällte man den Azofarbstoff durch Zugabe von Wasser als rotes Öl aus. Versuche, durch Krystallisation den Farbstoff in reiner Form zu gewinnen, verliefen negativ. Wir nahmen deshalb das Öl in Äther auf und schüttelten diesen wiederholt mit 10-proz. Salzsäure und hierauf mit reichlich Wasser durch. Danach wurde solange mit einer konzentrierten Natriumbicarbonatlösung ausgeschüttelt, bis eine Probe nach dem Ansäuern nur noch eine schwache Trübung zeigte. Der schliesslich nach dem Ansäuern der vereinigten Bicarbonatauszüge in krystallisierter Form erhaltene Azofarbstoff A (1,50 g) konnte durch mehrmaliges Umlösen aus Alkohol gereinigt werden. Das Produkt ist aber, wie der unscharf bei 145—150° liegende Schmelzpunkt zeigt, ebenso wie das Ausgangsmaterial ein Gemisch der beiden möglichen Isomeren (vgl. dazu auch S. 131).

$C_{13}H_{13}O_5N_3S + 1 H_2O$ (bei 80° und 0,02 mm über Phosphorpenoxyd getrocknet).	
(341,33)	Ber. C 45,74 H 4,43 N 12,31 S 9,39 OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> 13,20%
	Gef. ,, 45,92 ,, 4,36 ,, 12,35 ,, 8,85 ,, 14,21%

Die ursprüngliche ätherische Lösung wurde mit Wasser gründlich gewaschen, getrocknet und im Vakuum abdestilliert. Es blieb ein rotgefärbtes Öl zurück, das wir zur Abtrennung von Zersetzungsprodukten dreimal mit kaltem Äther verrieben. Die klar filtrierten Ätherauszüge wurden im Vakuum eingedampft und der Rückstand, der mit verdünnter Lauge eine starke Rotfärbung zeigte, bei 30° im Hochvakuum getrocknet. Dieses Öl, sowie aus ätherischer Lösung durch fraktionierte Fällung mit Petroläther erhaltene Produkte zeigten aber keine stimmenden Analysenwerte (Gef. C 49,6; H 4,7%).

Zur weiteren Reinigung haben wir schliesslich den Farbstoff in reichlich Äther aufgenommen, und nach erneuter Abtrennung von unlöslichen Harzen das Lösungsmittel bei

Raumtemperatur verdunsten lassen. Die in geringer Menge erhaltenen Krystalle (Azofarbstoff B) wurden auf einem Filter gesammelt und durch Waschen mit kaltem Äther von dem anhaftenden Öl möglichst weitgehend befreit (Ausbeute ca. 0,5 g). Der Azofarbstoff B krystallisierte nach zweimaligem Auskochen mit Benzol und nach öfterem Umlösen aus Alkohol in gelben Krystallen, die sich — im Gegensatz zum Azofarbstoff A — nicht in verdünnter Natriumbicarbonatlösung lösen. Smp. 168—169° (Zersetzung).



Die Reduktionsversuche, die wir mit diesen Azofarbstoffen ausführten, lieferten, mit Ausnahme von p-Phenylendiamin, nur uneinheitliche, nicht näher bestimmbare Produkte.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

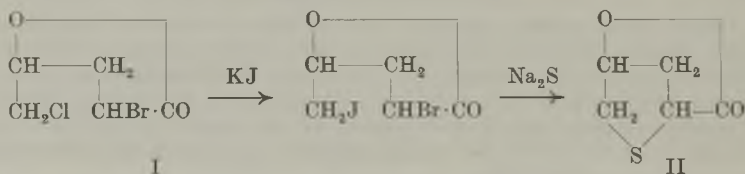
## 16. Über Thiophanverbindungen IV

von P. Karrer und F. Kehrer.

(21. XII. 43.)

In dem Bestreben, die Chemie des Thiophans, die durch die Zugehörigkeit des  $\beta$ -Biotins zu dieser Verbindungsklasse erhöhtes Interesse gewonnen hat, weiter auszubauen<sup>1)</sup>, sind die nachfolgend beschriebenen synthetischen Versuche ausgeführt worden.

Aus  $\delta$ -Chlor- $\alpha$ -brom- $\gamma$ -valerolacton<sup>2)</sup> (Formel I) erhielten wir nach dem Ersatz des Chlors durch Jod und Einwirkung von Natriumsulfid das 4-Oxy-thiophan-carbonsäure-(2)- $\gamma$ -lacton (Formel II) als gut krystallisierte Verbindung.



Die Ausbeute war aber so schlecht, dass sich eine Weiterverfolgung dieses Weges nicht empfahl.

Hierauf stellten wir aus  $\alpha$ -Bromglutarsäure-diäthylester<sup>3)</sup> (Formel III) und  $\beta$ -Mercapto-propionsäure-äthylester (Formel IV)  $\alpha$ -Glutarsäure-diäthylester- $\beta$ -propionsäure-äthylester-sulfid (Formel V) her und cyclisierten dieses unter der Wirkung von Natriumäthylat

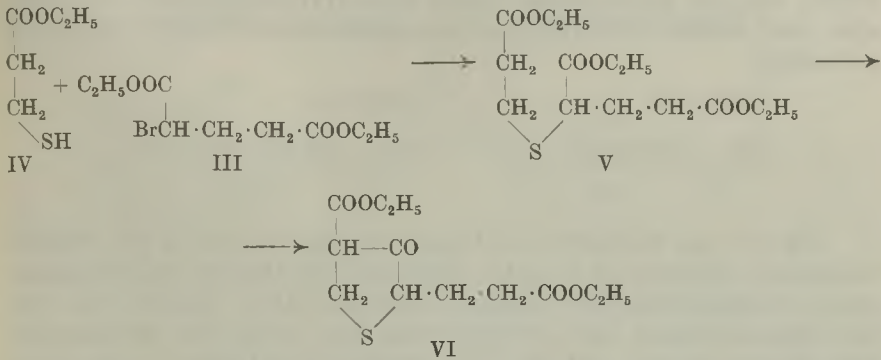
<sup>1)</sup> Frühere Abhandlungen über Thiophanderivate vgl. P. Karrer und H. Schmid, Helv. 27, 116, 124, 127 (1944).

<sup>2)</sup> Siehe Leuchs, B. 44, 1509 (1911); 38, 1939 (1905). — W. Traube und E. Lehmann, B. 34, 1980 (1901).

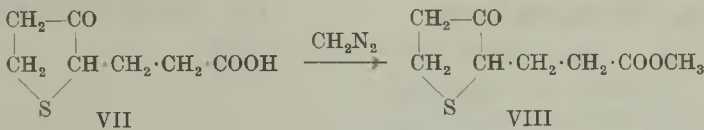
<sup>3)</sup> Ingold, Soc. 119, 316 (1921).



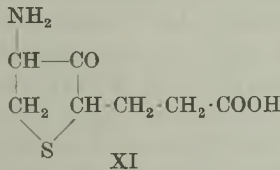
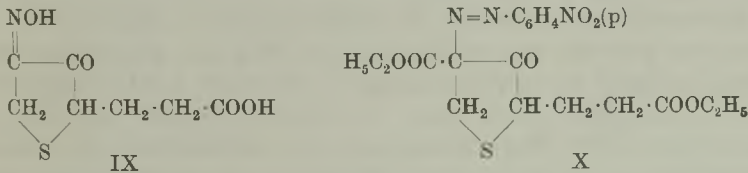
zum 2-[ $\beta$ -Propionsäure-äthylester]-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-äthylester (Formel VI).



Beim Erhitzen mit verdünnter Schwefelsäure wurde der Ester VI verseift und zerfiel in Kohlendioxyd und 2-[ $\beta$ -Propionsäure]-thiophanon-3 (Formel VII). Mittels Diazomethan stellten wir aus der Säure das 2-[ $\beta$ -Propionsäure-methylester]-thiophanon-3 her (Formel VIII).

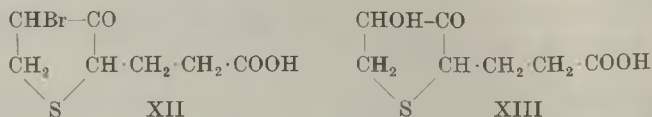


Verschiedene Versuche, aus dem 2-[ $\beta$ -Propionsäure]-thiophanon-3 (VII) eine Isonitrosoverbindung (IX) herzustellen, schlugen fehl. Dagegen kuppelt der Ester VI mit diazotiertem p-Nitranilin zu einem Azofarbstoff, der vermutlich die Struktur X haben wird. Aber die Reduktion zum Aminoketon XI konnten wir nicht verwirklichen.

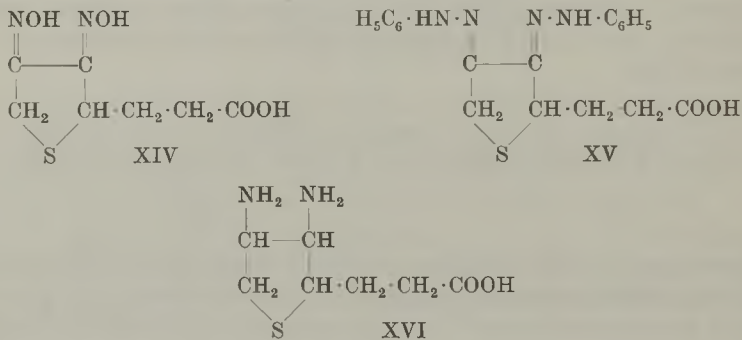


Durch vorsichtige Bromierung des 2-[ $\beta$ -Propionsäure]-thiophanons-3 (VII) bei Gegenwart von Calciumcarbonat entstand über

das unbeständige, nicht isolierte 2-[\beta-Propionsäure]-4-brom-thiophanon-3 (XII) das 2-[\beta-Propionsäure]-4-oxy-thiophanon-3 (Formel XIII), das gut krystallisiert, keine Eisen(III)-chloridreaktion zeigt, aber wie andere \alpha-Oxyketone ammoniakalische Silbernitratlösung reduziert.

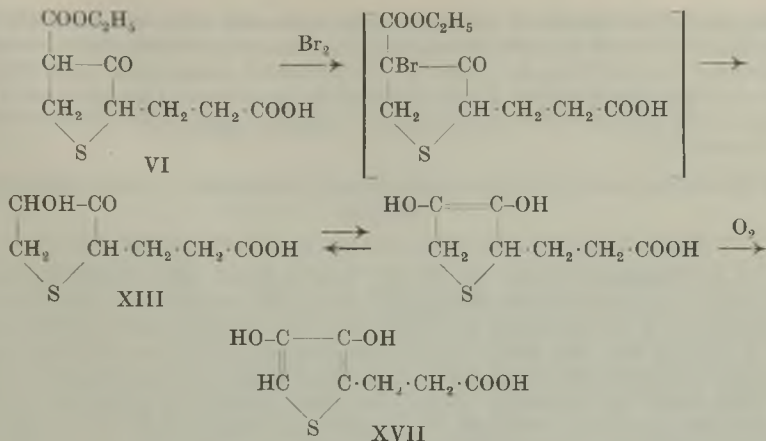


Als wir das Oxyketon XIII mit Hydroxylamin in der Wärme umsetzten, bildete sich in guter Ausbeute das Dioxim (2-[\beta-Propionsäure]-thiophandion-(3,4)-dioxim, Formel XIV). Ähnlich wie bei der Osazonbildung aus \alpha-Oxyketonen hat somit im vorliegenden Fall Hydroxylamin auf das 2-[\beta-Propionsäure]-thiophandion-(3,4) dehydrierend gewirkt. Mit Phenylhydrazin erhielt man das Phenyl-osazon (XV).



Mehrere Versuche, das Dioxim XIV zur Diaminosäure XVI zu reduzieren, blieben ohne Erfolg; stets wurde ein wesentlicher Teil des Stickstoffs während der Reduktionsprozesse abgespalten.

Bevor wir den hier beschriebenen Weg zur Herstellung des 2-[\beta-Propionsäure]-4-oxy-thiophanons-3 (Formel XIII) ausgearbeitet hatten, versuchten wir, diese Verbindung direkt aus dem 2-[\beta-Propionsäure-äthylester]-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-äthylester (Formel VI) durch Bromierung, Hydrolyse der Bromverbindung und nachfolgende Ketonspaltung des bromierten Ketosäure-esters herzustellen. Dabei wurde aber als Hauptprodukt das 2-[\beta-Propionsäure]-3,4-dioxy-thiophen (Formel XVII) erhalten, das sich aus dem als Zwischenprodukt gebildeten 2-[\beta-Propionsäure]-4-oxy-thiophanon-3 (XIII) unter der Wirkung des Luftsauerstoffs durch Oxydation gebildet hatte. Die grosse Tendenz zur Bildung des sehr beständigen Thiophenringes dürfte den ziemlich glatten Verlauf dieses Oxydationsvorganges begünstigen.



2-[β-Propionsäure]-3,4-dioxy-thiophen gibt mit Eisen(III)-chlorid eine tief blaugrüne Farbreaktion und reagiert nicht mit Hydroxylamin; es geht daraus hervor, dass es — wie zu erwarten war — nicht in der tautomeren Diketonform vorliegt oder reagieren kann, sondern, ähnlich wie Brenzcatechin, eine beständige o-Dioxyverbindung (Di-enol) ist.

### Experimenteller Teil.

#### 1. Darstellung von 4-Oxy-thiophan-carbonsäure-(2)-γ-lacton (II).

Das zum Umsatz benötigte δ-Chlor-α-brom-γ-valerolacton (I) wurde nach Arbeiten von Leuchs<sup>1)</sup>, W. Traube und E. Lehmann<sup>2)</sup> dargestellt. 5,0 g dieses Lactons wurden zwecks teilweisem Austausch des Chloratoms gegen Jod eine Stunde in alkoholischer Lösung mit 1,5 g Kaliumjodid unter Rückfluss zum Sieden erhitzt, dann 5,6 g Natriumsulfid (+ 9 H<sub>2</sub>O) in wenig Wasser zugesetzt und die Lösung weitere 2 ½ Stunden gekocht. Diese war schwach sauer geworden. Nun wurde der Alkohol abdestilliert, die wässrige Phase mit verdünnter Schwefelsäure kongosauer gemacht und ausgeäthert, der Ätherextrakt mit wenig Wasser gewaschen und getrocknet. Bei diesem Umsatz hatte sich eine grosse Menge harziger Nebenprodukte abgeschieden. Nach dem Verdampfen des Äthers wurde der ölige, braune Rückstand aus einer Kugelhöhre unter 0,02 mm Hg destilliert. Bei 100—115° Luftbadtemperatur ging die Hauptmenge, ein hellgelbes Öl, über, während ca. ein Drittel der zur Destillation eingesetzten Substanz verharzte. Das Destillat war in viel heissem Wasser löslich, die wässrige Lösung reagierte neutral. Beim Stehen über Nacht im Eisschrank krystallisierte das Öl teilweise. Die öligen Anteile wurden von den Krystallen abgossen, diese bei -20° mit 0,5 cm<sup>3</sup> gekühltem Methanol angerieben und abgenutscht und zweimal mit je 0,25 cm<sup>3</sup> Methanol nachgewaschen. Zurück blieben farblose Krystalle, die nach dem Umkrystallisieren aus Äthanol bei 60,5° schmolzen. Ausbeute: 0,15 g.

C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S	Ber. C 46,10	H 4,61	S 24,60%
	Gef. „ 46,19	„ 4,78	„ 23,90%

Durch Variation der Bedingungen wurde versucht, die Ausbeute zu steigern, doch ohne Erfolg. Wie aus Formel (I) ersichtlich ist, liegen hier die Bedingungen zum Ringschluss äusserst ungünstig; denn das an und für sich schon reaktionsfähigere Bromatom ist

<sup>1)</sup> B. 44, 1509 (1911); 38, 1939 (1905).

<sup>2)</sup> B. 34, 1980 (1901).

zudem durch die benachbarte Carboxylgruppe noch mehr aktiviert. Es wurde ferner versucht, das Chlor-brom-valerolacton durch Kochen mit Natriumjodid in das Dijod-valerolacton überzuführen und dieses mit Natriumsulfid umzusetzen. Auch diese Versuche verliefen unbefriedigend. Da das Material für die weiteren Untersuchungen in der Thiophanreihe auf diesem Weg nur mühsam zu beschaffen gewesen wäre, brachen wir hier die Versuche ab.

2. Darstellung von 2-[ $\beta$ -Propionsäure-äthylester]-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-äthylester.

Darstellung von  $\alpha$ -Bromglutarsäure-diäthylester (III)<sup>1)</sup>:

21 g Glutarsäure wurden mit 30 cm<sup>3</sup> Thionylchlorid durch Erwärmen auf dem Wasserbad in das Säurechlorid übergeführt. Dann liess man bei 60° unter Belichtung portionenweise 9 cm<sup>3</sup> trockenes Brom zutropfen und erwärmte nach der Bromzugabe noch 3 Stunden unter Belichtung. Das Reaktionsprodukt wurde unter Kühlung in überschüssigen absoluten Alkohol gegossen, nach mehrstündigem Stehen Wasser zugegeben und ausgeäthert, die ätherische Lösung mit konz. Sodalösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers wurde der Rückstand im Vakuum destilliert: 24,5 g farblose Flüssigkeit vom Sdp. <sub>11 mm</sub> 136—144° (58% d. Theorie).

C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> O <sub>4</sub> Br	Ber. C 40,45	H 5,62	Br 29,95%
	Gef. „ 39,95	„ 6,03	„ 30,37%

Darstellung des  $\beta$ -Mercapto-propionsäure-äthylesters (IV).

Die für die Herstellung dieser Verbindung notwendige  $\beta$ -Mercapto-propionsäure haben wir nach E. Bülmann<sup>2)</sup> durch Umsatz von  $\beta$ -Jodpropionsäure mit Kaliumxanthogenat über die  $\beta$ -Xanthogen-propionsäure und anschliessender Zersetzung mit Ammoniakwasser zur  $\beta$ -Mercapto-propionsäure dargestellt.

Sdp. <sub>15 mm</sub> 110—111,5°, Smp. 17°. Die Verbindung wird schon an der Luft leicht zum Disulfid oxydiert.

Unter Kohlendioxydgas wurden 17,7 g reine  $\beta$ -Mercapto-propionsäure mit 200 cm<sup>3</sup> absolutem Äthylalkohol und 1 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure 5 Stunden am Rückflusskühler gekocht. Nach dem Versetzen mit 2,5 g wasserfreiem, gepulvertem Natriumcarbonat destillierten wir in einem schwachen Kohlendioxyd-Strom den Alkohol mit Fraktionieraufsatz ab; nach Zugabe von wenig Wasser zum Destillationsrückstand wurde dieser mit Salzsäure schwach sauer gemacht und mit peroxydfreiem Äther gut ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung haben wir mit Natriumcarbonat-Lösung behandelt, über Natriumsulfat getrocknet und den Äther mit Fraktionieraufsatz abdestilliert. Der Rückstand wurde unter Einleiten von Kohlendioxyd bei 20 mm Hg destilliert. Vor- und Nachlauf waren sehr gering. Der  $\beta$ -Mercapto-propionsäure-äthylester siedete bei 77—78°. Ausbeute: 17,7 g.

C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub> S	Ber. C 44,70	H 7,50%
	Gef. „ 44,67	„ 7,70%

Darstellung von  $\alpha$ -Glutarsäure-diäthylester- $\beta$ -propionsäure-äthylester-sulfid (V).

Zu 1,0 g Natrium in 20 cm<sup>3</sup> absolutem Äthanol wurden bei 0° unter Einleiten von Stickstoff 6,6 g  $\beta$ -Mercapto-propionsäure-äthylester (IV) (1,1 Mol) zutropfen gelassen, dann unter Eis-Kochsalz-Kühlung 12,0 g des  $\alpha$ -Bromglutarsäure-esters (III), in wenig Alkohol gelöst, im Verlaufe einer halben Stunde unter häufigem Umschütteln zugegeben. Das Reaktionsprodukt blieb 2 Stunden in der Kältemischung stehen, dann eine halbe Stunde bei 15° (pH der Lösung  $\leq$  7), worauf man es eine halbe Stunde zum Sieden erhitzte. Der Alkohol wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand mit wenig Wasser versetzt und mit peroxydfreiem Äther ausgezogen, die ätherische Lösung mit Wasser, Natriumbicarbonat und nochmals mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

<sup>1)</sup> Ingold, Soc. 119, 316 (1921).

<sup>2)</sup> A. 339, 363 (1905).

Nach dem Verdampfen des Äthers destillierten wir den Rückstand im Vakuum: 8,2 g farbloses  $\alpha$ -Glutarsäure-diäthylester- $\beta$ -propionsäure-äthylester-sulfid vom Sdp. 0,02 mm 150—153° (57% der Theorie).

$C_{14}H_{24}O_6S$	Ber. C	52,30	H	7,55	S	9,98	$-OC_2H_5$	42,20%
	Gef. „	52,08	„	7,46	„	9,33	„	41,23%

Darstellung von 2-[ $\beta$ -Propionsäure-äthylester]-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-äthylester (VI).

Zu 6,4 g (2 Mol) amorphem Natriumäthylat (dargestellt durch sehr langsame Zugabe von 5,5 cm<sup>3</sup> absolutem Äthanol zu 2,2 g fein gepulvertem Natrium in 100 cm<sup>3</sup> trockenem Toluol und Stehenlassen des Reaktionsproduktes über Nacht) in 150 cm<sup>3</sup> trockenem Toluol wurden unter Rühren bei Zimmertemperatur 15,0 g der Thioätherverbindung (V) zutropfen gelassen. Dabei färbte sich das Reaktionsprodukt unter leichter Erwärmung sofort gelb und das Natriumäthylat ging allmählich in Lösung. Zur Vollendung der Reaktion wurde die Mischung noch 7 Stunden auf 55—60° erwärmt. Hierauf gossen wir das rötliche Reaktionsprodukt auf Eis, dem 5,0 cm<sup>3</sup> Eisessig zugesetzt waren, zogen mit peroxydfreiem Äther mehrmals aus, wuschen die ätherische Lösung mit Natriumcarbonat und Wasser und trockneten sie über Natriumsulfat. Nach dem Verdampfen des Äthers wurde der Rückstand zweimal destilliert. Dabei erhielten wir 7,5 g 2-[ $\beta$ -Propionsäure-äthylester]-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-äthylester, der unter 0,04 mm Hg bei 130 bis 133° überging. Er gibt mit Eisen(III)-chlorid eine intensive rot-violette Färbung. (Ausbeute: 60% der Theorie). Bei anderen Versuchen stieg die Ausbeute bis 67%.

$C_{12}H_{18}O_5S$	Ber. C	52,55	H	6,57	S	11,69	$-OC_2H_5$	31,55%
	Gef. „	52,86	„	6,59	„	12,11	„	30,48%

3. Darstellung von 2-[ $\beta$ -Propionsäure]-thiophanon-3 (VII) durch Ketonspaltung der Verbindung (VI).

3,0 g der Verbindung (VI) wurden mit 75 cm<sup>3</sup> 10 volumen-proz. Schwefelsäure 6 Stunden am Rückflusskühler gekocht. Dabei ging das Öl allmählich unter Kohlendioxidentwicklung in Lösung. Das Reaktionsprodukt wurde im Extraktionsapparat 4 Stunden mit Äther extrahiert und die Ätherlösung getrocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers destillierten wir den kristallinen Rückstand aus einer Kugelhöhre unter 0,03 mm Hg Druck: 1,7 g farbloses 2-[ $\beta$ -Propionsäure]-thiophanon-3, das bei einer Luftbadtemperatur von 132—135° überging und langsam kristallisierte. Smp. 51°. (Ausbeute: 90% der Theorie).

$C_7H_{10}O_3S$	Ber. C	48,27	H	5,75	S	18,42%
	Gef. „	48,54	„	5,85	„	18,08%

Ein Versuch, die Ketonspaltung alkalisch durchzuführen, zeigte viel schlechtere Ausbeuten, harzige Nebenprodukte traten dabei auf. Es scheint, dass die Thiophanonverbindung gegen Säuren bedeutend stabiler ist als gegen Alkalien.

Darstellung von 2-[ $\beta$ -Propionsäure-methylester]-thiophanon-3 (VIII).

Zu 0,5 g der Verbindung (VII) in 20 cm<sup>3</sup> Äther wurden unter Eiskühlung 0,2 g (1,5 Mol) Diazomethan in Äther gegeben; anfangs starke Stickstoff-Entwicklung. Nach 3,4-stündigem Stehen wurde das überschüssige Diazomethan abdestilliert, die ätherische Lösung mit Natriumcarbonat, dann mit wenig Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers blieben 0,6 g eines leicht gelblichen Öls zurück.

$C_8H_{12}O_3S$	Ber. C	51,08	H	6,38%
	Gef. „	51,24	„	6,65%

Wir haben versucht, aus dem 2-[ $\beta$ -Propionsäuremethylester]-thiophanon-3 durch Umsatz mit Methyljodid das Jodmethylat darzustellen. Es konnte indessen keine kristallisierte Verbindung gefasst werden; vermutlich bildete sich das Bctain.

4. Versuche zur Einführung einer Aminogruppe in 4-Stellung des 2-[ $\beta$ -Propionsäure]-thio-phanons (VII).

a) Versuche zur Darstellung von 2-[ $\beta$ -Propionsäure]-4-isonitroso-thio-phanon-3.

In 6 verschiedenen Versuchen wurde die Oximierung angesetzt, doch ohne jeglichen Erfolg. Als Beispiele seien hier 3 Versuche angeführt.

$\alpha$ ) Zu 0,5 g der Verbindung (VII), in 5 cm<sup>3</sup> absolutem Methanol gelöst, wurden 0,13 g Natrium (2 Val) in 5 cm<sup>3</sup> Methanol und 2 g Äthylnitrit (10 Mol) unter Eis-Kochsalz-Kühlung zugegeben. Die Lösung färbte sich allmählich braunrot; sie blieb bei Zimmertemperatur über Nacht stehen, wobei sich Krystalle abschieden, die jedoch keinen Stickstoff enthielten. Das Filtrat wurde im Vakuum eingengt, angesäuert und ausgeäthert. Der Ätherauszug enthielt ein braunrotes Öl, das statt der berechneten 6,9% Stickstoff nur 1,9% enthielt.

$\beta$ ) 0,5 g der Verbindung (VII), 2,0 cm<sup>3</sup> Äthylnitrit, 1 Tropfen konz. Salzsäure wurden in einem Bombenrohr eingeschlossen (inhomogen) und eine halbe Stunde auf 17°, darauf eine Stunde auf 50° unter häufigem Umschütteln erwärmt. Dann öffnete man das Rohr und gab 1 cm<sup>3</sup> Äther zu, so dass eine homogene Lösung entstand. Unter Verschluss wurde die Lösung noch weitere 1 ½ Stunden auf 50° erwärmt, das Äthylnitrit im Vakuum bei 30° Badtemperatur verdampft, Wasser zugegeben und ausgeäthert. Das im Äther enthaltene bräunliche Öl zeigte einen Gehalt von nur 1,8% Stickstoff (ber. 6,9% N).

$\gamma$ ) Zu 0,25 g amorphem Natriumalkoholat (2 Mol) in 25 cm<sup>3</sup> Toluol wurden bei Zimmertemperatur 0,5 g der Verbindung (VIII) unter Rühren zugegeben, dann unter Erwärmung auf 35° 1,0 cm<sup>3</sup> Isoamylnitrit (2,2 Mol) zutropfen gelassen und das Reaktionsprodukt noch während 4 Stunden auf dieser Temperatur gehalten. Die Lösung färbte sich dabei dunkelbraun. Dann goss man auf Eis, dem die berechnete Menge Essigsäure zugesetzt war und extrahierte mit Äther, zog die ätherische Lösung mit 5 Mol eiskalter 1-proz. Sodalösung aus, säuerte sofort mit der berechneten Menge 1-proz. Salzsäure an und extrahierte wieder mit Äther. Der Ätherextrakt enthielt ein dunkelbraunes Öl mit nur 2,83% N (ber. 6,4% N).

b) Darstellung des Azofarbstoffes (X).

5 g Nitranilin wurden in üblicher Weise diazotiert, die Diazoniumlösung in der Kälte filtriert und bei 0° unter Umrühren zu einer Aufschlammung von 16 g Kaliumacetat in 40 cm<sup>3</sup> einer alkoholischen Lösung von 5 g der Verbindung (VI) zugegeben. Die Lösung färbte sich sofort rotbraun und allmählich schied sich ein rotbraunes Öl ab. Nach ½-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur haben wir Wasser zugesetzt, vom Öl dekantiert, dieses dreimal mit Wasser gewaschen, in Äther aufgenommen, dann dreimal mit Salzsäure 1 : 3, mit Natriumbicarbonat und zum Schluss nochmals zweimal mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers blieben 7,9 g des öligen Azofarbstoffes zurück. Zur weiteren Reinigung wurde dieser in wenig Äther aufgenommen und mit Petroläther ausgefällt, der Äther abgegossen und der Farbstoff getrocknet.

C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> O <sub>7</sub> N <sub>3</sub> S	Ber. C 51,06	H 5,00	N 9,92	S 7,57	—OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	21,28%
	Gef. „ 51,38	„ 5,08	„ 9,66	„ 6,87	„	20,22%

Reduktionsversuche mit dem Azofarbstoff (X).

Alle Reduktionsversuche waren erfolglos und führten nicht zu dem gewünschten Amin. Wir haben mit Platin und Wasserstoff katalytisch, acetylierend mit Zink und Essigsäure in Essigsäure-anhydrid und mit Natriumdithionit zu reduzieren versucht.

5. Darstellung von 2-[ $\beta$ -Propionsäure]-4-oxy-thiophanon-3 (XIII).

Zu 2,8 g 2-[ $\beta$ -Propionsäure]-thiophanon-3 (VII) in 40 cm<sup>3</sup> Wasser und 1,0 g Calciumcarbonat (1,1 Äqu.) wurden bei 0° unter Turbinieren 0,9 cm<sup>3</sup> Brom (1,1 Mol) in Dampf- form durch einen Kohlendioxyd-Strom langsam eingeblasen. Dauer 2 Stunden. Die wässrige Lösung reagierte nach dem Umsatz sauer; das Calciumcarbonat war ganz in

Lösung gegangen. Zur Reaktionslösung wurde Kochsalz bis zur Sättigung gegeben und dann ausgeäthert. Aus der wässrigen Reaktionslösung schieden sich nach dem Stehen über Nacht gelbe Krystalle ab, die nach einmaligem Umkrystallisieren aus Wasser bei 129—130° unter leichter Bräunung schmolzen und das 2-[ $\beta$ -Propionsäure]-4-oxy-thiophanon-3 darstellen. Die Substanz gibt mit Eisen(III)-chlorid keine Färbung. Ausbeute: 30%.

$C_7H_{10}O_4S$	Ber. C	44,20	H	5,23	S	16,85%
	Gef. „	43,90	„	5,20	„	17,40%

a) Darstellung von 2-[ $\beta$ -Propionsäure]-thiophandion-(3,4)-dioxim (XIV).

Zu 0,20 g der vorgenannten Verbindung (XIII) in 6 cm<sup>3</sup> Wasser wurden 0,30 g Hydroxylamin-hydrochlorid (4 Mol) und 0,42 g Kaliumacetat gegeben und die Lösung 1½ Stunden auf dem Wasserbad erwärmt, wobei nach kurzer Zeit eine klare Lösung entstand, aus der sich nach 10 Minuten die weissen Krystalle des Dioxims schon in der Hitze abschieden. Nach dem Erkalten nutschte man ab und krystallisierte aus Wasser-Alkohol um. Zersetzungsprodukt des Dioxims: 185—189°.

$C_7H_{10}O_4N_2S$	Ber. C	38,53	H	4,62	N	12,84%
	Gef. „	38,34	„	4,83	„	12,40%

b) Darstellung des Phenylosazons (XV).

15 mg der Verbindung (XIII), 0,09 cm<sup>3</sup> Phenylhydrazin und 0,1 cm<sup>3</sup> Eisessig wurden zusammengegeben und soviel Alkohol zugefügt, bis alles gelöst war, dann die Flüssigkeit 45 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wurden die ausgeschiedenen gelben Krystalle des Phenylosazons abgentscht und aus Wasser-Alkohol umkrystallisiert. Zersetzungsprodukt: 112—115°.

$C_{19}H_{20}O_2N_4S$	Ber. C	61,94	H	5,46	N	15,21%
	Gef. „	61,70	„	5,72	„	15,31%

In einem Mikroansatz haben wir versucht, diese Verbindung katalytisch mit Platin und Wasserstoff zu reduzieren, doch ohne Erfolg.

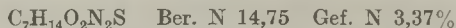
6. Reduktionsversuche mit dem 2-[ $\beta$ -Propionsäure]-thiophandion-(3,4)-dioxim (XIV).

Alle Versuche, das Dioxim (XIV) zum Diamin zu reduzieren, blieben erfolglos. Bei einem Mikrohydrierungsversuch wurde überhaupt kein Wasserstoff aufgenommen. Die übrigen Versuche haben wir bei verschiedenen Temperaturen mit Natriumamalgam durchgeführt. Als Beispiel sei eine solche Arbeitsvorschrift angeführt:

1,0 g Dioxim (XIV) wurde in 150 cm<sup>3</sup> Alkohol und 36 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und bei Zimmertemperatur im Verlaufe von 2½ Stunden mit 300 g 3-proz. Natriumamalgam unter kräftigem Turbinieren reduziert. Zur Erzielung einer guten Reduktionswirkung liess man das am Boden des Gefässes befindliche Quecksilber von Zeit zu Zeit abfließen. Gegen Ende der Reaktion gab man zur Lösung des ausgeschiedenen Natriumacetats mehrmals wenig Wasser zu. Nach Beendigung der Reaktion haben wir vom Quecksilber abgossen, Wasser zugegeben, die Lösung filtriert, mit 45 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure kongosauer gemacht und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der getrocknete, leicht gelbliche Rückstand wurde 6 Mal mit 20 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol ausgekocht, die vereinigten Alkoholauszüge wieder im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand war ein zähes, mit Krystallen durchsetztes gelbbraunliches Öl (0,7 g). Er wurde mit einer Lösung von 20 cm<sup>3</sup> Wasser und 1 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure ausgekocht, die Lösung nach dem Erkalten filtriert und mit 4,5 g Phosphorwolframsäure versetzt; dabei bildete sich sofort ein gelber Niederschlag. Nach dem Stehen über Nacht nutschte man ihn ab und wusch ihn mit Wasser.

Hierauf haben wir den Niederschlag in 30 cm<sup>3</sup> Wasser aufgeschlämmt und unter Zusatz einiger Tropfen Phenolphthalein mit Bariumhydroxyd-Lösung zerlegt; der Zusatz der Bariumhydroxyd-Lösung erfolgte tropfenweise, bis die Reaktion fast zur phenolphthalein-alkalischen geworden war. Die Zerlegung des Phosphorwolframates ist dann

zwar nicht ganz quantitativ, doch wird das verlustreiche Ausfällen von Bar. und evtl. von  $\text{SO}_4$  vermieden, ferner ist man sicher, im Filtrat keine anorganischen Beimengungen zu haben. Das Filtrat von der Phosphorwolframsäure-Fällung wurde im Vakuum bis zur Trockene eingengt. Rückstand: brauner Lack. Er wurde in wenig Wasser aufgenommen, ein kleiner wasserunlöslicher Teil abfiltriert, das Filtrat wieder eingedampft und der Rückstand mehrmals mit Alkohol ausgekocht. Die Alkoholauszüge enthielten nur Spuren eines Öls. Der braune Lack wurde in wenig Wasser gelöst und in der Siedehitze mit Alkohol bis zur beginnenden Trübung versetzt; nach dem Erkalten schied sich eine feste, noch etwas schmierige Substanz ab, die wir auf gleiche Weise nochmals reinigten. Ausbeute: 20 mg. Eine orientierende N-Bestimmung zeigte folgendes Resultat:



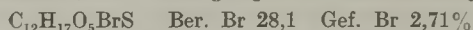
Die Mutterlauge wurde zur Trockene eingedampft und der Rückstand ebenfalls auf N-Gehalt untersucht. Gef. N 8,54%.

#### 7. Ein Übergang von der Thiophan- in die Thiophenreihe.

Bei einem Versuch, auf dem im folgenden beschriebenen Weg die Oxyketonverbindung (XIII) 2- $[\beta$ -Propionsäure]-4-oxy-thiophanon-3 darzustellen, konnte infolge der leichten Oxydierbarkeit dieser Verbindung im Wesentlichen nur ihr umgelagertes Oxydationsprodukt, ein Thiophenabkömmling, gefasst werden. Immerhin gelang es, aus unreinen Nebenfraktionen, jedoch ohne Isolierung des Oxyketons, dieses in der oben beschriebenen Art ins Dioxim überzuführen. Es erwies sich mit dem Dioxim (XIV) identisch. Damit wurde gezeigt, dass beim Umsatz das Oxyketon wirklich Zwischenstufe ist.

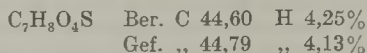
#### Darstellung von 2- $[\beta$ -Propionsäure]-3,4-dioxy-thiophen (XVII).

Zu einer Lösung von 3,14 g des Esters (VI) in 30 cm<sup>3</sup> Petroläther haben wir bei 0° tropfenweise eine Lösung von 0,63 g Brom in 30 cm<sup>3</sup> Petroläther zugegeben. Das Brom wurde unter starker Bromwasserstoffentwicklung fast augenblicklich verbraucht, gleichzeitig entstanden violette Nebenprodukte. Man liess eine halbe Stunde stehen, destillierte hierauf das Lösungsmittel im Vakuum ab, nahm den Rückstand in Äther auf, zog die ätherische Lösung dreimal mit Natriumbicarbonat-Lösung aus, wusch sie zweimal mit wenig Wasser und trocknete über Natriumsulfat. Nach dem Verdampfen des Äthers blieb ein rotbraunes Öl zurück, von dem 0,5 g abgetrennt und zur Analyse gegeben wurden.



Es scheint somit, dass der grösste Teil der Bromverbindung zur Oxyverbindung hydrolysiert worden war.

Den restlichen Anteil des Öls haben wir zwecks Durchführung der Ketonspaltung mit 75 cm<sup>3</sup> 10-volumenproz. Schwefelsäure 4 Stunden am Rückflusskühler zum Sieden erhitzt, hierauf die Lösung, aus der sich beim Erkalten feste Anteile ausgeschieden hatten, 2 Stunden im Extraktionsapparat mit Äther extrahiert. Die durch Verseifung entstandene Säure wurde durch mehrmaliges Ausschütteln mit Natriumbicarbonatlösung aus der ätherischen Lösung ausgezogen, der Natriumbicarbonatauszug mit verdünnter Salzsäure angesäuert, die Lösung wieder mit Äther extrahiert und der Ätherextrakt über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers blieben gelbbraune Kristalle zurück, die wir zweimal aus Wasser umkristallisierten. Die feinen Nadeln zeigten folgendes Analysenresultat:

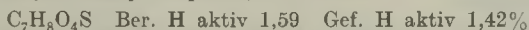


Zersetzungspunkt 194—197°. Ausbeute: 0,14 g analysenreine Substanz. Bei einem weiteren Versuch stieg die Ausbeute auf über 90%. Aus der Analyse und den übrigen Eigenschaften der Verbindung geht hervor, dass neben der Ketonspaltung zugleich noch eine Oxydation stattgefunden und sich das 2- $[\beta$ -Propionsäure]-3,4-dioxy-thiophen gebildet hatte. Die leichte Oxydierbarkeit des Oxyketons wird verständlich, wenn man sich die Ketogruppe in dieser Verbindung enolisiert denkt, dann entsteht eine Verbindung,



die an zwei durch eine Doppelbindung verbundenen C-Atomen je eine Oxy-Gruppe trägt. Analoge Struktur haben z. B. Ascorbinsäure und Brenzcatechin, beides Verbindungen, deren leichte Oxydierbarkeit bekannt ist.

Es ist von vorneherein zu erwarten, dass die Verbindung nicht in der Diketon-, sondern in der Dienolform vorliegt; denn man weiss, dass die Tendenz zur Ausbildung der sehr stabilen Thiophen-Struktur ausserordentlich gross ist. Diese Annahme wurde auch dadurch bestätigt, dass es unmöglich war, ein Dioxim darzustellen. Es liegt somit das 2-[ $\beta$ -Propionsäure]-3,4-dioxy-thiophen (XVII) vor.



Die Substanz gibt mit Eisen(III)-chlorid-Lösung eine blau-grüne Färbung.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

## 17. Zur Kenntnis des Abbaues der Aminosäuren im tierischen Organismus.

### I. *l*-Alanin

von S. Edlbacher und H. Grauer.

(22. XII. 43.)

*Neubauer* und Mitarbeiter<sup>1)</sup> haben vor 35 Jahren durch Fütterungsversuche am Hunde nachgewiesen, dass *d, l*-Phenyl-aminoessigsäure und *d, l*-*p*-Oxyphenyl-aminoessigsäure im Organismus teilweise in die entsprechenden  $\alpha$ -Ketosäuren übergehen und im Harn nachgewiesen werden können. Diese Umwandlung betraf jedoch nur die natürlichen Aminosäuren, während die unnatürlichen grösstenteils unversehrt wieder ausgeschieden wurden. In gewissen Fällen kam es ausserdem zu einer geringen Ausscheidung der entsprechenden Oxy-säuren. Kurz darauf teilte *Knoop*<sup>2)</sup> den ersten Nachweis der Synthese einer Aminosäure,  $\beta$ -Benzyl-alanin, durch den tierischen Organismus nach Verfütterung von  $\beta$ -Benzyl-brenztraubensäure mit. Sie war am Stickstoff acetyliert und gehörte ebenfalls den natürlichen Formen an. *Knoop* nahm auf Grund seiner und *Neubauer*'s Befunde an, dass der erste Abbau der Aminosäuren eine oxydative Desaminierung und reversibel sei. Gleichzeitig wiesen *Embden* und *Schmitz*<sup>3)</sup> im Leberdurchblutungsversuch die Bildung von Tyrosin und Alanin aus dem Ammoniumsalz der *p*-Oxyphenyl-brenztraubensäure resp. der Brenztraubensäure nach.

25 Jahre später erbrachte *Krebs*<sup>4)</sup> im Gewebsschnittversuch einen weiteren Beweis für die oxydative Desaminierung der Aminosäuren. Er isolierte beim Abbau von *d, l*-Alanin, *d, l*- $\alpha$ -Aminobuttersäure, *d, l*-Valin, *d, l*-Norleucin, *d, l*-Phenylalanin, *l*-Glutaminsäure und *l*-Asparaginsäure durch Nierenschnitte die entsprechenden  $\alpha$ -Ketosäuren als

<sup>1)</sup> Literatur am Schluss.

Dinitro-phenylhydrazone. Bei der *l*-Asparaginsäure gelang nur der Nachweis der Brenztraubensäure als Phenylhydrazon, da die entstandene Oxalessigsäure spontan rasch decarboxyliert wird.

Für alle weiteren Arbeiten über den oxydativen enzymatischen Abbau von Aminosäuren war die Entdeckung der *d*-Aminosäureoxydase von *Krebs*<sup>5)</sup> von grosser Bedeutung. Sie führte *Krebs* zu folgendem Schluss:

„Die optisch nicht natürlichen Formen der meisten Aminosäuren werden viel schneller (bis zu 25 mal schneller) in der Niere vieler Tiere desaminiert als die optisch natürlichen Formen.“

*Krebs* ist zu diesem Resultat ausschliesslich durch Versuche gelangt, die er mit Organschnitten und -Extrakten ausgeführt hat. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu Beobachtungen von *E. Abderhalden* und *Tezner*<sup>6)</sup>, welche zeigen konnten, dass bei Verabreichung von racemischem Alanin der grösste Teil des unnatürlichen *d*-Alanin unverändert im Harn wieder gefunden wurde. Sie stehen auch im Gegensatz zu Beobachtungen von *S. Edlbacher* und Mitarbeitern<sup>7)</sup>, welche ebenfalls zeigen konnten, dass bei Injektion von *d*-Histidin der allergrösste Teil des *d*-Histidins im Harn unverändert ausgeschieden wird. Wir weisen auch auf die oben angeführten Arbeiten von *Neubauer*<sup>1)</sup> und *Knoop*<sup>2)</sup> in dieser Hinsicht hin. Die Ergebnisse von *Krebs* beziehen sich also nur auf *in vitro* Versuche. Die Ursache, welche diese Diskrepanz zwischen *in vitro* und *in vivo* Versuchen hervorruft, ist noch nicht bekannt. Alle Resultate, die *in vitro* Versuchen mit *d, l*-Aminosäuren erhalten werden, sind demnach in den meisten Fällen auf den Abbau durch die *d*-Aminosäureoxydase zu beziehen, während auf einen Abbau durch *l*-Aminosäureoxydasen nur geschlossen werden darf, wenn mit optisch reinen Aminosäuren gearbeitet wird. Die von *Krebs* isolierten Ketosäuren beim Abbau von *d, l*-Aminosäuren sind darum ebenfalls als Abbauprodukte der unnatürlichen Formen aufzufassen.

Die ausgesprochene optische Spezifität beim Aminosäureabbau im tierischen Organismus zeigt sich nicht nur beim oxydativen Abbau, sondern auch bei der hydrolytischen Spaltung von Arginin und Histidin, bei der Decarboxylierung von Histidin, Dioxyphenylalanin, Tyrosin und Tryptophan und ferner bei den Umaminierungsreaktionen. Bei all diesen Reaktionen werden normalerweise nur die natürlichen Formen angegriffen. Ausnahmen bilden die von uns<sup>8)</sup> in der Rattenleber gefundene *d, l*-Histidinoxydase, sowie die Arginase, bei der *S. Edlbacher* und *Zeller*<sup>9)</sup> zeigen konnten, dass bei hoher Fermentkonzentration auch die unnatürliche Modifikation hydrolytisch gespalten wird. Endlich gibt *K. Lang*<sup>10)</sup> an, dass auch bei der Proloxidase die *l*- und *d*-Formen vom gleichen Enzym abgebaut werden sollen.

Tabelle 1.

Enzymatischer Abbau von *l*-Aminosäuren im tierischen Organismus.

Aminosäure	Material	Enzym	O <sub>2</sub> -Verbrauch	NH <sub>3</sub> -Bildung	CO <sub>2</sub> -Bildung	Reaktions-Produkte	Hemmsubstanzen	Autor
Alanin	Ratten-Nieren-schnitte	<i>l</i> -Aminosäure-oxydase	+	+			(As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 0,001-m. hemmt nicht)	Krebs <sup>4)</sup>
	Ratten-Leber-Extrakt	<i>l</i> -Alanin-oxydase	+	+				Lang <sup>10)</sup> 12)
	Ratten-Nieren-schnitte u. -brei	<i>l</i> -Aminosäure-oxydase	+	+			(As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 0,003-m. u. Bromacetat 1:5000 hemmen nicht)	Cedran-golo <sup>13)</sup>
Valin	Ratten-Nieren-schnitte	<i>l</i> -Aminosäure-oxydase	+	+				Krebs <sup>4)</sup>
Leucin	Ratten-Nieren-schnitte	<i>l</i> -Aminosäure-oxydase	+	+				Krebs <sup>4)</sup>
	Ratten-Leber-extrakt		+	+				Lang u. West-phal <sup>12)</sup>
Isoleucin	Ratten-Nieren-schnitte	<i>l</i> -Aminosäure-oxydase	+	+				Krebs <sup>4)</sup>
Phenylalanin	Ratten-Nieren-schnitte	<i>l</i> -Aminosäure-oxydase	+	+				Krebs <sup>4)</sup>
	Schweine-Nieren- u. Leberbrei		+	(+)				Felix <sup>14)</sup>
	Ratten-Leber-extrakt	<i>l</i> -Phenylalanin-oxydase	+	—			(HCN 0,001-m. hemmt nicht)	Lang u. West-phal <sup>12)</sup>
Tyrosin	Ratten-Nieren-schnitte	<i>l</i> -Aminosäure-oxydase	+	+				Krebs <sup>4)</sup>
	Ratten-Leber-schnitte	<i>l</i> -Aminosäure-oxydase	+	—				Krebs <sup>4)</sup>

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Aminosäure	Material	Enzym	O <sub>2</sub> -Verbrauch	NH <sub>3</sub> -Bildung	CO <sub>2</sub> -Bildung	Reaktions-Produkte	Hemm-substanzen	Autor
Tyrosin	Nieren- u. Leberbrei verschiedener Tiere	Tyrosin-oxydase	+	—			HCN 0,002-m.	Bernheim u. Bernheim <sup>15)</sup>
	Leberextrakte verschiedener Tiere	Tyrosin-oxydase	+	—			HCN 0,002-m.	Bernheim <sup>16)</sup>
	Leber- u. Nierenbrei von Schweinen		+	—	+	Aceton		Felix <sup>14)</sup>
	Schweine-Leberbrei		+	—	+	Acet-essig-säure, Alanin		Felix u. Zorn <sup>17)</sup>
Tryptophan	Ratten-Nierenschnitte	l-Aminosäure-oxydase	+	+				Krebs <sup>4)</sup>
	Leberbrei verschiedener Tiere	Tryptophan-pyrrolase	+			Kynurenin		Kotake u. Masayama <sup>18)</sup>
Prolin	Ratten-Leberextrakt		+	—			(HCN 0,002-m. hemmt nicht)	Bernheim u. Bernheim <sup>19)</sup>
	Nierenschnitte verschiedener Tiere	l-Prolindehydrase oder l-Aminosäure-oxydase?	+	—		l-Glutaminsäure	(As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 0,002-m. hemmt nicht)	Weil-Malherbe und Krebs <sup>20)</sup> Neber <sup>21)</sup>
	Ratten-Leberbrei	Prolin-oxydase	+	—			(HCN hemmt nicht)	Lang <sup>10)</sup>
Histidin	Ratten-Nierenschnitte	l-Aminosäure-oxydase	+	+				Krebs <sup>4)</sup>
	Ratten-Leberextrakt	d,l-Histidin-oxydase	+	(+)			HCN 0,001-m.	Edlbacher u. Grauer <sup>8)</sup>

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Aminosäure	Material	Enzym	O <sub>2</sub> -Verbrauch	NH <sub>3</sub> -Bildung	CO <sub>2</sub> -Bildung	Reaktions-Produkte	Hemmsubstanzen	Autor
Ornithin	Ratten-Nieren- u. Leberschnitte	<i>l</i> -Aminosäureoxydase	+	+				<i>Krebs</i> <sup>4)</sup>
Lysin	Ratten-Nierenschnitte	<i>l</i> -Aminosäureoxydase	+	+				<i>Krebs</i> <sup>4)</sup>
Asparaginsäure	Ratten-Nierenschnitte	<i>l</i> -Aminosäureoxydase	+	+		Oxal- essig- säure, Brenz- trauben- säure	HCN 0,001-m. (As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 0,001-m. hemmt nicht)	<i>Krebs</i> <sup>4)</sup>
	Ratten-Nieren- brei	<i>l</i> -Amino- säure- oxydase		+				
	Ratten- Nieren- schnitte		+	(+)	+			<i>Felix</i> u. <i>Naka</i> <sup>22)</sup>
Gluta- minsäure	Ratten- Nieren- schnitte	<i>l</i> -Amino- säure- oxydase	+	+		$\alpha$ -Keto- glutar- säure	HCN 0,001-m. (As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 0,001-m. hemmt nicht)	<i>Krebs</i> <sup>4)</sup>
	Ratten- Nieren- brei	<i>l</i> -Amino- säure- oxydase		+				
	Leber- Nieren- extrakte	<i>l</i> -Gluta- minsäure- lehydrase	+	-		$\alpha$ -Keto- glutar- säure	HCN 0,001-m.	<i>v. Euler</i> <sup>23)</sup>
	Ratten- Nieren- schnitte		+	(+)	+			<i>Felix</i> u. <i>Naka</i> <sup>22)</sup>

Aus Versuchen von *P. Karrer* und *Frank*<sup>11)</sup> geht hervor, dass zwar nicht alle *d*-Aminosäuren durch das gleiche gereinigte Lacto- flavin-Adenin-Nucleotid und das Apoferment aus Hammelniere abgebaut werden, sondern es führen diese Versuche die genannten Autoren zu der Schlussfolgerung, dass wahrscheinlich verschiedene Fermente am Werk sind. Es ist aber anzunehmen, dass diese verschiedenen *d*-Aminosäure-oxydasen wahrscheinlich alle dem Typus der speziellen *d*-Alanin-oxydase nahe verwandt sind. Im Gegensatz dazu sind bereits eine ganze Anzahl weitgehend verschiedener Enzym- systeme bekannt, welche ausschliesslich den oxydativen Abbau der *l*-Aminosäuren besorgen.

Tabelle 1 gibt eine Zusammenstellung der uns bekannten Arbeiten über den oxydativen Abbau der *l*-Aminosäuren. Es ergibt sich daraus, dass der Abbau der einfachen *l*-Monoamino-monocarbonsäuren noch kaum bekannt ist, dass aber auch über den Abbau gewisser cyclischer Aminosäuren bedeutende Widersprüche und Unklarheiten bestehen.

Wir haben in der vorliegenden Arbeit mit der Klärung des Abbaues von *l*-Alanin begonnen. Zunächst stellen wir fest, dass viele *l*-Aminosäuren, im speziellen *l*-Alanin, auch durch sehr konzentrierte Extrakte von Nieren und Lebern verschiedener Tiere nicht deutlich messbar oxydiert oder desaminiert werden. Als Mass für den *l*-Alanin-Abbau diente uns immer das gebildete Ammoniak. Im Gewebsbrei ist ein Abbau feststellbar, doch ergeben nur Gewebsschnitte günstige Versuchsbedingungen. Da unter solchen Umständen eine Abtrennung von anderen Enzymen kaum erfolgen kann, haben wir die Desaminierung des *l*-Alanins durch Hemmsubstanzen näher zu charakterisieren und gegenüber dem Abbau anderer Substrate zu differenzieren versucht.

Diese, wie auch verschiedene Konkurrenzversuche, machen es wahrscheinlich, dass *l*-Alanin und *l*-Valin vom gleichen, *l*-Asparaginsäure dagegen durch ein anderes Enzymssystem angegriffen werden. Ferner zeigt sich im Verhalten gegenüber Hemmsubstanzen eine sehr ausgesprochene Verwandtschaft des *l*-Alanin abbauenden Systems mit dem Zellatmungssystem. Alle Substanzen, welche die Zellatmung hemmen, hindern auch den *l*-Alanin-Abbau in hohem Masse. Neben der Ammoniakbildung beim *l*-Alanin-Abbau wiesen wir sodann kolorimetrisch Brenztraubensäurebildung nach. Schliesslich gelang es uns im Grossversuch, die gebildete Brenztraubensäure als 2,4-Dinitrophenylhydrazon zu isolieren und damit den Reaktionsverlauf sicherzustellen. Ausser dieser Isolierung der Brenztraubensäure gelang es uns auch, durch Äther-Extraktion der Reaktionsflüssigkeit das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon des Acetaldehyds zu isolieren und den Beweis zu führen, dass dieser Acetaldehyd durch nachträgliche Decarboxylierung der Brenztraubensäure entstanden war.

### Methodisches.

#### Herstellung des Organbreis:

Sofort nach Tötung des Tieres wird das betreffende Organ entnommen, von Bindegewebe befreit, in der gekühlten *Latapie*-Mühle gemahlen, und der erhaltene Brei mit dem doppelten Volumen eiskühlten 0,067-m. Phosphatpuffers  $p_H = 7,73$  durchmischt.

#### Herstellung des Organextraktes:

Der Organbrei wird durch Zerdrücken der kleinsten Gewebspartikel mittels Glaspestill noch weiter homogenisiert, sodann 15 Minuten zentrifugiert. Die überstehende Flüssigkeit bildet den Extrakt.

### Herstellung der Nierenschnitte:

Das frisch entnommene Organ wird rasch in Puffer gekühlt und mit dem Rasiermesser von der Nierenrinde höchstens 0,5 mm dicke Schnitte hergestellt, die in eisgekühltem Puffer aufbewahrt werden.

Puffer: Phosphat-Ringer nach Krebs<sup>1)</sup>,  $p_H = 7,4$ .

### Herstellung der Lösungen:

Extrakte und Breie werden immer mit dem genannten Phosphatpuffer weiter verdünnt, die Schnitte im Phosphat-Ringer suspendiert. Die Aminosäuren werden im entsprechenden Puffer gelöst und auf das entsprechende  $p_H$  mit n. HCl oder n. NaOH gebracht, ebenfalls die Hemmsubstanzen. Nur bei höherer Konzentration der Hemmsubstanzen wurden diese in destilliertem Wasser gelöst.

### Messung des Sauerstoffverbrauches:

Offene Warburg-Manometer. In den Hauptraum der kegelförmigen Gefäße kommt der frisch bereitete Extrakt, Brei oder die Schnitte mit dem entsprechenden Puffer und evtl. Hemmsubstanzen, in die seitliche Birne die Aminosäurelösung, in den Einsatz 0,2 cm<sup>3</sup> 10-proz. Kalilauge. Bei Schwerlöslichkeit der Aminosäure wurde diese in Substanz direkt in den Hauptraum gegeben. Im Gasraum Sauerstoff. Versuchstemperatur des Thermostaten 38°. Nach 10 Minuten Temperaturengleich wird die Aminosäurelösung in den Hauptraum gekippt und die entstehenden Druckdifferenzen alle 15 Minuten abgelesen. Versuchsdauer 1—2 Stunden. Nach Versuchsende werden bei Gewebsschnittversuchen die Schnitte aus dem Hauptraum gefischt, auf kleine Uhrgläschen gebracht, bei 100° getrocknet und dann auf der Mikrowaage auf 10  $\gamma$  genau gewogen und der verbrauchte Sauerstoff pro mg Gewebe pro Stunde ( $Q_{O_2}$ ) berechnet.

### Ammoniakbestimmung nach Conway<sup>24)</sup>.

Nach Versuchsende werden 2 cm<sup>3</sup> der Hauptraumflüssigkeit in den Aussenraum der „unit“ gebracht. Im Gegensatz zu früher verwenden wir als Innenflüssigkeit der „units“ jetzt 1 cm<sup>3</sup> einer bereits den Indikator (Methylrot + Metylenblau) enthaltenden 0,01-n. HCl und titrieren nach der Diffusion die nicht durch Ammoniak neutralisierte Salzsäure mit 0,01-n. Ba(OH)<sub>2</sub> mittels einer Mikrobürette besonderer Konstruktion\*), die praktischer ist als die von Conway beschriebene Horizontalbürette, zurück. Bei Gewebsschnittversuchen wird wiederum die Ammoniakbildung pro mg Gewebe pro Stunde ( $Q_{NH_3}$ ) berechnet.

### Brenztraubensäurebestimmung nach Straub<sup>25)</sup>.

Nach Versuchsende werden 2 cm<sup>3</sup> der Hauptraumflüssigkeit mit 0,25 cm<sup>3</sup> 10-proz. Schwefelsäure und 0,25 cm<sup>3</sup> 10-proz. Natriumwolframatlösung enteieisigt und filtriert. Zu 1 cm<sup>3</sup> des Filtrates wird 1 cm<sup>3</sup> Kalilauge (100 g KOH in 60 cm<sup>3</sup> Wasser) und 0,5 cm<sup>3</sup> Salicylaldehyd (2 Vol. % in 100 cm<sup>3</sup> 96-proz. Alkohol) gegeben und 10 Minuten bei 38° belassen, dann abgekühlt und am Stufenphotometer von Pulfrich kolorimetriert unter Verwendung von Lichtfilter S 47 mit der mittleren Wellenlänge 470  $\mu$ . Da wir Brenztraubensäure nur in relativ eiweissarmen Suspensionsflüssigkeiten der Gewebsschnitte bestimmt haben, traten keine Verluste auf, wie wir in Vorversuchen ermittelt hatten. Straub, der Brenztraubensäure im Muskelbrei bestimmte, gibt dagegen Verluste bis zu 40% der zugesetzten Brenztraubensäure an. Er nimmt als Grund dafür Adsorption der Brenztraubensäure an das gefällte Eiweiss an. Die gefundene Menge Brenztraubensäure in  $\gamma$  wird in mm<sup>3</sup> pro mg Trockengewebe pro Stunde ( $Q$  Brenztraubensäure) umgerechnet, damit die Werte direkt mit  $Q_{NH_3}$  und  $Q_{O_2}$  verglichen werden können.

\*) Hersteller: Glastechnische Werkstätte E. Keller & Co., Basel.

Abbau von *l*-Aminosäuren durch Extrakte und Breie von Lebern und Nieren verschiedener Tiere.

Ausgehend von den Angaben von *Krebs*<sup>5)</sup>, dass auch für den Abbau der *l*-Aminosäuren nicht die intakte Zellstruktur, sondern nur eine bestimmte Protoplasmakonzentration notwendig sei, hofften wir mit Hilfe von leicht fraktionierbaren Organextrakten einen weiteren Einblick in den Wirkungsmechanismus der von *Krebs* postulierten *l*-Aminosäure-oxydase zu erhalten. Seine Angaben beruhen jedoch nur auf Versuchsdaten mit der *l*-Asparagin- und der *l*-Glutaminsäure, welche er auf alle anderen *l*-Aminosäuren übertragen zu können glaubte. Wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist, sind seither mit Leber- und Nierenextrakten bereits verschiedene andere Arbeiten ausgeführt worden, die diese Annahme von *Krebs* teilweise in Frage stellen. Wir wollten uns deshalb als Ausgangspunkt für die weiteren Untersuchungen zunächst ein eigenes Bild über die Grösse des Abbaues verschiedener *l*-Aminosäuren durch Extrakte und Breie machen. Dabei haben wir uns an die Vorschriften von *Krebs*<sup>5)</sup> über die Verdünnungen der Organbreie oder -Extrakte gehalten. Die Endverdünnung des Breies oder Extraktes war in allen Versuchen ungefähr 1 : 6, die Aminosäurekonzentration 0,02-m. Unter diesen Umständen sollte der Abbau der *l*-Aminosäuren nach *Krebs* immer noch ungefähr gleich gross wie in Schnitten sein.

In den allermeisten Fällen konnten wir aber weder im Brei- noch im Extraktversuch einen grösseren Sauerstoffmehrerverbrauch oder eine Ammoniakmehrproduktion gegenüber dem Ansatz ohne Aminosäurezusatz feststellen. Hier und da drückte der Aminosäurezusatz die Leer-Atmung etwas herunter, was vielleicht für eine gewisse Affinität mancher *l*-Aminosäuren zum Atmungsfermentsystem spricht. Nur in wenigen Fällen

Tabelle 2.

Abbau von *l*-Aminosäuren durch Extrakt und Brei von Niere und Leber verschiedener Tiere.

Verdünnung von Extrakt und Brei 1 : 6. Aminosäurekonzentration 0,02-m.

Aminosäure	Ratte		Meerschweinchen				Schwein				Kalb				Katze						
	Niere		Leber		Niere		Leber		Niere		Leber		Niere		Leber		Niere		Leber		
	O <sub>2</sub> * NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	O <sub>2</sub> NH <sub>3</sub>	O <sub>2</sub>	NH <sub>3</sub>	O <sub>2</sub>	NH <sub>3</sub>	O <sub>2</sub>	NH <sub>3</sub>	O <sub>2</sub>	NH <sub>3</sub>	O <sub>2</sub>	NH <sub>3</sub>	O <sub>2</sub>	NH <sub>3</sub>	O <sub>2</sub>	NH <sub>3</sub>	O <sub>2</sub>	NH <sub>3</sub>	O <sub>2</sub>	NH <sub>3</sub>	
Alanin . . . .	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Valin . . . . .	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Leucin . . . . .	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Phenylalanin . . . .	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(+)	(+)
Tyrosin . . . . .	-	-	(+)	-	-	-	(+)	-	-	-	-	++	-	-	(+)	-	++	(+)	++	-	-
Tryptophan . . . . .	-	-	(+)	-	-	-	-	-	-	-	-	(+)	-	-	-	-	-	-	(+)	-	-
Prolin . . . . .	-	-	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Histidin . . . . .	-	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ornithin . . . . .	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lysin . . . . .	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Asparaginsäure . . . .	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Glutaminsäure . . . .	-	-	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

\* Sauerstoff-Verbrauch. + Ammoniak-Bildung.

++ Verbrauch von Sauerstoff oder Bildung von Ammoniak = stark.

+ Verbrauch von Sauerstoff oder Bildung von Ammoniak = massig.

(+) Verbrauch von Sauerstoff oder Bildung von Ammoniak = unregelmässig.



wies ein merklicher Sauerstoffmehrerverbrauch oder eine Ammoniakmehrbi­dung auf einen deutlichen Abbau der Aminosäure hin. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über diese mehrmals mit Extrakt und Brei wiederholten Versuche. Es werden dabei nur solche Abbauwerte angegeben, deren  $Q_{O_2}$  resp.  $Q_{NH_3}$  grösser als 0,5 ist, da die Fehler­grenzen sonst zu gross werden. Wir haben darum absichtlich den kleinen, unter bestimmten Bedingungen sichergestellten oxydativen Abbau von *l*-Phenyl-alanin<sup>12)</sup> und von *l*-Histidin<sup>6)</sup> weggelassen, der grössenordnungsweise bedeutend hinter den angegebenen zurücksteht. Ein deutlicher Unterschied zwischen Versuchen mit Extrakt und mit Brei konnte nicht festgestellt werden, ebenfalls änderten sich die Abbauverhältnisse der Aminosäuren auch beim fastenden Tier kaum.

Werden die Extrakte während 5 Stunden gegen oft erneuertes eisgekühltes destilliertes Wasser dialysiert, so nimmt die Abbaufähigkeit nicht nur gegenüber Glutaminsäure, sondern auch gegenüber Prolin, Tyrosin und Tryptophan bei den meisten Tieren um mindestens 50% ab, was wohl eine Folge der leichten Dissozierbarkeit der betreffenden Enzyme in Apo- und Coferment ist.

Wenn man zellfreie Nieren- und Leberextrakte auf optisch reines *l*-Alanin von einer spezifischen Drehung  $[\alpha]_D^{20} = 10,03^{\circ}$  einwirken lässt, so erhält man weder Ammoniakbildung noch Sauerstoffverbrauch nach Abzug der entsprechenden Leerwerte der Extrakte. Wir machen ausdrücklich darauf aufmerksam, dass fast alle käuflichen *l*-Alaninpräparate geringe Mengen von *d*-Alanin enthalten. Die Aminosäure muss durch mehrmaliges Umkrystallisieren gereinigt werden, damit sie den richtigen spezifischen Drehungswinkel gibt. Schon *E. Fischer* hat in seiner ersten Arbeit auf diese Tatsache hingewiesen. Wir bezweifeln deshalb, dass die Angaben von *Cedrangolo*<sup>13)</sup> und *K. Lang*<sup>10)</sup> wirklich den Abbau des *l*-Alanin betreffen. Ebenso muss darauf hingewiesen werden, dass Leberextrakt, der noch kleinste geformte Gewebsbestandteile enthält, aus reinem *l*-Alanin messbare Mengen von Ammoniak frei machen kann.

Diese Voruntersuchungen zeigen, dass zur Abklärung des *l*-Aminosäure-Abbaues Extrakte und Breie im allgemeinen wenig geeignet sind.

#### *l*-Alanin-Abbau durch Nierenschnitte verschiedener Tiere.

Während also das reine *l*-Alanin durch Extrakte nicht, durch Breie nur wenig und unregelmässig abgebaut wird, tritt im Gewebsschnittversuch regelmässig eine deutliche Mehrbildung von Ammoniak gegenüber dem Ansatz ohne Aminosäurezusatz ein. Auch der Sauerstoffverbrauch pro mg Trockengewebe pro Stunde nimmt in den meisten Fällen nach Alaninzusatz deutlich zu. Auf Tabelle 3 sind einige dieser Resultate wiedergegeben. Im Falle einer oxydativen Desaminierung von *l*-Alanin sollte das Verhältnis  $Q_{O_2}/Q_{NH_3}$  gleich  $\frac{1}{2}$  sein, falls die entstehende Brenztraubensäure nicht weiter abgebaut wird. Dies ist jedoch in Versuchen mit Gewebsschnitten nicht anzunehmen. Wir haben festgestellt, dass Brenztraubensäure, in einer unseren Versuchen entsprechenden Grössenordnung zu Nierenschnitten zugesetzt, nach einer Stunde Schütteln bei 38° in Sauerstoffatmosphäre praktisch vollständig verschwunden ist. Da der Sauerstoffverbrauch im Gewebsschnittversuch in keinem festen Verhältnis zum gebildeten Ammoniak steht, der weitere Abbau des ersten Reaktionsproduktes demnach sehr verschieden weit verläuft, haben wir in den folgenden Versuchen immer nur die Ammoniakmehrbi­dung bei Zugabe von *l*-Alanin als Mass für dessen Abbau genommen. Ob der Ammoniakleerwert im Ansatz ohne Aminosäure von der Desaminierung im Gewebe vorhandener Aminosäuren oder Adenylsäuren herrührt, oder ob es sich nur um eine Diffusion von im Gewebe präformiertem Ammoniak in die Suspensionsflüssigkeit handelt, haben wir nicht untersucht. Dagegen haben wir die Frage geprüft, ob zu einem Ansatz von Nierenschnitten zugesetzte kleine Ammoniakmengen in Form von Ammoniumsulfat weiter verarbeitet werden. Die zugesetzten Mengen waren ungefähr gleich gross wie die beim Alaninzusatz erhaltenen. Wir konnten die zugesetzte Ammoniakmenge nach einer Stunde Schütteln im *Warburg*-Apparat in Sauerstoffatmosphäre zum grössten Teil wieder nachweisen. Wir sind darum berechtigt, die gefundenen Ammoniakmengen im Abbauersuch von *l*-Alanin durch Nieren-Schnitte als ein Mass für den oxydativen Abbau dieser Aminosäure anzusehen.

Tabelle 3.

Abbau von *l*-Alanin durch Nierenschnitte verschiedener Tiere.  
Nierenschnitte in Phosphat-Ringer suspendiert. Im Einsatz KOH. Im Gasraum Sauerstoff.  
*l*-Alanin-Endkonzentration 0,04-m.

Tier	Versuch Nr.	Zusatz	Q <sub>O<sub>2</sub></sub>	Q <sub>O<sub>2</sub></sub> für Alanin-Abbau	Q <sub>NH<sub>3</sub></sub>	Q <sub>NH<sub>3</sub></sub> für Alanin-Abbau
Meerschweinchen	45	—	12,7		1,5	
		<i>l</i> -Alanin	15	2,3	4,4	2,9
	46	—	12,0		1,7	
		<i>l</i> -Alanin	15,0	3,0	3,4	1,7
	47	—	9,1		2,7	
		<i>l</i> -Alanin	11,5	2,4	3,4	0,7
	48	—	11,1		1,0	
		<i>l</i> -Alanin	12,4	1,3	2,3	1,3
	55	—	11,9		0,3	
		<i>l</i> -Alanin	14,9	3,0	2,0	1,7
56	—	10,4		0,7		
	<i>l</i> -Alanin	16,5	6,1	3,3	2,6	
62	—	10,8		0,7		
	<i>l</i> -Alanin	11,9	1,1	2,1	1,4	
63	—	10,8		0,4		
	<i>l</i> -Alanin	12,0	1,2	1,6	1,2	
65	—	15,7		1,0		
	<i>l</i> -Alanin	16,4	0,7	2,1	1,1	
67	—	12,5		0,8		
	<i>l</i> -Alanin	14,0	1,5	2,2	1,4	
Schwein	42	—	8,1		1,9	
		<i>l</i> -Alanin	8,2	0,1	4,6	2,7
	75	—	4,9		0,5	
		<i>l</i> -Alanin	6,4	1,5	1,1	0,6
	141	—	9,4		1,1	
<i>l</i> -Alanin		11,9	2,5	3,8	2,7	
154	—	8,9		0,7		
	<i>l</i> -Alanin	10,8	1,9	1,7	1,0	
163	—	10,2		0,3		
	<i>l</i> -Alanin	12,7	2,5	1,5	1,2	
Ratte	73	—	7,5		2,0	
		<i>l</i> -Alanin	6,8	-0,7	3,6	1,6

Einfluss verschiedener Hemmsubstanzen auf den Abbau von *l*-Alanin, *l*-Valin, *l*-Asparaginsäure, *p*-Phenylendiamin, Bernsteinsäure, *l*-Äpfelsäure, *d, l*-Milchsäure, Brenztraubensäure und Zitronensäure durch Nierenschnitte.

Eine Abtrennung des *l*-Alanin-abbauenden Fermentes von anderen Enzymen durch Reinigungsversuche kommt vorläufig nicht in Frage, da die Aktivität an die Zellstruktur gebunden scheint und bei der Zerstörung der Zelle oder Extraktionsversuchen bisher verloren ging. Unter diesen Umständen kann eine Charakterisierung des Enzyms nur durch Anwendung von Hemmsubstanzen erfolgen.

Wir suchten zunächst unter den bekannten Atmungsgiften nach einer Hemmsubstanz, die nur die Schnittleeratmung, nicht die Ammoniakbildung aus *l*-Alanin hemmt, konnten aber keine solche finden. Der *l*-Alanin-Abbau erwies sich im Gegenteil gegenüber den untersuchten Hemmkörpern meist gleich, hier und da sogar mehr empfindlich als die Eigenatmung der Zelle. Es stellte sich darum die Frage, ob zwischen dem *l*-Alanin-Abbau und der Zellatmung irgend welche Beziehungen bestehen. *Krebs*<sup>5)</sup> nimmt solche anhand von Konkurrenzversuchen, auf die im nächsten Abschnitt eingegangen wird, für den *l*-Asparaginsäure- und den *l*-Glutaminsäure-Abbau als wahrscheinlich an.

Im allgemeinen werden als die Hauptsubstrate der Eigenatmung Triosephosphate, ferner Brenztraubensäure und Milchsäure angesehen, die bei der Glykolyse entstehen. Der, teils direkt, teils vielleicht über den Zitronensäurezyklus durch Dehydrasen aus diesen Substraten abgelöste Wasserstoff gelangt über die Codehydrasen und Diaphorasen oder andere Überträger an die Cytochrome, die ihn ihrerseits an die Cytochrom-oxydase weitergeben, welche ihn mit dem an ihr aktivierten Sauerstoff reagieren lässt. Nun könnte möglicherweise *l*-Alanin wie ein Atmungssubstrat durch ein spezifisches Enzym dehydriert werden, der frei gewordene Wasserstoff auf dem gleichen Wege wie der Atmungssubstratwasserstoff an den Sauerstoff gelangen und die entstandene Aminosäure in Brenztraubensäure und Ammoniak übergehen. Die Hemmung eines einzelnen für den Wasserstofftransport notwendigen Gliedes dieser Enzymkette würde in diesem Falle nicht nur die Hemmung der Atmung, sondern auch die Hemmung der Dehydrierung und damit der Desaminierung von *l*-Alanin zur Folge haben.

In der grossen Reihe der Atmungsgifte gibt es aber nur wenige, über deren Angriffsort Genaueres bekannt ist. Blausäure hemmt nach *O. Warburg*<sup>26)</sup> die Cytochrom-oxydase durch Komplexbildung mit der oxydierten Form des Hämineisens. Im Falle der Diaminoxydase dagegen soll Blausäure nach *Zeller*<sup>27)</sup> als Ketonreagens durch Bildung einer *Schiffschen* Base mit einer für die Wirkung unentbehrlichen Carbonylgruppe des Fermentes hemmen. Malonsäure hemmt nach *Quastel* und *Woolbridge*<sup>28)</sup> spezifisch die Succino-dehydrase gewisser Bakterien. Die Tatsache, dass auch die Zellatmung durch Malonsäure stark gehemmt wird, hat zur Annahme geführt, dass der Wasserstofftransport bei der Atmung von den Codehydrasen über das Succino-dehydrase-System zum Cytochrom-System führe, wofür von *Szent-György*<sup>29)</sup> die Hypothese des Fumarsäurezyklus, von *Knoop*, *Martius*<sup>30)</sup> und *Krebs*<sup>31)</sup> die des Zitronensäurezyklus aufgestellt wurde. Wäre die Malonsäurehemmung wirklich spezifisch auf die Succino-dehydrase eingestellt, so wäre damit ein weiteres Wegstück des Wasserstofftransportes bei der Gewebsatmung gekennzeichnet. *Weil-Malherbe*<sup>32)</sup> fand dagegen, dass Malonsäure in höheren Konzentrationen auch andere an der Gehirn-atmung beteiligte Enzymsysteme ausser der Succino-dehydrase hemmt. Gegen die Spezifität der Malonsäurehemmung sprechen ferner auch unsere weiter unten angeführten Versuche. Jodessigsäure hemmt nach *Quastel* und *Wheatley*<sup>33)</sup>, *Lohmann*<sup>34)</sup>, *Hopkins* und *Morgan*<sup>35)</sup>, *Rapkin*<sup>36)</sup> in gewissen Fällen durch Blockierung von Sulfhydrylgruppen, in den meisten Fällen ist aber weder Ort noch Art ihres Hemmmechanismus sichergestellt. Eine ähnliche Wirkung wird von *Voegtlin*<sup>37)</sup> der arsenigen Säure zugeschrieben, über deren Hemmungsmechanismus aber sonst noch weniger bekannt ist als über den der Jodessigsäure. Die Spezifität der genannten Atmungsgifte ist demnach relativ, ihr Angriffsort ebenfalls nicht eindeutig bestimmt. Eine gleichartige Hemmung durch diese Substanzen beweist also noch nicht die Identität des Weges der Wasserstoff-

übertragung für die Substrate der Zellatmung und für *l*-Alanin nach ihrer Dehydrierung. Sie spricht nur für eine sehr nahe Verwandtschaft beider Enzymsysteme.

Weiterhin haben wir den Einfluss von Fluorid, Pyrophosphat, Semicarbazid und Hydrazin geprüft. Fluorid hemmt die Gärung und Glykolyse, dabei speziell die Enolase schon in sehr niedrigen Konzentrationen, nach *Warburg*<sup>38)</sup> infolge von Komplexbildung mit zweiwertigen Metallionen. In unserem Falle werden Atmung und *l*-Alanin-Abbau jedoch erst durch hohe Konzentrationen Fluorid gehemmt. Pyrophosphat wird ebenfalls zu den Komplexbildnern gezählt, seine Wirkung auf die Atmung hängt sehr von der Gewebsart und vom Puffer ab. *Leloir* und *Dixon*<sup>39)</sup> haben den Einfluss von Pyrophosphat auf verschiedene Dehydrasen geprüft und nur eine Hemmung der Succino-dehydrase gefunden. Semicarbazid und Hydrazin endlich sollen in ihrer Eigenschaft als Ketonreagentien hemmen. Auch durch diese Substanzen wurde der *l*-Alanin-Abbau, meist auch die Zellatmung gehemmt.

Wir haben ferner den Einfluss der genannten Hemmsubstanzen auf die Desaminierung von *l*-Valin und *l*-Asparaginsäure, auf die Oxydation gewisser intermediärer Stoffwechselprodukte wie Bernsteinsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, Brenztraubensäure und Zitronensäure und auf die Oxydation von *p*-Phenylendiamin durch Nierenschnitte untersucht, um dadurch einen besseren Einblick in die Art und die Spezifität der Hemmungen zu erlangen und um die sogenannte *l*-Aminosäure-oxydase auf ihre Einheitlichkeit zu prüfen.

Während bei den Aminosäuren immer die Ammoniakbildung gemessen wurde, die bei *l*-Alanin und *l*-Valin ohne weiteres, bei *l*-Asparaginsäure nach Zusatz von 0,001- bis 0,0005-m. arseniger Säure (wie aus den unten angeführten Versuchen hervorgeht), als Mass für die Desaminierung der Aminosäure angenommen werden darf, wurde bei den übrigen Substraten der Sauerstoffverbrauch gegenüber der Leeratmung gemessen und als Mass für den Abbau des betreffenden Substrates angenommen. Es kann aus diesen Versuchen allein nicht gesagt werden, wo eine Hemmung im oxydativen Abbau des Substrates einsetzt. So könnte eine Hemmsubstanz z. B. den weiteren Abbau des ersten Reaktionsproduktes und die Anhäufung dieses Reaktionsproduktes den Verlauf der ersten Oxydation hemmen. Trotz dieser Einschränkung schienen uns solche vergleichende Hemmversuche aber doch wichtig, vor allem als Ergänzung zu den Versuchen über die Einwirkung von Hemmsubstanzen auf die Aminosäure-Desaminierung und auf die Leeratmung der Schnitte.

#### Hemmung durch Arsen(III)-oxyd.

*Krebs*<sup>5)</sup> fand, dass 0,001-m. arsenige Säure wohl die Leeratmung, nicht aber die Desaminierung von *l*-Asparaginsäure und *l*-Glutaminsäure durch Nierenbrei hemmt. Da er annahm, dass alle *l*-Aminosäuren durch das gleiche Enzym, die *l*-Aminosäure-oxydase, oxydativ desaminiert werden, glaubte er, auch der Abbau der übrigen *l*-Aminosäuren werde durch arsenige Säure nicht gehemmt. Die Resultate unserer Versuche sind in Tabelle 4—6 wiedergegeben. Der Abbau von *l*-Alanin und *l*-Valin wird ungefähr gleich stark gehemmt wie die Leeratmung, während der Abbau von *l*-Asparaginsäure oft scheinbar stark gefördert wird. Wir erklären diese scheinbare Förderung in folgender Weise: Das beim Asparaginsäure-Abbau freigewordene Ammoniak wird sofort wieder für Synthesen verwendet, die jedoch durch Arsen(III)-oxyd gehemmt werden. Möglicherweise handelt es sich um eine Asparagin-Bildung aus Asparaginsäure und Ammoniak, wie *Krebs*<sup>40)</sup> eine Glutaminbildung aus Glutaminsäure und Ammoniak beim Glutaminsäure-Abbau nachgewiesen hat. Auf Grund dieses Befundes haben wir in allen Experimenten mit *l*-Asparaginsäure die Ammoniakbildung nur bei Gegenwart von arseniger Säure als Mass für den *l*-Asparaginsäure-Abbau angenommen. Das verschiedene Verhalten des Abbaues von *l*-Alanin, *l*-Valin einerseits und *l*-Asparaginsäure andererseits gegenüber arseniger Säure ist die erste Tatsache, die gegen die Einheitlichkeit der *l*-Aminosäure-oxydase spricht.

Tabelle 4.

Hemmung der Leeratmung und des Abbaues von *l*-Alanin durch arsenige Säure.

Nierenschnitte in Phosphat-Ringer.

*l*-Alanin-Endkonzentration 0,04-m.

Ver- such Nr.	Tier	<i>l</i> -Ala- nin- zu- satz	As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> - Endkon- zentra- tion m.	Q <sub>O<sub>2</sub></sub>	Q <sub>NH<sub>3</sub></sub>	Q <sub>NH<sub>3</sub></sub> für Alanin- Abbau	% Hem- mung der Leer- Atmung	% Hem- mung des Alanin- Abbaues
84	Meer- schwein- chen	—	—	10,8	0,7		70%	91%
		+	—	18,3	2,7	2,0		
		—	0,001	3,3	0,7			
		+	0,001	3,5	0,9	0,2		
89	Meer- schwein- chen	—	—	12,2	0,8		71%	47%
		+	—	12,9	2,1	1,3		
		—	0,001	3,6	0,8			
		+	0,001	3,7	1,5	0,7		
91	Meer- schwein- chen	—	—	14,1	0,4		75%	59%
		+	—	13,7	2,1	1,7		
		—	0,001	3,5	0,3			
		+	0,001	3,0	1,0	0,7		
154	Schwein	—	—	8,9	0,7		70%	70%
		+	—	10,8	1,7	1,0		
		—	0,001	2,6	0,5			
		+	0,001	2,5	0,8	0,3		
138	Meer- schwein- chen	—	—	11,4	0,9		37%	49%
		+	—	14,1	2,8	1,9		
		—	0,0005	7,3	0,9			
		+	0,0005	7,4	1,9	1,0		
139	Meer- schwein- chen	—	—	13,4	0,9		40%	44%
		+	—	14,9	2,5	1,6		
		—	0,0005	6,9	0,9			
		+	0,0005	7,5	1,8	0,9		
176	Meer- schwein- chen	—	—		0,5			45%
		+	—		1,4	0,9		
		—	0,0005		0,7			
		+	0,0005		1,2	0,5		
154	Schwein	—	—	8,9	0,7		30%	0%
		+	—	10,8	1,7	1,0		
		—	0,0005	6,2	0,6			
		+	0,0005	5,8	1,6	1,0		

Tabelle 5.

Hemmung der Leeratmung und des Abbaues von *l*-Valin durch arsenige Säure.

Nierenschnitte in Phosphat-Ringer. *l*-Valin-Endkonzentration 0,04-m.  
As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Endkonzentration 0,001-m.

Ver- such Nr.	Tier	<i>l</i> -Va- lin- Zu- satz	As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> - Zu- satz	Q <sub>O<sub>2</sub></sub>	Q <sub>NH<sub>3</sub></sub>	Q <sub>NH<sub>3</sub></sub> für Valin- Ab- bau	% Hem- mung der Leer- atmung	% Hem- mung des Valin- Abbaues
69	Meer- schwein- chen	—	—	10,7	0,4			
		+	—	12,2	1,0	0,6	69%	
		—	+	3,3	0,5			
		+	+	3,3	0,7	0,2		66%

Tabelle 6.

Einfluss von arseniger Säure auf Leeratmung und *l*-Asparaginsäure-Abbau.

Nierenschnitte in Phosphat-Ringer. *l*-Asparaginsäure-Endkonzentration 0,04-m.  
As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Endkonzentration 0,001-m.

Ver- such Nr.	Tier	<i>l</i> -As- para- gin- säure- zusatz	As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> - Zu- satz	Q <sub>O<sub>2</sub></sub>	Q <sub>NH<sub>3</sub></sub>	Q <sub>NH<sub>3</sub></sub> für Aspara- ginsäure- Abbau	% Hem- mung der Leer- atmung	% Hem- mung des Aspara- ginsäure- Abbaues
89	Meer- schwein- chen	—	—	12,2	0,8			
		+	—	18,7	2,6	1,8	71%	
		—	+	3,6	0,8			
		+	+	4,2	2,3	1,5		17%
91	Meer- schwein- chen	—	—	14,1	0,4			
		+	—	17,7	1,7	1,3	75%	
		—	+	3,6	0,3			
		+	+	6,6	2,7	2,4		Steigerung
117	Meer- schwein- chen	—	—	10,7	0,4			
		+	—	18,6	0,9	0,5	69%	
		—	+	3,3	0,5			
		+	+	7,5	2,3	1,8		Steigerung
122	Meer- schwein- chen	—	—	13,2	0,4			
		+	—	21,6	0,5	0,1	67%	
		—	+	4,4	0,5			
		+	+	8,2	1,9	1,4		Steigerung

Der Einfluss der arsenigen Säure auf den oxydativen Abbau von *p*-Phenylendiamin, Bernsteinsäure, *l*-Äpfelsäure, *d,l*-Milchsäure, Brenztraubensäure und Zitronensäure ist in Tabelle 7 zusammengefasst. Es geht daraus hervor, dass auch im Gewebsschnittversuch das Cytochrom- und das Succinat-System durch arsenige Säure nicht beeinflusst werden, der Brenztraubensäure-Abbau ganz spezifisch gehemmt wird und die übrigen Substrate sich ungefähr gleich wie die Leeratmung verhalten.

Tabelle 7.

Hemmung der Leeratmung und der Oxydation von p-Phenylendiamin, Bernsteinsäure, l-Äpfelsäure, d,l-Milchsäure, Brenztraubensäure und Zitronensäure durch 0,001-m. arsenige Säure.

Meerschweinchennierenschnitte in Phosphat-Ringer.

Ver- such Nr.	Substrat- Endkonzentration	As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> - Zusatz	Q <sub>O</sub>	Q <sub>O</sub> für Substrat- Abbau	% Hem- mung der Leer- atmung	% Hem- mung des Substrat- Abbaues
140	—	—	10,9			
	p-Phenylendiamin 0,02-m. ....	—	30,1	19,2		
	—	+	3,5		68%	
	p-Phenylendiamin	+	25,0	21,5		0%
118	—	—	14,4			
	Bernsteins. 0,02-m.	—	28,9	14,5		
	—	+	4,2		71%	
	Bernsteins. ....	+	18,7	14,5		0%
124	—	—	10,7			
	l-Äpfels. 0,02-m. . .	—	22,6	11,9		
	—	+	3,5		67%	
	l-Äpfels. ....	+	10,0	6,5		45%
95	—	—	11,3			
	d,l-Milchs. 0,04-m.	—	15,9	4,6		
	—	+	2,0		82%	
	d,l-Milchs. ....	+	3,0	1,0		79%
132	—	—	14,3			
	Brenztraubens.*) 0,04-m. ....	—	11,0	-3,3		
	—	-**)	3,2			
	Brenztraubens. . . .	-**)	6,4	3,2		
	—	+**)	0,6		96%	
	Brenztraubens. . . .	+**)	0,6	0		100%
125	—	—	13,2			
	Zitronens. 0,02-m. .	—	20,3	7,1		
	—	+	4,0		70%	
	Zitronens. ....	+	6,3	2,3		68%

\*) Ein oxydativer Brenztraubensäure-Abbau ist erst nach Fluoridvergiftung der Leeratmung messbar.      \*\*) Zusatz von NaF, Endkonzentration 0,1-m.

Hemmung durch Blausäure.

Bei allen Versuchen wurde nach den Angaben von Krebs<sup>5)</sup> in den Einsatz der Warburg-Gefäße ein Gemisch von Kaliumcyanid und Kaliumhydroxyd gegeben. Die Angabe von Krebs, dass der l-Aminosäure-Abbau schon durch niedrigere Konzentrationen von Blausäure gehemmt werde, können wir für l-Alanin, l-Valin und l-Asparaginsäure bestätigen, siehe Tabelle 8. Die Werte für den Abbau von l-Valin sind bisweilen weniger überzeugend, doch sind hier die Messungen infolge der relativ hohen Leerwerte und des geringen Abbaues der Aminosäure ungenau. Die Hemmungen des oxydativen Abbaues aller übrigen Substrate brauchen hier nicht angeführt zu werden, wir haben sie alle zwischen 80—100% liegend gefunden.

Tabelle 8.

Hemmung der Leeratmung und des Abbaues von *l*-Alanin, *l*-Valin und *l*-Asparaginsäure durch Blausäure.

Nierenschnitte in Phosphat-Ringer.

Aminosäure-Endkonzentration 0,04-m.

Ver- such Nr.	Tier	Substrat	HCN Endkon- zentra- tion m.	Q <sub>O<sub>2</sub></sub>	Q <sub>NH<sub>3</sub></sub>	Q <sub>NH<sub>3</sub></sub> für Substrat- Abbau	% Hem- mung der Leer- atmung	% Hem- mung des Substrat- Abbaues
159	Meer- schwein- chen	—	—	10,9	1,2			
		<i>l</i> -Alanin ..	—	14,8	2,1	0,9		
		—	0,001	7,9	1,8		27%	
		<i>l</i> -Alanin ..	0,001	7,3	2,4	0,6		33%
161	Meer- schwein- chen	—	—	12,3	0,4			
		<i>l</i> -Alanin ..	—	20,5	1,5	1,1		
		—	0,01	2,3	1,2		81%	
		<i>l</i> -Alanin ..	0,01	2,2	1,4	0,2		82%
163	Schwein	—	—	10,2	0,3			
		<i>l</i> -Alanin ..	—	12,7	1,5	1,2		
		—	0,001	4,2	0,5		59%	
		<i>l</i> -Alanin ..	0,001	5,6	1,1	0,6		50%
		—	0,01	1,8	0,4		83%	
		<i>l</i> -Alanin ..	0,01	2,1	0,7	0,3		75%
159	Meer- schwein- chen	—	—	10,9	1,2			
		<i>l</i> -Valin ..	—	12,2	1,6	0,4		
		—	0,001	7,9	1,8		27%	
		<i>l</i> -Valin ..	0,001	6,8	2,3	0,5		0%
161	Meer- schwein- chen	—	—	12,3	0,4			
		<i>l</i> -Valin ..	—	13,7	0,5	0,1		
		—	0,01	2,3	1,2		31%	
		<i>l</i> -Valin ..	0,01	2,2	1,2	0		100%
163	Schwein	—	—	10,2	0,3			
		<i>l</i> -Valin ..	—	11,5	1,0	0,7		
		—	0,001	4,2	0,5		59%	
		<i>l</i> -Valin ..	0,001	5,1	0,8	0,3		57%
		—	0,01	1,8	0,4		83%	
		<i>l</i> -Valin ..	0,01	1,9	0,4	0		100%
157	Meer- schwein- chen	—	—	15,3	0,9			
		<i>l</i> -Aspara- ginsäure .	—	6,7	2,2	1,3		
		—	0,004*)	2,1	0,9		86%	
		<i>l</i> -Aspara- ginsäure .	0,004*)	1,5	1,1	0,2		85%

\*) As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Zusatz, Endkonzentration 0,001-m.



Hemmung durch Malonsäure und Pyrophosphorsäure.

Tabelle 9 zeigt den Einfluss verschiedener Malonsäure-Konzentrationen auf die Leeratmung und den Abbau von *l*-Alanin, *l*-Valin und *l*-Asparaginsäure. Die Desaminierung dieser Aminosäuren wird durchschnittlich etwas stärker gehemmt wie die Leeratmung der Schnitte. Würde die Malonsäure nur spezifisch die Succino-dehydrase hemmen, so wären diese Ergebnisse ein Beweis dafür, dass der Wasserstofftransport bei der dehydrierenden Desaminierung dieser Aminosäuren über das Succino-dehydrase-System zum aktivierten Sauerstoff verlaufen muss. Dass dem aber nicht so ist, zeigt ein Vergleich der

Tabelle 9.

Hemmung der Leeratmung und des Abbaues von *l*-Alanin, *l*-Valin und *l*-Asparaginsäure durch Malonsäure.

Meerschweinchennierenschnitte in Phosphat-Ringer.

Aminosäure-Endkonzentration 0,04-m.

Ver- such Nr.	Aminosäure- Zusatz	Malon- säure- Endkon- zentra- tion m.	Q <sub>O<sub>2</sub></sub>	Q <sub>NH<sub>3</sub></sub>	Q <sub>NH<sub>3</sub></sub> für Amino- säure- Abbau	% Hem- mung der Leer- atmung	% Hem- mung des Amino- säure- Abbaues
82	—	—	6,4	0,5			
	<i>l</i> -Alanin . . . . .	—	5,3	1,4	0,9		
	—	0,1	2,8	0,7		56%	
	<i>l</i> -Alanin . . . . .	0,1	1,2	0,8	0,1		89%
185	—	—	11,2	0,6			
	<i>l</i> -Alanin . . . . .	—	18,9	1,5	0,9		
	—	0,05	7,2	0,9		36%	
	<i>l</i> -Alanin . . . . .	0,05	6,5	1,15	0,25		72%
111	—	—	13,6	0,3			
	<i>l</i> -Alanin . . . . .	—	14,9	1,8	1,5		
	—	0,01	8,9	0,2		34%	
	<i>l</i> -Alanin . . . . .	0,01	10,0	0,6	0,4		73%
126	—	—	12,4	0,5			
	<i>l</i> -Valin . . . . .	—	13,7	1,0	0,5		
	—	0,05	4,3	0,4		65%	
	<i>l</i> -Valin . . . . .	0,05	3,9	0,5	0,1		80%
116	—	—	10,7	0,4			
	<i>l</i> -Valin . . . . .	—	12,2	1,0	0,6		
	—	0,01	9,7	0,7		10%	
	<i>l</i> -Valin . . . . .	0,01	9,7	1,1	0,4		33%
122	—	—	13,2	0,4			
	<i>l</i> -Asparagins. . .	—	21,6	0,1	0,1		
	—	—*)	4,4	0,5		67%	
	<i>l</i> -Asparagins. . .	—*)	8,2	1,9	1,4		
	—	0,05*)	2,8	0,6		79%	
	<i>l</i> -Asparagins. . .	0,05*)	3,7	0,9	0,3		79%

\*) As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Zusatz, Endkonzentration 0,001-m.

Tabelle 10.

Hemmung der Leeratmung und des oxydativen Abbaues von p-Phenylen-  
diamin, Bernsteinsäure, l-Äpfelsäure, d,l-Milchsäure, Brenztraubensäure,  
Zitronensäure, durch verschiedene Konzentrationen Malonsäure.  
Meerschweinchennierenschnitte in Phosphat-Ringer.

Ver- such Nr.	Substrat- Endkonzentration	Malon- säure- Endkon- zentra- tion	Q <sub>O<sub>2</sub></sub>	Q <sub>O<sub>2</sub></sub> für Substrat- Abbau	% Hem- mung der Leer- atmung	% Hem- mung des Substrat- Abbaues
140	—	—	10,9			
	p-Phenylendiamin 0,02 .....	—	30,1	19,2		
	—	0,05	5,1		53%	
	p-Phenylendiamin .	0,05	23,8	18,7		3%
172	—	—	13,1			
	Bernsteins. 0,02 ...	—	32,0	18,9		
	—	0,002	9,7		26%	
	Bernsteins. ....	0,002	26,5	16,8		11%
	—	0,01	9,4		28%	
	Bernsteins. ....	0,01	20,9	11,5		39%
	—	0,05	6,4		51%	
	Bernsteins. ....	0,05	9,0	2,6		86%
124	—	—	10,7			
	Äpfels. 0,02 .....	—	22,6	11,9		
	—	0,05	4,5		58%	
	Äpfels. ....	0,05	12,1	7,6		36%
178	—	—	12,4			
	Milchs. 0,04 .....	—	14,7	2,3		
	—	0,002	14,3		0%	
	Milchs. ....	0,002	16,2	1,9		18%
	—	0,01	11,6		6%	
	Milchs. ....	0,01	13,0	1,4		39%
	—	0,05	8,0		35%	
	Milchs. ....	0,05	8,0	0		100%
130	—	—	14,2			
	Brenztraubens. 0,04	—	12,6	-1,6		
	—	0,05	5,2		63%	
	Brenztraubens. ....	0,05	11,2	6,0		Steigerung
125	—	—	13,2			
	Zitronens. 0,02 ....	—	20,3	7,1		
	—	0,05	5,1		62%	
	Zitronens. ....	0,05	12,6	7,5		0%

Tabelle 11.

Hemmung der Leeratmung und des oxydativen Abbaues von Bernsteinsäure, *l*-Äpfelsäure, *d,l*-Milchsäure, Brenztraubensäure und Zitronensäure durch 0,02-m. Pyrophosphorsäure.

Meerschweinchennierenschnitte in Phosphat-Ringer.

Ver- such Nr.	Substrat- Endkonzentration	Pyrophos- phorsäure- zusatz	Q <sub>O<sub>2</sub></sub>	Q <sub>O<sub>2</sub></sub> für Substrat- Abbau	% Hem- mung der Leer- atmung	% Hem- mung des Substrat- Abbaues
142	—	—	11,8			
	Bernsteins. 0,02 . . . .	—	31,0	19,2		
	—	+	13,1		0%	
	Bernsteins. . . . .	+	18,8	5,7		70%
145	—	—	14,1			
	Äpfels. 0,02 . . . . .	—	21,0	6,9		
	—	+	14,2		0%	
	Äpfels. . . . .	+	21,2	7,0		0%
142	—	—	11,8			
	Milchs. 0,04 . . . . .	—	15,3	3,5		
	—	+	13,1		0%	
	Milchs. . . . .	+	18,6	5,5		0%
145	—	—**)	3,1			
	Brenztraubens. 0,04*) . . . . .	—**)	8,7	5,6		
	—	+**)	2,6		16%	
	Brenztraubens. . . .	+**)	7,0	4,4		21%
187	—	—	13,2			
	Zitronens. 0,02 . . . .	—	21,6	8,4		
	—	+	13,6		0%	
	Zitronens. . . . .	+	22,2	9,0		0%

\*) Oxydativer Abbau von Brenztraubensäure erst nach NaF-Zusatz messbar.

\*\*\*) NaF-Zusatz, Endkonzentration 0,1-m.

Tabellen 10 und 11. Tabelle 10 gibt eine Zusammenfassung über die Hemmung des oxydativen Abbaues von p-Phenylendiamin, Bernsteinsäure, *l*-Äpfelsäure, *d,l*-Milchsäure, Brenztraubensäure und Zitronensäure, Tabelle 11 eine Übersicht über die Hemmungen des oxydativen Abbaues der gleichen Substrate durch Pyrophosphorsäure. Beide Hemm-substanzen sollten in gleicher Weise spezifisch die Succino-dehydrase blockieren. Nach unseren Versuchen ist dies tatsächlich für die Pyrophosphorsäure der Fall; sie hemmt spezifisch den oxydativen Abbau von Bernsteinsäure, während die Leeratmung sowie die Oxydation von Äpfelsäure, Milchsäure, Brenztraubensäure und Zitronensäure durch Zugabe von 0,02-m. Pyrophosphorsäure nicht oder kaum beeinflusst werden. Versuche mit 0,05-m. Pyrophosphorsäure, die wir hier nicht wiedergeben, ergaben die gleichen Resul-tate. Demgegenüber weist die Hemmung durch Malonsäure eine geringere Spezifität auf. Der oxydative Abbau von Bernsteinsäure und von Milchsäure wird in gleicher Weise intensiv gehemmt, etwas weniger ausgesprochen, aber immer noch sehr deutlich ist die Hemmung der Leeratmung und die des Äpfelsäure-Abbaues, während der Abbau von Zi-tronensäure unbeeinflusst bleibt. Der oxydative Abbau von Brenztraubensäure kommt

meistens überhaupt erst nach Malonsäurezusatz zum Vorschein. Die Verhältnisse scheinen also folgendermassen zu liegen, dass man die Malonsäurehemmung allein nicht als vollwertigen Beweis für den Ablauf des Zitronensäure-Zyklus oder der Fumarsäure-Katalyse annehmen kann. Unsere Versuche wurden nur mit Nierenschnitten ausgeführt und sind deshalb nicht ohne weiteres auf die Verhältnisse in anderen Organen übertragbar. Die Einfügung der Tatsache der Pyrophosphat-Hemmung in die bisherige Vorstellung über den Zitronensäure-Zyklus bedarf noch weiterer Untersuchungen.

Den Einfluss von 0,02-m. Pyrophosphorsäure auf den Abbau von *l*-Alanin, *l*-Valin und *l*-Asparaginsäure gibt Tabelle 12 wieder. Die Spaltung von *l*-Alanin und *l*-Valin wird nicht gehemmt, auch für sie kann deshalb ein obligater Transport des abgelösten Wasserstoffs über das Succino-dehydrase-System ausgeschlossen werden. Die Tatsache, dass die Spaltung von *l*-Asparaginsäure ebenso stark wie diejenige von Bernsteinsäure durch Pyrophosphorsäure gehemmt wird, ist sehr auffallend. Es ergibt sich daraus eine nahe Verwandtschaft der Succino-dehydrase mit dem *l*-Asparaginsäure desaminierenden Ferment: Beide werden stark durch Pyrophosphorsäure gehemmt, während arsenige Säure keinen hemmenden Einfluss auf sie ausübt; da die Asparaginsäure eine  $\alpha$ -Aminobernsteinsäure ist, ist diese Verwandtschaft sehr wahrscheinlich strukturemisch zu erklären. Wir glauben daher auch in diesem Falle nicht, dass für den *l*-Asparaginsäure-Abbau das Succino-dehydrase-System notwendig ist. Das verschiedene Verhalten des Abbaues von *l*-Alanin, *l*-Valin einerseits und *l*-Asparaginsäure andererseits gegenüber Pyrophosphorsäure ist ferner die zweite Tatsache, die gegen die Einheitlichkeit der *l*-Aminosäure-oxydase spricht.

Tabelle 12.

Hemmung der Leeratmung und des Abbaues von *l*-Alanin, *l*-Valin und *l*-Asparaginsäure durch 0,02-m. Pyrophosphorsäure.  
Meerschweinchennierenschnitte in Phosphat-Ringer.  
Aminosäure-Endkonzentration 0,04-m.

Ver- such Nr.	Substratzusatz	Pyrophos- phorsäure- Zusatz	Q <sub>O<sub>2</sub></sub>	Q <sub>NH<sub>3</sub></sub>	Q <sub>NH<sub>3</sub></sub> für Substrat- Abbau	% Hem- mung der Leer- atmung	% Hem- mung des Substrat- Abbaues
142	—	—	11,8	0,5			
	<i>l</i> -Alanin . . . . .	—	16,1	2,1	1,6		
	—	+	13,1	0,8		0%	
	<i>l</i> -Alanin . . . . .	+	14,2	2,8	2,0		0%
146	—	—	13,6	0,8			
	<i>l</i> -Valin . . . . .	—	15,3	0,9	0,1		
	—	+	12,8	0,6		6%	
	<i>l</i> -Valin . . . . .	+	15,1	1,1	0,5		0%
145	—	—	14,1	1,0			
	<i>l</i> -Asparagins. . .	—	6,7	3,5	2,5		
	—	+*)	3,4	1,0			
	<i>l</i> -Asparagins. . .	+*)	4,4	1,9	0,9		64%
151	—	—*)	3,9	0,8			
	<i>l</i> -Asparagins. . .	—*)	6,5	2,2	1,4		
	—	+*)	3,2	0,8			
	<i>l</i> -Asparagins. . .	+*)	4,5	1,3	0,5		64%

\*) As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Zusatz, Endkonzentration 0,001-m.

Hemmung durch Jodessigsäure.

Tabelle 13 enthält die Ergebnisse der Hemmung der Leeratmung und der Bildung von Ammoniak aus *l*-Alanin, *l*-Valin und *l*-Asparaginsäure, Tabelle 14 die Resultate der Hemmung des oxydativen Abbaues von *p*-Phenylendiamin, Bernsteinsäure, *l*-Äpfelsäure, *d, l*-Milchsäure, Brenztraubensäure und Zitronensäure. Die Leeratmung sowie alle genannten Substrate ausser *p*-Phenylendiamin und Bernsteinsäure werden stark durch

**Tabelle 13.**

Hemmung der Leeratmung und des Abbaues von *l*-Alanin, *l*-Valin und *l*-Asparaginsäure durch Jodessigsäure.

Meerschweinchennierenschnitte in Phosphat-Ringer.

Aminosäure-Endkonzentration 0,04-m. Jodessigsäurekonzentration 0,001-m.

Ver- such Nr.	Substrat- zusatz	Jod- essig- säure- zusatz	Q <sub>O<sub>2</sub></sub>	Q <sub>NH<sub>3</sub></sub>	Q <sub>NH<sub>3</sub></sub> für Substrat- Abbau	% Hem- mung der Leer- atmung	% Hem- mung des Substrat- Abbaues
113	—	—	13,9	0,6			
	<i>l</i> -Alanin . . . . .	—	15,1	1,3	0,7		
	—	+	3,0	0,6		78%	
	<i>l</i> -Alanin . . . . .	+	3,2	0,9	0,3		57%
126	—	—	12,4	0,5			
	<i>l</i> -Alanin . . . . .	—	12,9	1,6	1,1		
	—	+	2,5	0,5		80%	
	<i>l</i> -Alanin . . . . .	+	2,6	0,6	0,1		91%
185	—	—	11,2	0,6			
	<i>l</i> -Alanin . . . . .	—	18,9	1,5	0,9		
	—	+	4,3	1,2		62%	
	<i>l</i> -Alanin . . . . .	+	4,8	1,4	0,2		78%
117	—	—	10,7	0,4			
	<i>l</i> -Valin . . . . .	—	12,2	1,0	0,6		
	—	+	2,7	0,5		75%	
	<i>l</i> -Valin . . . . .	+	2,9	0,5	0		100%
126	—	—	12,4	0,5			
	<i>l</i> -Valin . . . . .	—	13,7	1,0	0,5		
	—	+	2,5	0,5		80%	
	<i>l</i> -Valin . . . . .	+	2,7	0,4	-0,1		100%
122	—	— *)	4,4	0,5			
	<i>l</i> -Asparagins. . .	— *)	8,2	1,9	1,4		
	—	+ *)	2,6	0,6			
	<i>l</i> -Asparagins. . .	+ *)	2,9	0,9	0,3		79%
188	—	— *)	4,3	1,0			
	<i>l</i> -Asparagins. . .	— *)	7,1	2,9	1,9		
	—	+ *)	3,2	1,2			
	<i>l</i> -Asparagins. . .	+ *)	4,0	1,6	0,4		79%

\*) As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Zusatz, Endkonzentration 0,001-m.

0,001-m. Jodessigsäure gehemmt. Die Jodessigsäurehemmung gleicht demnach in vielen, jedoch nicht in allen Beziehungen der Hemmung durch arsenige Säure. Der oxydative Abbau von Brenztraubensäure wird durch 0,001-m. arsenige Säure vollständig aufgehoben, während 0,001-m. Jodessigsäure ihn nur zu ungefähr 70% hemmt. Besonders deutlich ist der Unterschied beim Abbau der *l*-Asparaginsäure. Während Jodessigsäure ihn ziemlich stark hemmt, bleibt er bei Zusatz von arseniger Säure unverändert. Succinodehydrase und das *l*-Asparaginsäure abbauende Ferment unterscheiden sich demnach durch ihr Verhalten gegenüber Jodessigsäure; es handelt sich also um zwei verschiedene Fermente.

**Tabelle 14.**

Hemmung der Leeratmung und des oxydativen Abbaues von *p*-Phenylendiamin, Bernsteinsäure, *l*-Äpfelsäure, *d,l*-Milchsäure, Brenztraubensäure und Zitronensäure durch Jodessigsäure.

Meerschweinchennierenschnitte in Phosphat-Ringer.  
Jodessigsäurekonzentration 0,001-m.

Ver- such Nr.	Substrat- Endkonzentration m.	Jod- essig- säure- zusatz	Q <sub>O<sub>2</sub></sub>	Q <sub>O<sub>2</sub></sub> für Substrat- Abbau	% Hem- mung der Leer- atmung	% Hem- mung des Substrat- Abbaues
140	—	—	10,9			
	<i>p</i> -Phenylendiamin 0,02 .....	—	30,1	19,2		
	— <i>p</i> -Phenylendiamin .	+ +	4,0 27,0		63%	0%
118	—	—	14,4			
	Bernsteins. 0,02 ....	—	28,9	14,5		
	— Bernsteins. ....	+ +	3,7 16,7		74%	3%
124	—	—	10,7			
	Äpfels. 0,02 .....	—	22,6	11,9		
	— Äpfels. ....	+ +	2,7 5,3		76%	78%
118	—	—	14,4			
	Milchsäure 0,04 ....	—	21,7	7,3		
	— Milchsäure .....	+ +	3,7 4,2		74%	93%
132	—	— **)	3,2			
	Brenztraubens. 0,04*) .....	— **)	6,4	3,2		
	— Brenztraubens. ....	+ **) + **)	1,8 2,7		87%	72%
125	—	—	13,2			
	Zitronens. 0,02 ....	—	20,3	7,1		
	— Zitronens. ....	+ +	3,3 6,2		75%	59%

\*) Brenztraubensäure-Abbau erst nach Zusatz von NaF messbar.

\*\*) NaF-Zusatz, Endkonzentration 0,1-m.

Hemmung durch Natriumfluorid.

Wie aus Tabelle 15 ersichtlich ist, ist der Abbau von *l*-Alanin, *l*-Valin und *l*-Asparaginsäure durch 0,1-m. Natriumfluorid in ungefähr gleichem Masse hemmbar wie die Leeratmung der Gewebsschnitte. Am wenigsten überzeugend sind die Werte für *l*-Valin; wie bei früheren Versuchen mit dieser Aminosäure sind daran der geringe Abbau von *l*-Valin und die darum hohen Fehlerbreiten schuld. Niedrigere Konzentrationen von

Tabelle 15.

Hemmung der Leeratmung und des Abbaues von *l*-Alanin, *l*-Valin und *l*-Asparaginsäure durch Natriumfluorid.

Meerschweinchennierenschnitte in Phosphat-Ringer.  
Aminosäure-Endkonzentration 0,02-m.

Ver- such Nr.	Substrat- Zusatz	NaF- Endkon- zentra- tion m.	Q <sub>O<sub>2</sub></sub>	Q <sub>NH<sub>3</sub></sub>	Q <sub>NH<sub>3</sub></sub> für Substrat- Abbau	% Hem- mung der Leer- atmung	% Hem- mung des Substrat- Abbaues
112	—	—	14,0	0,6			
	<i>l</i> -Alanin . . . . .	—	16,9	2,1	1,5		
	—	0,1	3,3	0,7		76%	
	<i>l</i> -Alanin . . . . .	0,1	3,2	0,4	-0,3		100%
126	—	—	12,4	0,5			
	<i>l</i> -Alanin . . . . .	—	12,9	1,6	1,1		
	—	0,1	2,9	0,4		77%	
	<i>l</i> -Alanin . . . . .	0,1	1,1	0,9	0,5		55%
116	—	—	10,7	0,4			
	<i>l</i> -Alanin . . . . .	—	13,4	2,3	1,9		
	—	0,01	10,7	1,1		0%	
	<i>l</i> -Alanin . . . . .	0,01	10,3	0,9	-0,2		100%
121	—	—	12,0	0,3			
	<i>l</i> -Valin . . . . .	—	14,2	0,6	0,3		
	—	0,1	4,4	0,6		63%	
	<i>l</i> -Valin . . . . .	0,1	4,3	1,0	0,4		0%
126	—	—	12,4	0,5			
	<i>l</i> -Valin . . . . .	—	13,7	1,0	0,5		
	—	0,1	2,9	0,4		77%	
	<i>l</i> -Valin . . . . .	0,1	2,5	0,4	0		100%
116	—	—	10,7	0,4			
	<i>l</i> -Valin . . . . .	—	12,2	1,0	0,6		
	—	0,01	10,7	1,1		0%	
	<i>l</i> -Valin . . . . .	0,01	10,3	0,8	-0,3		100%
122	—	—	4,4	0,5			
	<i>l</i> -Asparagins. . .	—	8,2	1,9	1,4		
	—	+)*)	1,9	0,8			
	<i>l</i> -Asparagins. . .	+)*)	3,2	1,4	0,6		57%

\*) As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Zusatz, Endkonzentration 0,001-m.

Natriumfluorid (0,01-m.) hemmen noch den Aminosäure-Abbau, nicht mehr die Leeratmung, auch wenn der Magnesium- und Calciumionenzusatz zum Puffer weggelassen wird. Über die Hemmung des oxydativen Abbaues von p-Phenylendiamin, Bernsteinsäure, l-Äpfelsäure, d,l-Milchsäure, Brenztraubensäure und Zitronensäure gibt Tabelle 16 Aufschluss. Die Oxydation von p-Phenylendiamin, Bernsteinsäure, Milchsäure und Zitronensäure wird kaum beeinflusst, die von Brenztraubensäure kommt durch Fluoridzusatz (wie durch Malonsäurezusatz) überhaupt erst messbar zum Vorschein, während die von Äpfelsäure gehemmt wird, wenn auch nicht in gleich ausgesprochener Weise wie die Leeratmung und der Aminosäure-Abbau. Dass die Hemmungen tatsächlich durch die Fluorid- und nicht durch die Natrium-Ionen verursacht werden, haben wir durch hier nicht wiedergegebene Vergleichsversuche mit 0,1-m. NaCl bewiesen. Diese ergaben keine Hemmungen.

**Tabelle 16.**

Hemmung der Leeratmung und des oxydativen Abbaues von p-Phenylendiamin, Bernsteinsäure, l-Äpfelsäure, d,l-Milchsäure, Brenztraubensäure und Zitronensäure durch 0,1-m. Natriumfluorid.

Meerschweinchennierenschnitte in Phosphat-Ringer.

Ver- such Nr.	Substrat- Endkonzentration m.	NaF- Zu- satz	Q <sub>O<sub>2</sub></sub>	Q <sub>O<sub>2</sub></sub> für Substrat- Abbau	% Hem- mung der Leer- atmung	% Hem- mung des Substrat- Abbaues
140	—	—	10,9			
	p-Phenylendiamin 0,02 .....	—	30,1	19,2	61%	20%
	—	+	4,3			
	p-Phenylendiamin	+	19,6	15,3		
120	—	—	15,7			
	Bernsteinsäure 0,02	—	27,9	12,2	54%	19%
	—	+	7,2			
	Bernsteins. ....	+	17,1	9,9		
124	—	—	10,7			
	Äpfels. 0,02 .....	—	22,6	11,9	68%	48%
	—	+	3,4			
	Äpfels. ....	+	9,6	6,2		
125	—	—	13,2			
	Milchs. 0,04 .....	—	17,4	4,2	70%	0%
	—	+	4,0			
	Milchs. ....	+	8,2	4,2		
130	—	—	14,2			
	Brenztraubens. 0,04	—	12,6	-1,6	73%	Steigerung
	—	+	3,8			
	Brenztraubens. ...	+	8,4	4,6		
125	—	—	13,2			
	Zitronens. 0,02 ...	—	20,3	7,1	70%	0%
	—	+	4,0			
	Zitronens. ....	+	13,6	9,6		



Hemmung durch Carbonylreagentien.

Wir haben schliesslich noch die Hemmung der Leeratmung und des *l*-Alanin-Abbaues durch Semicarbazid und Hydrazin 0,01-m. untersucht (Tabelle 17). Semicarbazid hemmt die Leeratmung kaum, den *l*-Alanin-Abbau massig, während Hydrazin erstere massig, letztere ziemlich stark hemmt.

Tabelle 18 gibt eine abschliessende Übersicht über die Wirkung der verschiedenen Hemmsubstanzen auf den Abbau der untersuchten Substrate. Sie zeigt deutlich die Verwandtschaft der für die Leeratmung und für den Abbau von *l*-Alanin und *l*-Valin nötigen Enzymsysteme, den Unterschied in der Hemmbarkeit des Abbaues von *l*-Alanin und *l*-Valin einerseits, von *l*-Asparaginsäure andererseits, die Beziehungen zwischen Succino-dehydrase und *l*-Asparaginsäure-abbauendem Ferment, endlich die Spezifitätsunterschiede der Malon- und Pyrophosphorsäurehemmungen.

Tabelle 17.

Hemmung der Leeratmung und des *l*-Alanin-Abbaues durch 0,01-m. Semicarbazid und 0,01-m. Hydrazin.

Meerschweinchennierenschnitte in Phosphat-Ringer.  
*l*-Alanin-Endkonzentration 0,04-m.

Ver- such Nr.	<i>l</i> -Ala- nin- Zusatz	Hemm- substanz	Q <sub>O<sub>2</sub></sub>	Q <sub>NH<sub>3</sub></sub>	Q <sub>NH<sub>3</sub></sub> für Alanin- Abbau	% Hem- mung der Leer- atmung	% Hem- mung des Alanin- Abbaues
113	—	—	13,9	0,6			
	+	—	15,1	1,3	0,7		
	—	Semicarbazid ..	13,0	0,5		6%	
	+	Semicarbazid ..	12,4	0,9	0,4		43%
	—	Hydrazin .....	7,2	0,5		48%	
	+	Hydrazin .....	6,0	0,7	0,2		71%

Tabelle 18.

Übersicht über die Wirkung der untersuchten Hemmsubstanzen.  
Die Hemmung ist durch + bezeichnet.

Hemm- substanz m.	p-Phe- nyl- en- di- amin	Bern- stein- säure	<i>l</i> -As- para- gin- säure	Brenz- traun- ben- säure	Zitro- nen- säure	<i>d, l</i> - Milch- säure	<i>l</i> -Äp- fel- säure	Leer- at- mung	<i>l</i> -Ala- nin	<i>l</i> -Va- lin
HClN 0,001	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Jodessig- säure 0,001	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+
As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 0,001	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+
Malonsäure 0,05 .....	—	+	+	—	—	+	+	+	+	+
Pyrophos- phorsäure 0,02 .....	—	+	+	—	—	—	—	—	—	—
NaF 0,1 .....	—	—	+	—	—	—	+	+	+	+

Konkurrenzversuche zwischen *l*-Alanin, *l*-Valin und *l*-Asparaginsäure.

Nach den Hemmversuchen werden *l*-Alanin und *l*-Valin durch das gleiche, *l*-Aspara- ginsäure dagegen durch ein verschiedenes Enzym abgebaut. Die Konkurrenzversuche bestätigen diese Ergebnisse. In Tabelle 19 wird je einer der mehrmals mit dem gleichen

Resultat ausgeführten Konkurrenzversuche zwischen *l*-Alanin und *l*-Valin einerseits, *l*-Alanin und *l*-Asparaginsäure andererseits wiedergegeben. Die Aminosäurekonzentrationen wurden so gewählt, dass eine weitere Erhöhung der Konzentration keinen stärkeren Abbau ergab. Da der *l*-Asparaginsäure-Abbau nur in Gegenwart von arseniger Säure gemessen werden kann, diese aber den *l*-Alanin-Abbau beträchtlich hemmt, wurde eine Konzentration an arseniger Säure gewählt, die die Desaminierung von *l*-Alanin nur zu ungefähr 50% hemmt und für die Messung der Ammoniakbildung aus *l*-Asparaginsäure gerade noch ausreicht. Dies ist bei einer Konzentration von 0,0005-m. der Fall.

Tabelle 19.

Beispiel eines Konkurrenzversuches zwischen *l*-Alanin und *l*-Valin und zwischen *l*-Alanin und *l*-Asparaginsäure.

Meerschweinchennierenschnitte in Phosphat-Ringer.

Aminosäure-Endkonzentration 0,04-m.

As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Endkonzentration 0,0005-m.

Ver- such Nr.	Aminosäure-Zusatz	As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> -Zusatz	Q <sub>NH<sub>3</sub></sub> für Substrat- Abbau
57	<i>l</i> -Alanin . . . . .	—	1,6
	<i>l</i> -Valin . . . . .	—	0,5
	<i>l</i> -Alanin + <i>l</i> -Valin . . . . .	—	1,3
179	<i>l</i> -Alanin . . . . .	+	0,4
	<i>l</i> -Asparaginsäure . . . . .	+	1,4
	<i>l</i> -Alanin + <i>l</i> -Asparaginsäure . . . . .	+	1,8

Einfluss von Bernsteinsäure und *d,l*-Milchsäure auf den Abbau von *l*-Alanin.

Die Desaminierung von *l*-Asparaginsäure und *l*-Glutaminsäure durch Rattennierenschnitte wird nach Krebs<sup>5)</sup> durch gleichzeitige Zugabe von *d,l*-Milchsäure, Brenztraubensäure, Bernsteinsäure oder  $\alpha$ -Ketoglutarinsäure gehemmt. Wird anstelle von *l*-Asparaginsäure ein Ammoniumsalz zusammen mit dem zweiten Substrat zu den Schnitten gegeben, so verschwindet bedeutend weniger Ammoniak als der Desaminierungshemmung von *l*-Asparaginsäure durch das betreffende Substrat entsprechen würde. Daraus wird geschlossen, dass es sich bei der Hemmung der Desaminierung der beiden Aminosäuren durch „oxydierbare Substrate“ nicht um einen Verbrauch des gebildeten Ammoniaks zu Synthesezwecken handelt. Die Hemmung wird als Konkurrenz um den aktivierten Sauerstoff durch zwei verschiedene Fermentsysteme aufgefasst. Mit anderen Worten, das *l*-Asparaginsäure und das *l*-Glutaminsäure abbauende Ferment sind Dehydrasen, der beim Abbau freiwerdende Wasserstoff hat den gleichen Weg über verschiedene Überträger zum aktivierten Sauerstoff zurückzulegen wie der z. B. aus Milchsäure durch die Lactico-dehydroase abgespaltene Wasserstoff. Kann nun ein Überträger in der Zeiteinheit nur eine beschränkte Menge Wasserstoff weitergeben, so werden die beiden Substrate mittels des abgelösten Wasserstoffs um diesen Überträger konkurrieren und beide entsprechend weniger abgebaut werden.

Wir konnten bei gleichzeitigem Zusatz von *l*-Alanin und Bernsteinsäure zu Nierenschnitten keine, bei Zusatz von *l*-Alanin und *d,l*-Milchsäure eine deutlich verminderte Ammoniakbildung beobachten. Das Ammoniak-Defizit könnte aber in unseren Versuchen auch auf einem Verbrauch des gebildeten Ammoniaks zu Synthesezwecken beruhen, da bei gleichzeitiger Zugabe von kleinen Ammoniumchloridmengen und Succinat oder Lactat ungefähr gleichviel Ammoniak verschwindet wie aus *l*-Alanin bei Anwesenheit von Bernsteinsäure oder Milchsäure weniger gebildet wird. Versuche siehe Tabelle 20 und 21.

**Tabelle 20.**

Einfluss von 0,02-m. Bernsteinsäure und 0,04-m. *d,l*-Milchsäure auf die Ammoniakbildung aus 0,04-m. *l*-Alanin durch Meerschweinchennierenschnitte.

Ver- such Nr.	Substratzusätze	Q <sub>O<sub>2</sub></sub>	Q <sub>NH<sub>3</sub></sub>	Q <sub>NH<sub>3</sub></sub> für Alanin- Abbau	Q <sub>NH<sub>3</sub></sub> Verbrauch durch Milch- säure oder Bernstein- säure
93	—	13,0	0,6		
	<i>l</i> -Alanin.....	15,5	2,0	1,4	
	<i>d,l</i> -Milchsäure .....	17,1	0		
	<i>l</i> -Alanin + <i>d,l</i> -Milchsäure .	18,8	1,0	1,0	- 0,4
175	—	14,4	1,0		
	<i>l</i> -Alanin.....	14,2	2,0	1,0	
	Bernsteinsäure .....	26,4	0,1		
	<i>l</i> -Alanin + Bernsteins. ...	21,9	0	0	- 1,0

**Tabelle 21.**

Verbrauch von Ammoniak beim Abbau von 0,02-m. Bernsteinsäure und 0,04-m. *d,l*-Milchsäure durch Meerschweinchennierenschnitte in Gegen- wart von kleinen Mengen Ammoniumchlorid.

Ver- such Nr.	Substrat- zusatz	NH <sub>3</sub> in mm <sup>3</sup> bei Versuchs- Beginn	NH <sub>3</sub> in mm <sup>3</sup> nach 60 Min. Versuch	mg Trocken- Gewebe	Q <sub>NH<sub>3</sub></sub>	Q <sub>O<sub>2</sub></sub>
182	—	—	20,8	23,1	0,8	13,1
	Bernsteinsäure	—	15,7	23,6	0,7	31,7
	—	170	170	21,2	0	13,2
	Bernsteinsäure	170	139,8	16,7	- 1,3	35,5
192	—	—	34,2	53,1	0,6	12,9
	Milchsäure ....	—	26,6	56,5	0,5	18,7
	—	170	146,6	56,8	- 0,4	12,9
	Milchsäure ....	170	120,3	54,0	- 0,9	18,2

Wir sind daran, die Frage des Ammoniakschwundes weiter zu klären und werden in einer späteren Arbeit darüber berichten.

Es ist aber trotzdem wahrscheinlich, vor allem aus dem Verhalten der Substrate gegenüber verschiedenen Hemmsubstanzen, dass es sich auch beim *l*-Alanin abbauenden Ferment um eine Dehydrase handelt. Ihr Verhalten gegenüber Hemmsubstanzen steht dem der Malico- und Lactico-dehydrase am nächsten, was am ehesten aus der ähnlichen chemischen Struktur der Substrate zu erklären ist.

Bildung von Brenztraubensäure aus *l*-Alanin.

1. Bestimmung der Brenztraubensäure nach *Straub*<sup>25</sup>).

Wird die Suspensionsflüssigkeit der Nierenschnitte nach Versuchsende auf Brenztraubensäure untersucht, so findet man regelmässig eine geringe Brenztraubensäuremenge in den Ansätzen mit *l*-Alanin, die aber nur 10—20% der theoretisch aus den Ammoniak-

werten zu erwartenden Menge beträgt. Die Leerwerte der Ansätze ohne *l*-Alanin betragen meist null. Da, wie wir festgestellt haben, zu Nierenschnitten zugesetzte kleine Brenztraubensäuremengen im Laufe einer Stunde in Sauerstoffatmosphäre bei 38° restlos verschwinden, sind die mitgeteilten niedrigen Brenztraubensäurewerte leicht zu verstehen. Aus den Hemmversuchen war jedoch hervorgegangen, dass der Brenztraubensäure-Abbau durch arsenige Säure stärker gehemmt wird als der *l*-Alanin-Abbau. Wir führten deshalb die Versuche mit Zusatz von 0,0005-m. arseniger Säure aus und erhielten nun, bei einer Hemmung des *l*-Alanin-Abbaues von ca. 50%, 70 bis 100% der zu erwartenden Menge Brenztraubensäure. Tabelle 22 gibt einen dieser zahlreich ausgeführten Versuche wieder.

Tabelle 22.

Beispiel der Brenztraubensäurebildung aus *l*-Alanin mit und ohne Zusatz von 0,0005-m. arseniger Säure.

Meerschweinchennierenschnitte in Phosphat-Ringer.  
*l*-Alanin-Endkonzentration 0,04-m.

Ver- such Nr.	Ala- nin- Zu- satz	As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> - Zu- satz	Q <sub>NH<sub>3</sub></sub>	Q <sub>NH<sub>3</sub></sub> aus Alanin	Q <sub>Brenz- traubensäure</sub>	Q <sub>B</sub> aus Alanin	% des theoret. Wertes für Brenztrauben- säure
139	—	—	0,9		0,29		
	+	—	2,5	1,6	0,58	0,29	$\frac{0,29 \times 100}{1,6} = 18\%$
	—	+	0,9		0,28		
	+	+	1,8	0,9	0,96	0,68	$\frac{0,68 \times 100}{0,9} = 76\%$

## 2. Isolierung der Brenztraubensäure als Dinitro-phenylhydrazon des Acetaldehyds im Ätherextrakt.

Nachdem die Brenztraubensäure als Reaktionsprodukt des *l*-Alanin-Abbaues kolorimetrisch nachgewiesen war, versuchten wir auch den chemischen Nachweis als Dinitrophenylhydrazon.

Zu diesem Zwecke wurden Grossversuche in folgender Art angestellt: in sechs 200 cm<sup>3</sup> Erlenmeyer-Kolben wurden je 30 cm<sup>3</sup> Phosphat-Ringer enthaltend 0,02-m. *l*-Alanin und 0,0005-m. As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> gegeben, dazu Schweine-Nierenschnitte (Gesamtrockengewicht ca. 5 g). Schütteln bei 38° unter Sauerstoffdurchleitung während einer Stunde. Hernach Enteiweissung der Suspensionsflüssigkeit durch den achten Teil des Volumens 30-proz. Trichloressigsäure. Obwohl wir nach der *Straub*'schen Bestimmung in der enteieisssten Lösung einen für unsere Verhältnisse recht hohen Brenztraubensäurewert (Q Brenztraubensäure = 1,4) erhielten, gelang es uns nicht, aus dieser Lösung die gebildete Brenztraubensäure als 2,4-Dinitro-phenylhydrazon auszufällen. Extrahiert man die mit Trichloressigsäure enteieissste Lösung während 8 Stunden im Flüssigkeits-Extraktionsapparat mit Äther, dampft man dann die ätherische Lösung nach Zusatz und Durchschütteln mit einigen cm<sup>3</sup> Wasser ein, so lässt sich aus dem wässrigen Rückstand mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin ein rotbraunes Hydrazon ausfällen, das in schönen, langen Nadeln krystallisiert und einen Schmelzpunkt von 147° zeigt, der auch bei mehrmaligem Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol konstant bleibt. Wie Parallelversuche ergaben, verhält sich Brenztraubensäure in gleicher Weise. Man erhält hier ebenfalls das in langen Nadeln krystallisierende 2,4-Dinitro-phenylhydrazon vom Schmelzpunkt ca. 150°. Eine Mischschmelzpunktbestimmung ergab keine Schmelzpunktserniedrigung. Es handelt sich hier um das Dinitro-phenylhydrazon des Acetaldehyds, denn ein auf gleiche Weise dargestelltes Dinitro-phenylhydrazon des Acetaldehyds ergab denselben Schmelzpunkt. Durch die lange dauernde Ätherextraktion der Suspensionsflüssigkeit wird also die Brenztraubensäure zum grössten Teil zum Acetaldehyd decarboxyliert.

### 3. Isolierung der Brenztraubensäure als 2,4-Dinitro-phenylhydrazon.

Die Tatsache, dass wir in der enteweissten Suspensionsflüssigkeit der Grossversuche die Brenztraubensäure nicht direkt als Dinitro-phenylhydrazon nachweisen konnten, führten wir auf die Anwesenheit von kolloiden, die Fällung verhindernden Bestandteilen zurück. Wir dialysierten daher die enteweisste Lösung im Cellophanschlauch 12 Stunden im Eisschrank gegen das gleiche Volumen destilliertes Wasser und gaben hernach zur Aussenflüssigkeit den dritten Teil des Volumens in 2-n. HCl gesättigter Dinitrophenylhydrazinlösung zu. In kurzer Zeit fiel ein feiner, zitronengelber Niederschlag aus, der sich als das Brenztraubensäure-phenylhydrazon erwies. Gewicht des getrockneten Niederschlags 35 mg, entsprechend ungefähr 12 mg Brenztraubensäure. Aus der kolorimetrischen Bestimmung zu erwartende Menge Brenztraubensäure 15 mg. Schmelzpunkt des ungereinigten Niederschlags 211—213°, Mischschmelzpunkt 214—215°. Nach Umkrystallisation aus Alkohol Schmelzpunkt 215° (unkorrigiert). Die Mikroelementaranalyse, ausgeführt von der Firma *Sandoz A.G.*, für die wir auch an dieser Stelle bestens danken, ergab einen Stickstoffgehalt von 20,79 (20,64)%, was mit der berechneten Menge 20,89% gut übereinstimmt.

### Besprechung der Ergebnisse.

Die wichtigste Tatsache, die aus den vorliegenden Untersuchungen hervorgeht, ist wohl der Nachweis der Bildung von Brenztraubensäure aus *l*-Alanin in Gegenwart von Nierenschnitten verschiedener Tiere. Während die Menge Sauerstoff, die pro Mol desaminiertes *l*-Alanin verbraucht wird, infolge der ungefähr 20mal höheren Leeratmung nicht genau zu bestimmen ist, kann pro Mol gebildetes Ammoniak annähernd 1 Mol gebildete Brenztraubensäure festgestellt werden. Der erste Abbau von *l*-Alanin in der tierischen Niere erfolgt demnach in gleicher Weise wie derjenige von *d*-Alanin.



Im Gegensatz zu *d*-Alanin wird *l*-Alanin aber nur durch überlebende, intensiv atmende Zellaggregate abgebaut. Extrakte oder gar Trockenpräparate spalten diese *l*-Aminosäure nicht.

Als weiterer Unterschied im Abbau von *l*- und *d*-Aminosäuren tritt mehr und mehr die Vielheit und engere Spezifität der *l*-Aminosäure-oxydasen gegenüber der geringeren Spezifität der *d*-Aminosäure-oxydasen hervor. Ein Beitrag dafür bildet die hier nachgewiesene Trennung der *l*-Alanin-oxydase, die vielleicht noch andere aliphatische Monoamino-monocarbonsäuren anzugreifen vermag, von der *l*-Asparaginsäure-oxydase, die noch von *Krebs* als *l*-Aminosäure-oxydase schlechthin dargestellt wurde, obwohl auch dieser Autor schon die Möglichkeit der Existenz mehrerer *l*-Aminosäure-oxydasen in Erwägung gezogen hat. Die beiden Enzyme, *l*-Alanin-oxydase und *l*-Asparaginsäure-oxydase, unterscheiden sich durch ihr Verhalten gegenüber Zusatz von arseniger Säure und von Pyrophosphorsäure. Arsenige Säure hemmt die *l*-Alanin-, aber nicht die *l*-Asparaginsäure-oxydase, Pyrophosphorsäure hemmt die *l*-Asparaginsäure-, aber nicht die *l*-Alanin-oxydase. Ferner spricht der Konkurrenzversuch eindeutig für ihre Verschiedenheit.

Der *l*-Alanin-Abbau zeigt in seiner Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen Zellgiften eine ganz ausgesprochene Ähnlichkeit mit der Eigenatmung und dem oxydativen Abbau von *l*-Äpfelsäure und *d,l*-Milchsäure durch Nierenschnitte. Blausäure, arsenige Säure, Jodessigsäure, Malonsäure hemmen alle diese Prozesse in gleicher Weise, Natriumfluorid alle mit Ausnahme des Milchsäure-Abbaues. Wir vermuten deshalb, dass es sich auch bei der *l*-Alanin-oxydase um ein ganzes Fermentsystem handeln könnte, zusammengesetzt aus *l*-Alanin-dehydrase, Wasserstoffüberträgern und Cytochromsystem. Da das beim *l*-Alanin-Abbau gebildete Ammoniak in Gegenwart von *d,l*-Milchsäure oder *l*-Äpfelsäure sehr wahrscheinlich zu Synthesen verbraucht wird, ist es uns bisher noch nicht gelungen, die Dehydrasenatur durch den Konkurrenzversuch zu beweisen. Wir sind daran, diese Verhältnisse abzuklären. Dass es sich dabei nicht einfach um eine mit der Zellatmung gekoppelte Reaktion handelt, glauben wir daraus schließen zu dürfen, dass der Abbau von *l*-Alanin fluoridempfindlicher ist als die Leeratmung, dass er ferner durch Semicarbazid gehemmt wird, das die Leeratmung kaum beeinflusst. Aus der Blausäurehemmung, die für die Leeratmung und den *l*-Alanin-Abbau gleich verläuft, schließen wir auf die wahrscheinliche Mitbeteiligung der Cytochrom-oxydase bei der oxydativen Desaminierung des *l*-Alanins. Ob die Hemmbarkeit durch arsenige Säure und durch Jodessigsäure auf die Blockierung für die Aktivität des Fermentsystems notwendiger Sulphydrylgruppen schliessen lässt, kann noch nicht entschieden werden, ebenfalls nicht, ob die Natriumfluoridhemmung für die Notwendigkeit eines zweiwertigen Metalls als Coferment spricht. Möglicherweise zeigt die Hemmung des *l*-Alanin-Abbaues durch Carbonylreagentien an, dass auch Carbonylgruppen für die Wirkung des Fermentsystems nötig sind.

Während für das *l*-Alanin-angreifende Ferment, das der Lactico- und Malico-dehydrase sehr nahe steht, die Dehydrasenatur noch nicht ausser Zweifel steht, hat *Krebs* durch seine oben angeführten Konkurrenzversuche dies für das *l*-Asparaginsäure abbauende Ferment sichergestellt. Unsere Hemmversuche zeigen nun für diese *l*-Asparaginsäure-dehydrase, dass sie eine gewisse Verwandtschaft zur Succino-dehydrase aufweist. Beide werden durch arsenige Säure nicht beeinflusst und beide werden durch Pyrophosphat gehemmt, während alle anderen von uns untersuchten Dehydrasen bei unseren Versuchsbedingungen das umgekehrte Verhalten zeigen. Sie werden durch arsenige Säure gehemmt, durch Pyrophosphorsäure nicht beeinflusst. Die Succino-dehydrase unterscheidet sich jedoch von der *l*-Asparaginsäure-dehydrase durch ihre Widerstandsfähigkeit gegenüber Jodessigsäure und Natriumfluorid, die beide die *l*-Asparaginsäure-dehydrase stark hemmen. Wie beim *l*-Alanin-Abbau stellt sich auch

beim *l*-Asparaginsäure-Abbau die Frage der Beteiligung von aktiven Sulphydrylgruppen und eines zweiwertigen Metalls am Ferment-system.

Die Unspezifität der Malonsäurehemmung gegenüber der Spezifität der Pyrophosphorsäurehemmung ist bereits besprochen worden. Zum Schluss muss nochmals darauf hingewiesen werden, dass diese Ergebnisse mit Nierenschnitten erhalten wurden und nicht auf Organ-extrakte übertragen werden dürfen.

#### Zusammenfassung.

1. *l*-Alanin wird in der Niere der Ratte, des Meerschweinchens und des Schweines zu Brenztraubensäure oxydativ desaminiert. Pro Mol gebildetes Ammoniak kann unter geeigneten Bedingungen annähernd 1 Mol gebildete Brenztraubensäure festgestellt werden. Die Brenztraubensäure wurde kolorimetrisch nach der Methode von *Straub* und präparativ als 2,4-Dinitro-phenylhydrazon nachgewiesen.

2. Der Abbau des *l*-Alanins ist an die intakte Zellstruktur gebunden. Er erfolgt am intensivsten im Organschnitt, bedeutend geringer im Organbrei, der noch kleinste Gewebsbröckchen enthält, er fehlt im zellfreien Organextrakt.

3. Jede Einwirkung, die die Gewebsatmung herabsetzt, hemmt in gleicher Weise auch den *l*-Alaninabbau, so 0,001-m. Blausäure, 0,001-m. arsenige Säure, 0,001-m. Jodessigsäure, 0,05-m. Malonsäure und 0,1-m. Natriumfluorid. Ausserdem hemmen deutlich auch 0,01-m. Natriumfluorid, 0,01-m. Semicarbazid und 0,01-m. Hydrazin, die die Gewebsatmung nur wenig beeinflussen.

4. Der Abbau von *l*-Valin durch Nierenschnitte wird ebenfalls durch die genannten Konzentrationen Blausäure, arsenige Säure, Jodessigsäure, Malonsäure und Natriumfluorid gehemmt. Diese Ergebnisse sowie Konkurrenzversuche zwischen *l*-Alanin und *l*-Valin sprechen dafür, dass beide *l*-Aminosäuren durch das gleiche Ferment angegriffen werden.

5. Der Abbau von *l*-Asparaginsäure durch Nierenschnitte wird dagegen durch arsenige Säure nicht gehemmt, während Blausäure, Jodessigsäure, Malonsäure und Natriumfluorid, ferner auch 0,02-m. Pyrophosphorsäure hemmen. Diese Resultate sowie Konkurrenzversuche zwischen *l*-Alanin und *l*-Asparaginsäure zeigen, dass der Abbau von *l*-Alanin und von *l*-Asparaginsäure durch zwei verschiedene Fermente erfolgt.

6. Es wurde ferner der Einfluss der genannten Hemmsubstanzen auf den oxydativen Abbau von *p*-Phenylendiamin, Bernsteinsäure, *l*-Äpfelsäure, *d,l*-Milchsäure, Brenztraubensäure und Zitronensäure durch Nierenschnitte untersucht. Auf Grund dieser vergleichenden Versuche wird die Möglichkeit diskutiert, dass der *l*-Alanin-Abbau

durch ein Fermentsystem erfolgt, das sich aus einer *l*-Alanin-dehydroase, Wasserstoffüberträgern und einem Cytochromsystem zusammensetzt. Weiter wird auf die Verwandtschaft des *l*-Alanin abbauenden Fermentes mit dem Milch- und Apfelsäure abbauenden Fermentensystem einerseits, des *l*-Asparaginsäure abbauenden Fermentensystems mit der Succin-oxydase andererseits hingewiesen.

7. Die Tatsache, dass 0,05-m. Malonsäure die Leeratmung und den Abbau von *l*-Alanin, *l*-Valin, *l*-Asparaginsäure, Bernsteinsäure, *l*-Äpfelsäure und *d,l*-Milchsäure hemmt, 0,02-m. Pyrophosphorsäure dagegen nur den Abbau von Bernsteinsäure und *l*-Asparaginsäure, spricht gegen die Spezifität der Malonsäurehemmung für die Succinodehydroase.

Fräulein *G. Schönberg* sei auch an dieser Stelle für wertvolle Mithilfe bei vielen Versuchen bestens gedankt.

Diese Arbeit wurde dem einen (*G.*) von uns durch ein Stipendium von der *Stiftung für biologisch-medizinische Stipendien der Schweizerischen Akademie der medizinischen Wissenschaften* ermöglicht, für das er auch hier seinen herzlichsten Dank aussprechen möchte.

Basel, im Dezember 1943  
Physiologisch-chemisches Institut der Universität.

#### Literatur.

- 1) *Neubauer*, Mediz. Habil., München 1908; *D. Arch. Klin. Med.* **95**, 211 (1909); *Neubauer* und *Fromherz*, *Z. physiol. Ch.* **70**, 326 (1911); *Fromherz*, *Z. physiol. Ch.* **70**, 351 (1911).
- 2) *F. Knoop*, *Z. physiol. Ch.* **67**, 489 (1910).
- 3) *G. Embden* und *Schmitz*, *Bioch. Z.* **29**, 423 (1910).
- 4) *H. A. Krebs*, *Z. physiol. Ch.* **217**, 191 (1933); **218**, 157 (1933).
- 5) *H. A. Krebs*, *Biochem. J.* **29**, 1620 (1935).
- 6) *E. Abderhalden* und *Tezner*, *Z. physiol. Ch.* **232**, 79 (1935).
- 7) *S. Edlbacher*, *H. Baur* und *H. R. Stachelin*, *Z. physiol. Ch.* **270**, 165 (1941).
- 8) *S. Edlbacher* und *H. Grauer*, *Helv.* **26**, 864 (1943).
- 9) *S. Edlbacher* und *A. Zeller*, *Z. physiol. Ch.* **242**, 253 (1936).
- 10) *K. Lang*, *Klin. Woch.* **22**, 529 (1943).
- 11) *P. Karrer* und *H. Frank*, *Helv.* **23**, 948 (1940).
- 12) *K. Lang* und *U. Westphal*, *Z. physiol. Ch.* **276**, 179 (1942).
- 13) *F. Cedrangolo*, *Enzymologia* **11**, 1 (1941).
- 14) *K. Felix*, *K. Zorn* und *H. Dirr-Kaltenbach*, *Z. physiol. Ch.* **247**, 141 (1937).
- 15) *F. Bernheim* und *M. L. C. Bernheim*, *J. Biol. Chem.* **107**, 275 (1934).
- 16) *F. Bernheim*, *J. Biol. Chem.* **111**, 217 (1935).
- 17) *K. Felix* und *K. Zorn*, *Z. physiol. Ch.* **268**, 257 (1941).
- 18) *Kotake* und *Masayama*, *Z. physiol. Ch.* **243**, 237 (1936).
- 19) *F. Bernheim* und *M. L. C. Bernheim*, *J. Biol. Chem.* **96**, 325 (1932).
- 20) *H. Weil-Malherbe* und *H. A. Krebs*, *Biochem. J.* **29**, 2077 (1935).
- 21) *M. Neber*, *Z. physiol. Ch.* **240**, 70 (1936).
- 22) *K. Felix* und *S. Naka*, *Z. physiol. Ch.* **264**, 123 (1940).
- 23) *H. von Euler*, *Adler*, *Günther* und *Das*, *Z. physiol. Ch.* **254**, 61 (1938).
- 24) *Conway*, *Biochem. J.* **27**, 419 (1933).
- 25) *F. B. Straub*, *Z. physiol. Ch.* **244**, 117 (1936).
- 26) *O. Warburg*, *Biochem. Z.* **189**, 354 (1927).



- 27) *E. A. Zeller*, *Helv.* **21**, 1645 (1938).  
 28) *Quastel und Wooldridge*, *Biochem. J.* **22**, 689 (1928).  
 29) *Gözy und Szent-Györgyi*, *Z. physiol. Ch.* **224**, 1 (1934).  
 30) *F. Knoop und Martius*, *Z. physiol. Ch.* **242**, I (1936).  
 31) *H. A. Krebs und Johnson*, *Enzymologia* **4**, 148 (1937).  
 32) *H. Weil-Malherbe*, *Biochem. J.* **31**, 297 (1937).  
 33) *Quastel und Wheatley*, *Biochem. J.* **26**, 2169 (1932).  
 34) *K. Lohmann*, *Bioch. Z.* **262**, 152 (1933).  
 35) *Hopkins und Morgan*, *Biochem. J.* **32**, 611 (1938).  
 36) *Rapkin*, *Biochem. J.* **32**, 1729 (1938).  
 37) *Voegtlin, Rosenthal und Johnson*, *Publ. Health Report* **46**, 339 (1931).  
 38) *O. Warburg*, *Bioch. Z.* **310**, 384 (1942).  
 39) *Leloir und Dixon*, *Enzymologia* **9**, 81 (1937).  
 40) *H. A. Krebs*, *Biochem. J.* **29**, 1951 (1935).

## 18. Zur Kenntnis der Triterpene.

(86. Mitteilung<sup>1)</sup>).

### Über das Birkenteeröl

von *L. Ruzicka*, *A. G. Boer* und *Ed. Rey*.

(24. XII. 43.)

*K. A. Vesterberg* und *F. Nydahl*<sup>2)</sup> erhielten bei der fraktionierten Destillation der neutralen Bestandteile des Birkenteeröls von 244–260° siedende Anteile, die sie als Sesquiterpene bezeichneten, da die Analysenwerte ungefähr auf die Formel  $C_{15}H_{24}$  stimmten. Die physikalischen Daten zweier Fraktionen des Kohlenwasserstoffgemisches waren:  $d_4^{20} = 0,890$  und  $0,897$ ,  $n_D^{20} = 1,500$  und  $1,502$ ,  $[\alpha]_D = +8,3^0$  und  $+13,1^0$ . Diese Kohlenwasserstoffe gaben keine kristallisierten Hydrochloride, lieferten aber beim Erhitzen mit Schwefel ein Dehydrierungsprodukt, woraus die Autoren ein Pikrat vom Smp. 127° erhalten konnten, dessen Analysenwerte dem Pikrat eines Naphthalinkohlenwasserstoffs  $C_{13}H_{14}$  entsprachen. Der aus dem Pikrat regenerierte Kohlenwasserstoff siedete bei 252° und zeigte  $n_D^{22} = 1,587$ . Da dieses Pikrat nach den Analysenwerten und dem Schmelzpunkt auf Sapotalin-pikrat (Smp. 129°) hinweist, die Lichtbrechung dagegen von jener des Sapotalins<sup>3)</sup> ( $n_D^{15} = 1,609$ ) beträchtlich abweicht, war eine genauere Untersuchung des Dehydrierungsproduktes von *Vesterberg* und *Nydahl* wünschenswert. Wir hatten diese Arbeit schon 1928 in Utrecht begonnen, bevor noch die erste Dehydrierung eines Triterpens zu Sapotalin<sup>4)</sup> und anderen Naphthalin-Kohlenwasserstoffen<sup>5)</sup> durchgeführt war.

<sup>1)</sup> 85. Mitt. *Helv.* **26**, 2283 (1943).

<sup>2)</sup> *Svensk. Kem. Tidskr.* **39**, 117 (1927); nach *C.* **1927**, II, 1103.

<sup>3)</sup> *Ruzicka, Huyser, Pfeiffer und Seidel*, *A.* **471**, 37 (1929).

<sup>4)</sup> *Ruzicka und van Veen*, *R.* **48**, 1018 (1929).

<sup>5)</sup> Vgl. besonders *Helv.* **15**, 431 (1932).

Handels-Birkenteer wurde in ätherischer Lösung nacheinander erschöpfend mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung, Natronlauge und Wasser ausgeschüttelt. Den neutralen Anteil kochte man noch zur Entfernung vielleicht anwesender verseifbarer Produkte einige Stunden mit 10-proz. alkohol. Natronlauge. Die Destillation der so gewonnenen neutralen Bestandteile gab ein kontinuierlich siedendes Gemisch von unterhalb 100 bis über 200° (12 mm). Die von 110—160° (12 mm) siedenden Fraktionen wurden mit ½ Grammatom Schwefel bis zum Aufhören der Schwefelwasserstoffentwicklung ungefähr 20 Stunden auf 180—250° erhitzt. Das ganze im Vakuum destillierte Dehydrierungsprodukt versetzte man mit einer alkohol. Lösung der halben Gewichtsmenge Pikrinsäure und regenerierte aus dem Pikratgemisch, das abfiltriert und mit kaltem Alkohol nachgewaschen war, die aromatischen Kohlenwasserstoffe durch Behandeln mit Alkali.

Bei der Vakuumdestillation (12 mm) wurden folgende Fraktionen aufgefangen: 1) 100—130°, 2) 130—140°, 3) 140—150°, 4) 150—160°, 5) 160—170°, 6) 170—180°.

Die aus den einzelnen Fraktionen bereiteten Pikrate zeigten nach wiederholtem Umkrystallisieren folgende Schmelzpunkte:

1) 124—125°, 2) 127—128°, 3) 130—131°, 4) 137—138°, 5) 154—155°, 6) 155—156°.

Pikrat vom Smp. 127—128° (aus Frakt. 2).

4,665; 4,469 mg Subst. gaben 9,590; 9,195 mg CO<sub>2</sub> und 1,62; 1,57 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>O<sub>7</sub>N<sub>3</sub> (aus C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>) Ber. C 56,10 H 3,93%

C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>O<sub>7</sub>N<sub>3</sub> (aus C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>) Ber. „ 57,13 „ 4,28%  
Gef. „ 56,10; 56,15 „ 3,89; 3,93%

Pikrat vom Smp. 154—155° (aus Frakt. 5).

4,770; 4,801 mg Subst. gaben 10,210; 10,285 mg CO<sub>2</sub> und 2,02; 1,96 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>O<sub>7</sub>N<sub>3</sub> (aus C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>) Ber. C 58,09 H 4,63%

Gef. „ 58,41; 58,45 „ 4,74; 4,59%

Daraus folgt das Vorliegen mehrerer Hydro-naphthalinkohlenwasserstoffe im Birkenteeröl, die bei der Dehydrierung mit Schwefel ein Gemisch homologer Alkyl-Naphthaline lieferten<sup>1)</sup>.

Da man nicht sicher sein konnte, ob die analysierten Pikrate einheitlich waren, wurde die Untersuchung damals abgebrochen, nachdem noch von den Fraktionen 2 und 3 des Gemisches der Naphthalinkohlenwasserstoffe die Daten<sup>2)</sup> bestimmt waren:

Frakt. 2)  $d_4^{20} = 1,013$ ;  $n_D^{20} = 1,613$

Frakt. 3)  $d_4^{20} = 1,013$ ;  $n_D^{20} = 1,609$

Die von *Vesterberg* und *Nydahl* angegebene Lichtbrechung von 1,587 scheint also tatsächlich zu niedrig zu sein.

Nachdem wir später bei der Dehydrierung der Triterpenverbindungen, sowie bei der pyrolytischen Zersetzung einzelner derselben, gefolgt von einer Dehydrierung der Pyrolysenprodukte, verschiedene Erfahrungen gesammelt hatten, war in Betracht zu ziehen, dass die zu Naphthalin homologen dehydrierbaren alicyclischen Kohlenwasserstoffe des Birkenteeröls vielleicht keine natürlichen Sesquiterpene vorstellen, wie es *Vesterberg* und *Nydahl* meinten, sondern

<sup>1)</sup> Wir müssen es, besonders bei Berücksichtigung der weiter unten mitgeteilten, später erhaltenen Ergebnisse, dahingestellt sein lassen, ob das Pikrat vom Smp. 127°, das *Vesterberg* und *Nydahl* isolierten, ein Gemisch der Pikrate der homologen C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>H<sub>14</sub> und C<sub>14</sub>H<sub>16</sub> war, oder ob es doch zufällig reines Sapotalin-pikrat vorstellte.

<sup>2)</sup> Für Sapotalin werden von *Ruzicka*, *Huyser*, *Pfeiffer* und *Seidel*, l. c., die Daten  $d_4^{15} = 1,010$  und  $n_D^{15} = 1,6092$  angegeben.

## Pyrolysenprodukte des in der Birkenrinde zu einem hohen Betrag anwesenden Triterpendiols Betulin.

Da sich auf Grund unserer Erfahrungen aus Gemischen homologer Naphthalinkohlenwasserstoffe reine Individuen am besten<sup>1)</sup> durch fraktionierte Krystallisation der Doppelverbindungen mit Trinitro-benzol bereiten lassen, so regenerierten wir aus den oben beschriebenen einzelnen Pikraten die Kohlenwasserstoffe, führten diese in Trinitro-benzolate über und erzielten beim fraktionierten Krystallisieren aus Methanol Endprodukte mit folgenden konstant bleibenden Schmelzpunkten:

- a) aus der Fraktion 1: Trinitro-benzolat Smp. 151—152°
- b) aus Fraktionen 2 und 3: Trinitro-benzolat Smp. 147—148°
- c) aus Fraktionen 5 und 6: Trinitro-benzolat Smp. 180—181°

Diese Schmelzpunkte entsprechen genau jenen der Trinitro-benzolate des 2,7-Dimethyl-naphthalins (a), des 1,2,7-Trimethyl-naphthalins (Sapotalin) (b) und des 1,2,5,6-Tetramethyl-naphthalins (c). Mit synthetischen Vergleichspräparaten wurden keine Erniedrigungen der Schmelzpunkte beobachtet. Es folgt darnach, dass unser analysiertes Pikrat vom Smp. 127—128° annähernd reines Sapotalin-pikrat (Smp. 128—129°) und das analysierte, bei 154—155° schmelzende Präparat wohl 1,2,5,6-Tetramethyl-naphthalin-pikrat (Smp. 155—156°) war. Das Pikrat vom Smp. 124—125° (Frakt. 1) bestand sicherlich aus einem Gemisch, das reich an Pikrat des 2,7-Dimethyl-naphthalins war.

a) Trinitro-benzolat vom Smp. 151—152°:

3,962 mg Subst. gaben 8,488 mg CO<sub>2</sub> und 1,354 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{18}H_{15}O_6N_3$  (aus  $C_{12}H_{12}$ ) Ber. C 58,53 H 4,09%  
 Gef. „ 58,46 „ 3,82%

b) Trinitro-benzolat vom Smp. 147—148°:

3,798 mg Subst. gaben 8,298 mg CO<sub>2</sub> und 1,549 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{19}H_{17}O_6N_3$  (aus  $C_{13}H_{14}$ ) Ber. C 59,52 H 4,48%  
 Gef. „ 59,62 „ 4,56%

c) Trinitro-benzolat vom Smp. 180—181°:

3,774 mg Subst. gaben 8,376 mg CO<sub>2</sub> und 1,661 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{20}H_{19}O_6N_3$  (aus  $C_{14}H_{16}$ ) Ber. C 60,45 H 4,82%  
 Gef. „ 60,57 „ 4,92%

Der Kohlenwasserstoff der Fraktionen 5 und 6 (c) war fest, schmolz nach dem Umkrystallisieren aus Methanol und Sublimieren im Hochvakuum bei 115—116° und gab mit einem synthetischen Vergleichspräparat von 1,2,5,6-Tetramethyl-naphthalin (Smp. 116—117°) keine Schmelzpunktserniedrigung. Das aus dem Kohlenwasserstoff bereitete Pikrat schmolz nach dem Umkrystallisieren bei 155°; mit einem Vergleichspräparat wurde keine Schmelzpunktserniedrigung beobachtet.

1,2,5,6-Tetramethyl-naphthalin (Smp. 115—116°)

3,741 mg Subst. gaben 12,500 mg CO<sub>2</sub> und 2,906 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{14}H_{16}$  Ber. C 91,25 H 8,75%  
 Gef. „ 91,19 „ 8,69%

Aus den oben mit b) bezeichneten Fraktionen des Sapotalin-trinitro-benzolats wurde der Kohlenwasserstoff regeneriert und daraus ein bei 156—157° schmelzendes Styphnat erhalten. Die Mischprobe mit einem bei der gleichen Temperatur schmelzenden Styphnat des synthetischen Sapotalins gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

Aus den oben mit a) bezeichneten Fraktionen des 2,7-Dimethyl-naphthalin-trinitro-benzolats wurde gleichfalls der Kohlenwasserstoff regeneriert und daraus ein bei 158—159°

<sup>1)</sup> Am wenigsten sind die Styphnate dazu geeignet.

schmelzendes Styphnat erhalten. Auch hier konnte durch die Mischprobe mit einem Vergleichspräparat die Identität des Kohlenwasserstoffs mit 2,7-Dimethyl-naphthalin bewiesen werden.

Es wurden bisher bei der Dehydrierung des Betulins mit Selen oder Palladium von homologen Naphthalinkohlenwasserstoffen nur das 1,2,7-Trimethyl- und das 1,2,5,6-Tetramethyl-naphthalin beobachtet<sup>1)</sup>, noch nicht dagegen das 2,7-Dimethyl-naphthalin<sup>2)</sup>. Inzwischen gelang auch noch der Nachweis des letzteren Kohlenwasserstoffs im Vorlauf des Sapotalins, und zwar besonders leicht, wenn man sich des Trinitro-benzolats bei der Isolierung bedient. Zur Identifizierung dienten auch hier Schmelzpunkt und Mischproben des Pikrats, Trinitro-benzolat und Styphnats.

Als Resultat dieser Untersuchung folgt, dass die zu homologen Naphthalin-kohlenwasserstoffen (2,7-Dimethyl-, 1,2,7-Trimethyl- und 1,2,5,6-Tetramethyl-naphthalin) dehydrierbaren Anteile des Birkenteeröls tatsächlich keine Sesquiterpene sind, sondern Pyrolysenprodukte des Betulins<sup>3)</sup>.

Die Analysen sind von den Herren Dr. W. Schoeller, Berlin, und W. Manser in unserem Laboratorium ausgeführt worden.

Aus den organisch-chemischen Laboratorien  
der Rijksuniversiteit Utrecht und der  
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

## 19. Steroide und Sexualhormone.

(91. Mitteilung<sup>4)</sup>).

Über  $\beta'$ -[3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\beta$ -Trioxy-nor-cholanyl-(23)]- $\Delta^{\alpha',\beta'}$ -butenolid<sup>5)</sup>,  
ein Homologes der digitaloiden Aglucone

von L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und H. Heusser.

(24. XII. 43.)

Die synthetischen Arbeiten auf dem Gebiete der digitaloiden Aglucone haben bis jetzt besonders zur Herstellung solcher Analoga der natürlichen Lactone geführt, die entweder keine Hydroxyl-Gruppen besitzen oder eine solche Gruppe nur in Stellung 3 des Steringerüsts tragen<sup>6)</sup>. Da der Sterinkern der natürlichen Vertreter meist

<sup>1)</sup> Helv. 15, 453 (1932); 17, 439 (1934).

<sup>2)</sup> Helv. 17, 440 (1934). Es wurde damals darauf hingewiesen, dass noch niedriger molekulare Naphthalinkohlenwasserstoffe als Sapotalin vorliegen, deren Reindarstellung über das Pikrat bzw. Styphnat jedoch nicht gelang.

<sup>3)</sup> Weniger in Betracht kommt als Ausgangsmaterial die nur in geringer Menge in der Birkenrinde anwesende Acetyl-oleanolsäure (Helv. 17, 426 (1934)).

<sup>4)</sup> 90. Mitt. Helv. 27, 66 (1944).

<sup>5)</sup> Formel IVc; zur Nomenklatur siehe Helv. 25, 435 (1942).

<sup>6)</sup> Vgl. dazu die 89. Mitt. dieser Reihe, Helv. 26, 2274 (1943).

mehrfach mit Hydroxylen substituiert ist, war es von Interesse, diese synthetischen Versuche auf polyhydroxylierte Steroide auszu dehnen.

Ausgangsstoffe, die zu derartigen Synthesen benutzt werden können, wie beispielsweise die Ätiocholsäure, sind zwar bekannt, aber recht schwierig zugänglich. Es lag deshalb nahe, auch ausgehend von der leicht erhältlichen Cholsäure (I) eine solche Synthese durchzuführen. Es musste dabei ein Homologes der digitaloiden Lactone entstehen, bei welchem zwischen das Cyclopentano-hydrophenanthren-Gerüst und die Lacton-Gruppe eine aliphatische Kette eingeschoben ist, ähnlich wie bei einem Lacton, das wir früher<sup>1)</sup> aus  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Oxy-cholensäure hergestellt haben. Entsprechend der damals gewählten Nomenklatur ist das neue homologe Lacton (IVc) als  $\beta'$ -[3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\beta$ -Trioxy-nor-cholanyl-(23)]- $\Delta^{\alpha,\beta'}$ -butenolid zu bezeichnen.

Zur Indizierung 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\beta$  der Hydroxyl-Gruppen ist folgendes zu bemerken. Die Bezeichnung 3 $\alpha$  für das eine Hydroxyl der Cholsäure wird allgemein verwendet und braucht nicht besonders motiviert zu werden.

Die Oxy-Gruppe am C-Atom 7 steht, wie bekannt, in trans-Stellung zum Methyl an C 10 und zum Wasserstoffatom an C 5<sup>2)</sup>. In Bezug auf das Ringgerüst der Sterine nimmt sie also die gleiche Lage ein, wie die Oxy-Gruppe an C 3 und muss demnach mit 7 $\alpha$  bezeichnet werden, sofern man mit den Indices  $\alpha$  und  $\beta$  eine Aussage über die tatsächliche Konfiguration verknüpfen will, wie es neuerdings vorgeschlagen wurde<sup>3)</sup>.

Die Hydroxyl-Gruppe an C 12 stimmt sterisch mit derjenigen der Desoxy-cholsäure überein, wie unter anderem die Überführung von Cholsäure in Desoxy-cholsäure zeigt<sup>4)</sup>. Ihre Lage relativ zum Kerngerüst ist derjenigen der beiden anderen Oxy-Gruppen entgegengesetzt und wird von Reichstein und Koehlin<sup>5)</sup> mit 12 $\beta$  bezeichnet.

Der Aufbau des ungesättigten Lactons (IVc), der ausgehend von der Cholsäure über mehrere Zwischenstufen führte, bot erwartungsgemäss nicht unerhebliche experimentelle Schwierigkeiten, die grösstenteils auf die mangelnde Krystallisationsfreudigkeit mancher Cholsäure-Derivate zurückzuführen waren und nur durch ausgiebigen Gebrauch chromatographischer Reinigungsmethoden überwunden werden konnten.

Nach Fertigstellung der experimentellen Arbeiten gelangte durch ein Referat in den British Chemical Abstracts eine Veröffentlichung von W. S. Knowles, J. Fried und R. C. Elderfield<sup>6)</sup> zu unserer Kenntnis, die sich die Ausführung der gleichen Synthese zur Aufgabe machten. Diese Forscher konnten schon in den ersten Stufen nicht zu krystallisierten Derivaten gelangen und brachen deshalb ihre Versuche ab.

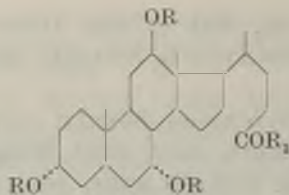
<sup>1)</sup> Helv. 25, 435 (1942).

<sup>2)</sup> G. Giacomello, G. 69, 799 (1939).

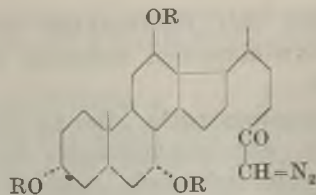
<sup>3)</sup> E. Seebeck und T. Reichstein, Helv. 26, 541 (1943).

<sup>4)</sup> F. Boedecker und H. Volk, B. 55, 2302 (1922); G. A. D. Haslewood, Nature 150, 211 (1942). <sup>5)</sup> Helv. 25, 918 (1942).

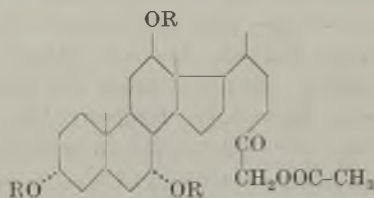
<sup>6)</sup> B. C. A. 1942, A II, 415. Die Originalarbeit (J. Org. Chem. 7, 383 (1942)) ist uns leider z. Zt. nicht zugänglich.



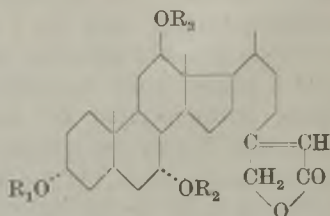
I: R = H; R<sub>1</sub> = OH  
 Ia: R = HCO; R<sub>1</sub> = OH  
 Ib: R = HCO; R<sub>1</sub> = Cl



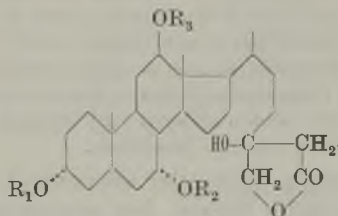
II: R = HCO  
 IIa: R = H



III: R = H  
 IIIa: R = CH<sub>3</sub>CO  
 IIIb: R = HCO



IV: R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>CO  
 IVa: R<sub>1</sub> = H; R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>CO  
 IVb: R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = HCO  
 IVc: R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H



V: R<sub>1</sub> = H; R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = HCO  
 Va: R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H

Zur Herstellung des der Cholsäure entsprechenden Diazoketons (IIa) wurde Triformyl-cholsäure-chlorid (Ib) in üblicher Weise mit Diazomethan umgesetzt. Es erwies sich jedoch als notwendig, die von *F. Cortese* und *L. Baumann*<sup>1)</sup> angegebene Vorschrift zur Herstellung des Säurechlorids (Ib) in verschiedenen Punkten abzuändern, da wir sonst im weiteren Verlauf der Synthese nicht zu krystallisierten Verbindungen gelangen konnten. Da zu vermuten war, dass die leicht abspaltbaren Formyl-Gruppen während der weiteren Reaktionsstufen keinen genügenden Schutz für die Oxy-Gruppen bieten würden, wurde das Triformyl-diazoketon (II) vorsichtig alkalisch verseift und dann durch aufeinanderfolgende Behandlung mit Eisessig und Acetanhydrid in das krystallisierte 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\beta$ , 25-Tetracetoxy-24-keto-25-homo-cholan (IIIa) übergeführt. Die Umsetzung des letzteren mit Bromessigester nach *Reformatsky* führte zu einem Präparat, das einen stark positiven *Legal*-Test zeigte, nach chromato-

<sup>1)</sup> Am. Soc. 57, 1393 (1935).

graphischer Reinigung und Umfällen aus Alkohol auf ein Triacetoxybutenolid (IV) stimmende Analysenwerte ergab, aber nicht krystallisiert werden konnte. Durch vorsichtige saure Verseifung wurde daraus das krystallisierte 3-Oxy-7,12-diacetoxy-lacton (IVa) gewonnen.

Die Acetoxy-Gruppen in 7- und 12-Stellung konnten auch bei energischerer Behandlung mit Säure nicht verseift werden. Bei der Verseifung mit Alkali liess sich ebenfalls nur das 3-Oxy-7,12-diacetoxy-lacton (IVa) in krystallisierter Form fassen, während ein grosser Teil des Ausgangsmaterials offenbar unter Aufspaltung des Lactonringes angegriffen und zerstört wurde. Die Herstellung des gesuchten Trioxy-lactons (IVc) liess sich also auf diesem Wege nicht verwirklichen.

Da bekanntlich Formiat-Gruppen bedeutend leichter verseifbar sind als Acetate, so versuchten wir anschliessend doch noch die Umsetzung nach *Reformatsky* mit dem Triformyl-ketol-acetat (IIIb) durchzuführen, welches aus dem Triformyl-diazoketon (II) in guter Ausbeute hergestellt werden kann. Man erhält dabei sehr komplex zusammengesetzte Gemische, da wie erwartet die Formyl-Gruppen während der Reaktion und der Aufarbeitung leicht abgespalten werden. Je nach den verwendeten Reaktionsbedingungen konnten, wenn auch in geringen Ausbeuten, 3 krystallisierte Reaktionsprodukte, das Triformoxy-butenolid (IVb), das 3 $\alpha$ -Oxy-7 $\alpha$ ,12 $\beta$ -diformoxy- $\beta'$ -oxy-butanolid (V) und das Tetraoxy-butanolid (Va) isoliert werden. Die beiden letzten Verbindungen verhalten sich im *Legal*-Test negativ.

Die Triformyl-Verbindung (IVb) liess sich nun im Gegensatz zum Triacetyl-lacton (IV) unter milden Bedingungen zum gesuchten  $\beta'$ -[3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\beta$ -Trioxy-nor-cholanyl-(23)]- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolid (IVc) verseifen. Durch Acetylierung dieses Trioxy-lactons und nachfolgende partielle Verseifung in Stellung 3 liess sich daraus das bereits erwähnte 3-Oxy-7,12-diacetoxy-lacton (IVa) gewinnen, so dass die Reihe der aus dem Triformyl-ketol-acetat (IIIb) hergestellten Derivate mit dem aus dem Triacetyl-ketol-acetat (IIIa) erhaltenen Lacton (IV) verknüpft werden konnte.

Der *Rockefeller-Foundation* in New-York und der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil<sup>1)</sup>.

#### Triformyl-cholsäure (Ia)<sup>2)</sup>.

25 g gereinigte Cholsäure (I) vom Smp. 200—201° wurden in 50 cm<sup>3</sup> 95-proz. Ameisensäure gelöst und 5½ Stunden auf 50 bis 60° erhitzt. Bei der gleichen Temperatur wurde die Ameisensäure im Vakuum abgedampft und der ausfallende Krystallkuchen ½ Stunde im Vakuum bei 95° getrocknet. Der Rückstand wurde in 250 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst, bei Siedehitze mit 300 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und langsam auf 0° abge-

<sup>1)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

<sup>2)</sup> F. Cortese und L. Baumann, *Am. Soc.* 57, 1393 (1935).

kühlt. Beim Auftreten der ersten Trübung wurde geimpft. Die Triformyl-cholsäure scheidet sich in feinen Nadeln aus. Die Ausbeute an Rohprodukt vom Smp. 198—200° betrug 22 g.

Zur weiteren Reinigung wurde noch dreimal aus Alkohol umkrystallisiert und dann 24 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet. Der Schmelzpunkt stieg dabei auf 210—211°. Ausbeute: 11,0 g.

Diese sorgfältige Reinigung ist notwendig, wenn man in den folgenden Stufen zu krystallisierten Produkten gelangen will. Zur Analyse wurde bei 80° 16 Stunden im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{21} = +83,6^{\circ} \quad (c = 0,773 \text{ in Chloroform})$$

3,772 mg Subst. gaben 9,099 mg CO<sub>2</sub> und 2,743 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>O<sub>8</sub> Ber. C 65,83 H 8,19%  
Gef. ,, 65,83 ,, 8,14%

#### Triformyl-cholsäure-chlorid (Ib).

27,0 g Triformyl-cholsäure wurden in 300 cm<sup>3</sup> siedendem, absolutem Benzol gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluss mit 60 g Thionylchlorid 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Das Benzol und das überschüssige Thionylchlorid wurden im Vakuum abgedampft und das noch am Rohprodukt haftende Thionylchlorid durch zweimaliges Zusetzen von wenig Benzol und Abdampfen im Vakuum ausgetrieben. Das Triformyl-cholsäure-chlorid bildet eine leicht gelbe, zähe Masse und wurde roh weiterverarbeitet<sup>1)</sup>.

#### 3α, 7α, 12β-Triformoxy-24-keto-25-diazo-25-homo-cholan (II).

Das rohe Triformyl-cholsäure-chlorid, erhalten aus 27,0 g Triformyl-cholsäure, wurde in 150 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol gelöst und bei -10° langsam unter Umschwenken zu 800 cm<sup>3</sup> einer ätherischen Lösung zugetropft, die 23,2 g Diazomethan enthielt. Die Reaktion setzte sofort unter starker Stickstoffentwicklung ein. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden bei -10°, dann 14 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das überschüssige Diazomethan wurde zusammen mit 450 cm<sup>3</sup> Äther abdestilliert, die Lösung dann filtriert und bei 50° Badtemperatur im Vakuum zur Trockne verdampft. Das rohe Diazoketon, das eine gelbe honigähnliche Masse bildete, wurde bei 50° in 18 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, geimpft und zur Krystallisation 24 Stunden bei Zimmertemperatur und 12 Stunden bei -10° stehen gelassen. Das 3α, 7α, 12β-Triformoxy-24-keto-25-diazo-25-homo-cholan (II) krystallisierte in feinen Nadeln, die am Boden des Gefäßes einen Krystallkuchen bildeten, der zerdrückt, abgenutscht und mit wenig Methanol gewaschen wurde. Ausbeute: 21,5 g, Smp. 128—129° (u. Zers.).

Zur Analyse wurde noch viermal aus Methanol umkrystallisiert, wobei der Zersetzungspunkt sich nicht mehr änderte, und dann 48 Stunden im Hochvakuum bei 50° über Phosphorperoxyd getrocknet.

$$[\alpha]_D^{21} = +87,2^{\circ} \quad (c = 1,333 \text{ in Chloroform})$$

3,824 mg Subst. gaben 9,074 mg CO<sub>2</sub> und 2,707 mg H<sub>2</sub>O

4,609 mg Subst. gaben 0,226 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (18°, 725 mm)

C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>O<sub>7</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 65,09 H 7,80 N 5,42%  
Gef. ,, 64,76 ,, 7,92 ,, 5,49%

#### 3α, 7α, 12β-Trioxo-24-keto-25-diazo-25-homo-cholan (IIa).

7,691 g im Hochvakuum getrocknetes 3α, 7α, 12β-Triformoxy-24-keto-25-diazo-25-homo-cholan (II) wurden mit 329 cm<sup>3</sup> einer methanolischen Kalilauge versetzt, deren Gehalt an Kaliumhydroxyd 2,7588 g (= 3,30 Äquiv.) betrug. Nach fünfständigem Stehen bei 20° im Dunkeln wurde bei 0° mit 330 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und die unverbrauchte Kalilauge mit 0,1-n. Salzsäure auf Phenolphthalein zurücktitriert. Die Titration ergab,

<sup>1)</sup> Das nach *F. Cortese* und *L. Baumann* [*Am. Soc.* **57**, 1393 (1935)] hergestellte Triformyl-cholsäure-chlorid eignet sich nicht zur Herstellung des Diazoketons.



dass 2,79 Äquiv. Kaliumhydroxyd zur Verseifung der Formyl-Gruppen verbraucht worden waren. Der grösste Teil des Methanols wurde nun im Vakuum bei Zimmertemperatur abgedampft, das Diazoketon in einem Gemisch von Äther und Essigester aufgenommen, die Lösung dreimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum bei 20° zur Trockene verdampft. Das 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\beta$ -Trioxy-24-keto-25-diazo-25-homocholan (IIa) bildete ein gelbes, zähflüssiges Öl, das nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte. Ausbeute: 7,20 g.

3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\beta$ , 25-Tetracetoxy-24-keto-25-homocholan (IIIa).

7,20 g rohes 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\beta$ -Trioxy-24-keto-25-diazo-25-homocholan (IIa) wurden unter Feuchtigkeitsausschluss mit 80 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Eisessig versetzt, 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, anschliessend langsam auf 95° erhitzt und 30 Minuten bei dieser Temperatur belassen, worauf die Stickstoffentwicklung beendet war. Der Eisessig wurde nun im Vakuum vollständig abgedampft. Der Rückstand, das rohe 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\beta$ -Trioxy-24-keto-25-acetoxy-25-homocholan (III), wurde mit 70 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid und 4 cm<sup>3</sup> Pyridin versetzt und bei einer Ölbadtemperatur von 160° 1½ Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Abdampfen des Acetanhydrids im Vakuum, wurde das dunkelgefärbte zähflüssige Rohprodukt an 110 g mit Salzsäure neutralisiertem Aluminiumoxyd chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol 1 : 1 und mit reinem Benzol erhaltenen Eluate ergaben 4,170 g eines farblosen Harzes, das aus Essigester-Hexan zur Krystallisation gebracht werden konnte. Es wurden 2,83 g reines 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\beta$ ,25-Tetracetoxy-24-keto-25-homocholan (IIIa) erhalten, das in langen Spiessen krystallisiert.

Zur Analyse wurde noch viermal aus Essigester-Hexan umkrystallisiert, wobei der Schmelzpunkt auf 132—132,5° stieg. Das Präparat wurde 48 Stunden im Hochvakuum bei 90° über Phosphorpentoxyd getrocknet und für die zweite Analyse vor dem Verbrennen kurz im Hochvakuum geschmolzen.

$$[\alpha]_D^{17} = +77,1^{\circ} (\pm 3^{\circ}) \quad (c = 1,190 \text{ in Chloroform})$$

3,806; 3,778 mg Subst. gaben 9,280; 9,209 mg CO<sub>2</sub> und 2,939; 2,949 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>33</sub>H<sub>50</sub>O<sub>9</sub> Ber. C 67,09

H 8,53%

Gef. „ 66,54; 66,52 „ 8,64; 8,73%

3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\beta$ -Triformoxy-25-acetoxy-24-keto-25-homocholan (IIIb)\*).

25 g im Hochvakuum bei 80° getrocknetes 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\beta$ -Triformoxy-24-keto-25-diazo-25-homocholan (II) wurden mit 250 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Eisessig auf dem Wasserbad erhitzt. Nach 25 Minuten war die Stickstoffentwicklung beendet. Der Eisessig wurde im Vakuum abgedampft, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gut gewaschen. Die Essigester-Lösung wurde getrocknet und das Lösungsmittel vollständig abgedampft. Der Rückstand wurde nun in 400 cm<sup>3</sup> Petroläther-Benzol 1 : 1 aufgenommen und chromatographisch gereinigt<sup>1)</sup>. Das Produkt konnte dann aus Äthanol zur Krystallisation gebracht werden. Das 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\beta$ -Triformoxy-25-acetoxy-24-keto-25-homocholan (IIIb) krystallisiert in feinen farblosen Plättchen. Ausbeute: 14,94 g.

Zur Analyse wurde noch viermal aus Äther umkrystallisiert, wobei der Smp. um ein Grad auf 118—119° stieg, dann im Hochvakuum 10 Stunden bei 80° über Phosphor-pentoxyd getrocknet und vor dem Verbrennen kurz im Vakuum geschmolzen.

\*) Die in dieser Weise bezeichneten Präparate sind in der Diplomarbeit *W. Schlegel*, E.T.H. Zürich, 1943, beschrieben.

<sup>1)</sup> Zum Chromatographieren sehr leicht verseifbarer Substanzen, wie z. B. der in dieser Arbeit beschriebenen Formyl-Verbindungen eignet sich sehr gut ein Aluminiumoxyd, das mit Essigester vorbehandelt wurde. Man schlämmt das Aluminiumoxyd mit Essigester auf, lässt 24 Stunden stehen, nutsch ab und wäscht mit frischem Essigester. Zur Reaktivierung wird im Vakuum 8 Stunden auf 170—180° erhitzt. Die Aktivität des so behandelten Aluminiumoxyds liegt zwischen Klasse I und II [nach *H. Brockmann* und *H. Schödder*, B. 74, 73 (1941)].

$$[\alpha]_D^{18} = +77,5^{\circ} \quad (c = 0,964 \text{ in Chloroform})$$

3,739 mg Subst. gaben 8,989 mg CO<sub>2</sub> und 2,668 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>30</sub> H <sub>44</sub> O <sub>9</sub>	Ber. C 65,67	H 8,08%
	Gef. ,, 65,61	,, 7,98%

$\beta'$ -[3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\beta$ -Triacetoxy-nor-cholanyl-(23)]- $\Delta\alpha'$ ,  $\beta'$ -butenolid (IV).

Aus einem Ansatz von 3,50 g mit Jod aktivierten Zinkflocken, 3,0 g 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\beta$ -25-Tetracetoxy-24-keto-25-homo-cholan (IIIa) und 40 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol wurden zum Trocknen der Apparatur 12 cm<sup>3</sup> Benzol abdestilliert. Darauf fügte man 6,8 g Bromessigester in 10 cm<sup>3</sup> absolutem Dioxan<sup>1)</sup> zu und destillierte weitere 2,5 cm<sup>3</sup> Benzol ab, wobei die Reaktion in Gang kam. Nach deren Abflauen wurde noch ½ Stunde bei einer Ölbadtemperatur von 110° am Rückfluss gekocht. Nun wurde mit absolutem Alkohol verdünnt, vom unverbrauchten Zink abgenutscht und das Reaktionsgemisch nach Zusatz von 10 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure 5 Minuten am Rückfluss auf dem Wasserbad gekocht. Die Lösung wurde dann im Vakuum eingeeengt, das Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Wasser, Hydrogencarbonat und nochmals mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt nach Abdampfen des Äthers 3,50 g Rohprodukt, das man über Nacht in 100 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid stehen liess und anschliessend 2 Stunden am Rückfluss kochte. Nach dem Entfernen des Acetanhydrids im Vakuum blieben 3,49 g eines dunkel gefärbten Harzes zurück, das stark positiven *Legal*-Test zeigte.

Nach zweimaliger chromatographischer Reinigung wurden 1,56 g einer farblosen Mittelfraktion erhalten, die weiter aus alkoholischer Lösung durch Zusatz von Wasser zweimal umgefällt wurde. Das Präparat wurde zur Analyse 36 Stunden im Hochvakuum über Phosphorperoxyd bei 50° und weitere 3 ½ Stunden bei 55° im Luftstrom getrocknet. Die amorphe Substanz schmilzt bei 85—90°.

$$[\alpha]_D^{17} = +74,0^{\circ} \quad (\pm 2^{\circ}) \quad (c = 1,015 \text{ in Chloroform})$$

3,517 mg Subst. gaben 8,908 mg CO<sub>2</sub> und 2,687 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>33</sub> H <sub>46</sub> O <sub>8</sub>	Ber. C 69,20	H 8,45%
	Gef. ,, 69,12	,, 8,55%

$\beta'$ -[3 $\alpha$ -Oxy-7 $\alpha$ , 12 $\beta$ -diacetoxy-nor-cholanyl-(23)]- $\Delta\alpha'$ ,  $\beta'$ -butenolid (IVa).

345 mg  $\beta'$ -[3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\beta$ -Triacetoxy-nor-cholanyl-(23)]- $\Delta\alpha'$ ,  $\beta'$ -butenolid (IV) wurden, in 20 cm<sup>3</sup> Dioxan gelöst, mit 8 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure 3 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Zugabe von 10 cm<sup>3</sup> Wasser dampfte man im Vakuum zur Trockene ein. Der harzige Rückstand verwandelte sich beim Verreiben mit Wasser in eine pulverige Masse, die abgenutscht und mit Wasser gewaschen wurde. Beim Umkrystallisieren aus Alkohol-Wasser schied sich das Präparat (260 mg) in feinen Nadeln vom Smp. 156—158,5° aus. Die Substanz krystallisiert mit 1 Mol Wasser, das auch im Vakuum bei längerem Erhitzen auf über 100° nicht abgegeben wird. Zur Analyse wurde dreimal aus Alkohol-Wasser umkrystallisiert und 24 Stunden bei 105° im Hochvakuum über Phosphorperoxyd getrocknet. Der Smp. stieg dabei auf 162,5—163,5°.

Zur zweiten Analyse wurde das Lacton vor dem Verbrennen bei 170° im Hochvakuum geschmolzen.

$$[\alpha]_D^{17} = +63,0^{\circ} \quad (c = 1,120 \text{ in Chloroform})$$

3,811 mg Subst. gaben 9,498 mg CO<sub>2</sub> und 2,946 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>31</sub> H <sub>46</sub> O <sub>7</sub> · H <sub>2</sub> O	Ber. C 67,85	H 8,82%
	Gef. ,, 68,01	,, 8,65%

3,608 mg Subst. gaben 9,262 mg CO<sub>2</sub> und 2,815 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>31</sub> H <sub>46</sub> O <sub>7</sub>	Ber. C 70,16	H 8,74%
	Gef. ,, 70,05	,, 8,73%

Das U.V.-Absorptionsspektrum weist die typische Bande mit einer Endabsorption bei 217 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 4,10) auf. Das Produkt zeigt positiven *Legal*-Test.

<sup>1)</sup> K. Hess und H. Frähm, B. 71, 2629 (1938).

$\beta'$ -[3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\beta$ -Triformoxy-nor-cholanyl-(23)]- $\Delta^{\alpha'}$ ,  $\beta'$ -butenolid (IVb)\*.

Analog der Reaktion von 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\beta$ , 25-Tetracetoxy-24-keto-25-homo-cholan (IIIa) mit Bromessigester und Zink wurden 3,57 g 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\beta$ -Triformoxy-24-keto-25-acetoxy-25-homo-cholan (IIIb) umgesetzt. Nach beendeter Reaktion kochte man 1 Stunde am Rückfluss, verdampfte im Vakuum zur Trockene und kochte dann in 100 cm<sup>3</sup> absolutem Toluol abermals 2 Stunden. Nach dem Verdampfen des Toluols im Vakuum wurde der Rückstand in absolutem Alkohol gelöst und vom unverbrauchten Zink abfiltriert. Der alkoholischen Lösung fügte man 7 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure und 150 cm<sup>3</sup> Wasser zu und kochte 1 Stunde am Rückfluss. Darauf wurde der Alkohol im Vakuum abgedampft, der Rückstand in Essigester aufgenommen und die Lösung mit Wasser, Hydrogencarbonat und nochmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und der Essigester abgedunstet. Der Rückstand, 3,78 g, wurde in 100 cm<sup>3</sup> Ameisensäure 14 Stunden auf 55–60° erwärmt. Nach dem Vertreiben der Ameisensäure im Vakuum nahm man den Rückstand in Essigester auf, wusch die Lösung neutral, trocknete sie und dampfte den Essigester ab.

Das Rohprodukt wurde durch zweimaliges Chromatographieren gereinigt, wonach die Mittelfractionen durch Methanolzusatz zur Krystallisation gebracht werden konnten. Das erhaltene Krystallinat wurde noch zweimal aus Aceton-Benzin umkrystallisiert, wobei 250 mg feiner Plättchen vom Smp. 227–228,5° erhalten wurden. Zur Analyse wurde 24 Stunden im Hochvakuum bei 90° getrocknet. Das Produkt gibt einen positiven *Legal*-Test.

$$[\alpha]_D^{17} = +75,16^{\circ} \quad (c = 1,040 \text{ in Chloroform})$$

3,754 mg Subst. gaben 9,291 mg CO<sub>2</sub> und 2,689 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>O<sub>8</sub> Ber. C 67,90 H 7,98%  
Gef. „ 67,54 „ 8,02%

$\beta'$ -[3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\beta$ -Trioxy-nor-cholanyl-(23)]- $\Delta^{\alpha'}$ ,  $\beta'$ -butenolid (IVc).

298 mg  $\beta'$ -[3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\beta$ -Triformoxy-nor-cholanyl-23]- $\Delta^{\alpha'}$ ,  $\beta'$ -butenolid (IV b) wurden in 40 cm<sup>3</sup> Dioxan gelöst und bei 95° tropfenweise mit 0,1-n. Natronlauge versetzt. Man dosierte die Zugabe der Lauge so, dass die Lösung des Butenolids auf Phenolphthalein stets nur ganz schwach alkalisch reagierte. Nach 14, 42 bzw. 97 Minuten waren 5,61, 11,22 bzw. 16,85 cm<sup>3</sup> 0,1-n. NaOH (1, 2 bzw. 3 Äquiv.) verbraucht.

Die Lösung wurde nun zur Trockene verdampft. Der nicht krystallisierte Rückstand wurde in wenig Chloroform gelöst und auf eine mit Benzol bereitete Säule von 12 g Aluminiumoxyd gegeben. Die mit Äther-Aceton 1 : 1 und Aceton eluierten Anteile ergaben 120 mg eines farblosen Harzes, das aus Methanol-Wasser in feinen Nadeln krystallisierte. Ausbeute: 100 mg. Smp. 187,5–189,5°. Es wurde noch zweimal umkrystallisiert, wobei der Schmelzpunkt auf 190–190,5° stieg. Zur Analyse wurde 12 Stunden bei 80° über Phosphorpentoxyd im Hochvakuum getrocknet und vor dem Verbrennen im Vakuum kurz geschmolzen. Das Produkt zeigt einen positiven *Legal*-Test.

$$[\alpha]_D^{16} = +23,14^{\circ} \quad (c = 1,240 \text{ in Chloroform})$$

3,728 mg Subst. gaben 9,935 mg CO<sub>2</sub> und 3,194 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub> Ber. C 72,61 H 9,48%  
Gef. „ 72,73 „ 9,58%

Acetylierung des  $\beta'$ -[3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\beta$ -Trioxy-nor-cholanyl-(23)]- $\Delta^{\alpha'}$ ,  $\beta'$ -butenolids (IVc) zum Triacetat (IV) und Verseifung desselben zum  $\beta'$ -[3 $\alpha$ -Oxy-7 $\alpha$ , 12 $\beta$ -diacetoxy-nor-cholanyl-(23)]- $\Delta^{\alpha'}$ ,  $\beta'$ -butenolid (IVa).

50 mg  $\beta'$ -[3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\beta$ -Trioxy-nor-cholanyl-(23)]- $\Delta^{\alpha'}$ ,  $\beta'$ -butenolid (IVc) wurden in 4 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid unter Zusatz von 4 Tropfen Pyridin bei einer Ölbadtemperatur von 160° 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Abdampfen des Acetanhydrids im Vakuum verblieben 55 mg Substanz, die in Benzol gelöst und durch 1,5 g Aluminiumoxyd filtriert wurden. 20 mg einer Mittelfraction wurden, wie früher beschrieben, in Dioxan mit Salzsäure verseift. Das Rohprodukt konnte nicht krystallisiert werden und wurde daher durch Adsorption an 600 mg Aluminiumoxyd gereinigt. Die mit Äther-

Aceton (9 : 1) eluierte Fraktion (17 mg) konnte aus Alkohol-Wasser in feinen Nadeln kristallisiert werden. Ausbeute 10 mg; Smp. 162—163,5°. Die Substanz erwies sich durch Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt, sowie durch alle übrigen Eigenschaften als identisch mit dem oben beschriebenen  $\beta'$ -[3 $\alpha$ -Oxy-7 $\alpha$ ,12 $\beta$ -diacetoxy-nor-cholanyl-(23)]- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolid (IVa).

$\beta'$ -[3 $\alpha$ -Oxy-7 $\alpha$ ,12 $\beta$ -diformoxy-nor-cholanyl-(23)]- $\beta'$ -oxy-butanolid (V)\*).

Die Rohprodukte aus einer wie oben beschrieben durchgeführten Umsetzung von 5 g 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\beta$ -Triformoxy-25-acetoxy-24-keto-25-homo-cholan mit Bromessigester und Zink wurden in 150 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst, mit 20 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure in 200 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und 3 Stunden geschüttelt. Anschliessend nahm man in Äther auf, wusch die Lösung, trocknete sie und dampfte den Äther ab. Als Rückstand blieben 4,7 g eines honiggelben Harzes.

2,1 g dieses Rohproduktes wurden an 48 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die mit Äther-Aceton erhaltenen Eluate (270 mg) liessen sich aus Benzol in feinen Plättchen kristallisieren.

Zur Analyse wurde noch dreimal aus Methanol-Wasser umkristallisiert und 16 Stunden bei 130° im Hochvakuum über Ätzkali getrocknet. Smp. 232—233°. *Legal-Test* negativ.

$$[\alpha]_D^{17} = +69,5^{\circ} \quad (c = 1,060 \text{ in Feinsprit})$$

3,668 mg Subst. gaben 8,982 mg CO<sub>2</sub> und 2,820 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>O<sub>8</sub> Ber. C 66,90 H 8,52%

Gef. „ 66,83 „ 8,60%

$\beta'$ -[3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\beta$ -Trioxy-nor-cholanyl-(23)]- $\beta'$ -oxy-butanolid (Va)\*).

Bei einer weiteren Umsetzung von 4,66 g 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\beta$ -Triformoxy-25-acetoxy-24-keto-25-homo-cholan (IIIb) mit Bromessigester und Zink wurde wie oben verfahren. Die Rohprodukte wurden in 200 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst, mit 30 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure und 1300 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und die Lösung 18 Stunden geschüttelt. Darauf wurde mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, der Alkohol im Vakuum ausgetrieben und die wässerigen Lösungen 5 Tage mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt ergab 3,4 g eines dunklen Harzes. Dieses wurde mit einer Mischung von 120 cm<sup>3</sup> Alkohol und 600 cm<sup>3</sup> Wasser aufgekocht, wobei 1,4 g braune Harze nicht in Lösung gingen. Man verdampfte nun die wässrig alkoholische Lösung zur Trockene und erhielt 2,0 g eines Rohproduktes mit negativem *Legal-Test*.

1,4 g desselben wurden an 20 g Aluminiumoxyd adsorbiert und gaben 340 mg einer Fraktion (Aceton), die ein zweites Mal an 9 g Aluminiumoxyd chromatographiert wurde. Mit Essigester wurden 120 mg reines  $\beta'$ -[3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\beta$ -Trioxy-nor-cholanyl-(23)]- $\beta'$ -oxy-butanolid (Va) eluiert. Das Produkt kristallisiert aus Methanol-Wasser in langen, farblosen Nadeln, die 1 Mol Krystallwasser enthalten. Bei 175° sintert die Substanz, gibt das Krystallwasser ab, rekrystallisiert und zeigt dann einen scharfen Schmelzpunkt bei 233—234°.

Zur Analyse kristallisierte man noch dreimal aus Aceton-Hexan um und trocknete 24 Stunden bei 100° im Hochvakuum. Vor dem Verbrennen wurde die Substanz ½ Stunde im Vakuum auf 186° erhitzt. *Legal-Test* negativ.

$$[\alpha]_D^{18} = +34,4^{\circ} \quad (c = 1,026 \text{ in Feinsprit})$$

3,625 mg Subst. gaben 9,252 mg CO<sub>2</sub> und 3,116 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>O<sub>6</sub> Ber. C 69,79 H 9,55%

Gef. „ 69,65 „ 9,62%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von den Herren *Hs. Gubser* und *W. Manser* ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der  
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

## 20. Zur Kenntnis der Sesquiterpene.

(62. Mitteilung<sup>1</sup>)).

### Ein neuartiger Sesquiterpenkohlenwasserstoff aus dem Blätteröl von *Cedrus atlantica* Manetti

von L. Ruzicka, H. Schinz und P. H. Müller

(24. XII. 43)

Nach Angaben verschiedener Autoren<sup>2</sup>) enthält das Holzöl von *Cedrus atlantica* rechtsdrehendes Cadinen, das sich daraus als Hydrochlorid vom Smp. 117—118° abtrennen lässt. Wir erhielten dagegen bei der Behandlung der Sesquiterpenfraktionen aus dem Blätteröl der *Cedrus atlantica* mit Chlorwasserstoff ein Dihydrochlorid vom Smp. 117—118°, das sich von Cadinen-dihydrochlorid trotz übereinstimmendem Schmelzpunkt und Bruttoformel deutlich unterschied und dem ein bisher unbekanntes Sesquiterpen zu Grunde liegt. Dass es sich dabei nicht um Cadinen handeln kann, geht vor allem aus folgenden Tatsachen hervor:

1. Das neue Dihydrochlorid vom Smp. 117—118° zeigt mit demjenigen aus *l*-Cadinen vom gleichen Schmelzpunkt eine Schmelzpunktserniedrigung von mehr als 20°.

2.  $[\alpha]_D$  des neuen Hydrochlorids beträgt  $-7,9^\circ$ , während wir für  $[\alpha]_D$  von *l*-Cadinen-dihydrochlorid verschiedener Provenienz  $-37,50^\circ$  (in Chloroform) fanden<sup>3</sup>).

3. Aus dem neuen Dihydrochlorid kann durch partielle Chlorwasserstoffspaltung ein gut definiertes Monohydrochlorid vom Smp. 59—60° und  $[\alpha]_D = +104^\circ$  erhalten werden, was beim Cadinen-dihydrochlorid nicht möglich ist.

Das neue Dihydrochlorid wurde aus der Sesquiterpenfraktion in 20—30-proz. Ausbeute gewonnen. Zur Reinigung eignet sich besonders Umkrystallisieren aus Essigester. Die Herstellung des Monohydrochlorids geschieht am besten durch blosses Umkrystallisieren des Dihydrochlorids aus Methylalkohol, wobei die Substanz 1 Mol Chlorwasserstoff verliert. Die Tendenz zur partiellen Chlorwasserstoffabspaltung macht sich bereits beim Umlösen des Dihydrochlorids aus Essigester bemerkbar. Durch Erhitzen des Dihydrochlorids auf

<sup>1</sup>) 61. Mitt. Helv. 27, 57 (1944).

<sup>2</sup>) Vgl. Grimal, C. r. 135, 582, 1057 (1902); Pfau und Plattner, Helv. 17, 129 (1934).

<sup>3</sup>) Cadinen-dihydrochlorid aus Copaivabalsamöl  $[\alpha]_D = -37,5^\circ$  ( $c = 6,51$ ); aus Sandelholzöl  $[\alpha]_D = -37,45^\circ$  ( $c = 8,76$ ); aus tertiärem Lavendel-Alkohol  $[\alpha]_D = -37,45^\circ$  ( $c = 5,52$ ), alle in Chloroform. Die in den Literaturangaben vorkommenden Schwankungen der Werte von  $-30$  bis  $-38^\circ$  dürften wahrscheinlich durch experimentelle Unsicherheiten bei der Drehungsbestimmung zu erklären sein. Über den letztgenannten Alkohol vgl. eine spätere Veröffentlichung.

120—150° gelangt man ebenfalls zum Monohydrochlorid, doch sind die Ausbeuten, besonders bei grösseren Ansätzen, geringer. Mit Alkali werden zum Teil schon beide Molekel Chlorwasserstoff eliminiert unter Bedingungen, wo bei einem Teil des Dihydrochlorids Abspaltung überhaupt noch nicht eingetreten war, denn sogar bei 4-stündigem Kochen mit alkoholischer Lauge und darauffolgender Destillation mit Wasserdampf konnte aus dem Destillat teilweise noch unverändertes Dihydrochlorid direkt abfiltriert werden<sup>1)</sup>, wogegen sich Monohydrochlorid nicht nachweisen liess. Bei 8-stündigem Kochen des Dihydrochlorids mit 20-proz. alkoholischer Kalilauge erhält man das reine Sesquiterpen, dessen  $[\alpha]_D + 67^\circ$  beträgt. Aus dem regenerierten Kohlenwasserstoff, dessen Dichte und Lichtbrechung dem Typus der Hydronaphthaline (Cadinen bzw. Eudesmen) entsprechen, lässt sich wieder das ursprüngliche Dihydrochlorid gewinnen.

Bei der Ozonisation des neuen Sesquiterpens konnten keine einheitlichen, grösseren Spaltstücke, auch nicht nach dem Nachoxydieren mit Kaliumpermanganat isoliert werden, ferner liessen sich weder Formaldehyd noch Aceton nachweisen. Es scheint also, dass die Doppelbindungen innerhalb der Ringe liegen und keine Methylen- oder Isopropyliden-Gruppe vorhanden ist.

Bei der Behandlung mit Selen tritt erst bei ungefähr 310° Dehydrierung ein. Als Dehydrierungsprodukt erhielten wir zum grössten Teil 1,6-Dimethyl-naphthalin. Daneben konnten aus den höher siedenden Anteilen in geringer Menge höherschmelzende Trinitro-benzolate erhalten werden. Zwecks Gewinnung grösserer Mengen der denselben entsprechenden Dehydrierungsprodukte wurde eine Reihe von Dehydrierungen mit Selen, sowie auch mit Palladium unter verschiedenen Versuchsbedingungen ausgeführt; die günstigste Ausbeute wurde bei 310° mit Palladium erhalten, dem 1% Kupfer beigemischt war. Durch oftmaliges Umkrystallisieren gelang schliesslich die Isolierung eines anscheinend einheitlichen, bei 191° schmelzenden Trinitro-benzolats, das nach Analyse einem Kohlenwasserstoff  $C_{15}H_{18}$  entsprach. Der aus dem genannten Derivat regenerierte Kohlenwasserstoff ist fest, zeigt den Smp. 81—82° und liefert ein bei 165—166° schmelzendes Pikrat. Auch die Analysenwerte dieser beiden Präparate weisen auf die Formel  $C_{15}H_{18}$  hin.

Da alle bis jetzt bekannten Dehydrierungsprodukte natürlicher bicyclischer Sesquiterpenverbindungen 1—2 Methylgruppen und eine Isopropylgruppe als Seitenkette besitzen, vermuteten wir zuerst, dass es sich bei dem neuen Kohlenwasserstoff um ein mit Cadalin isomeres Dimethyl-isopropyl-naphthalin handle. Dass dies jedoch nicht der Fall ist, zeigte uns ein Vergleich der U.V.-Absorptionsspektren. Die Absorptionskurve des neuen  $C_{15}H_{18}$  (Fig. A, Kurve 1, Hauptmax.

<sup>1)</sup> Es scheint eigenartig, dass das Dihydrochlorid so leicht wasserdampfflüchtig ist.

$\lambda = 296 \text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,78$ ) unterschied sich von jener des Cadalins (Fig. A, Kurve 3, Hauptmax.  $\lambda = 290 \text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,8$ ) durch eine relativ starke Verschiebung nach dem sichtbaren Teil des Spektrums. Nun weiss man, dass bei aromatischen Kohlenwasserstoffen eine Verschiebung in Richtung der grösseren Wellenlängen durch Vermehrung der Zahl der Alkylsubstituenten bewirkt wird. Es war somit in Betracht zu ziehen, dass der neue Kohlenwasserstoff eine grössere Anzahl von Substituenten als Cadalin besitzen müsse. Diese Frage wurde an bekanntem Vergleichsmaterial näher geprüft.

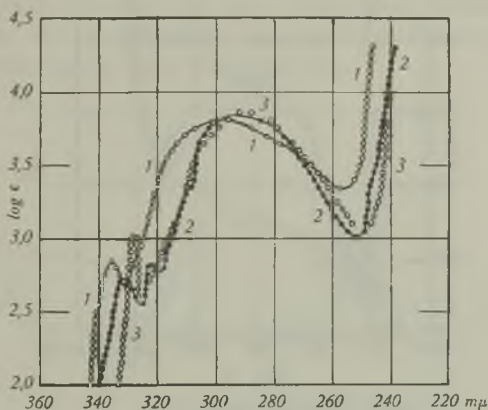


Fig. A.

1. Dehydrierungsprodukt  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}$  aus Atlascedernblätteröl
2. 1,4,6-Trimethyl-naphthalin
3. 1,6-Dimethyl-4-isopropyl-naphthalin (Cadalin).

In der Gruppe der Alkyl-naphthaline wurden bisher von verschiedenen Autoren Vertreter bis zur Trialkyl-Stufe spektrographisch untersucht<sup>1)</sup>. Die Absorptionsbanden der untersuchten Mono- bis Trialkyl-naphthaline weisen eine oder mehrere meist ausgeprägte Banden bei einer Wellenlänge  $\lambda = \text{ca. } 315\text{--}335 \text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 2,3\text{--}3,2$ , und eine zweite Bande oder Bandengruppe (hier als „Hauptmaximum“ bezeichnet) bei  $270\text{--}310 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3,6\text{--}3,9$ ) auf.

Da bei der Dehydrierung neben dem neuen  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}$  noch 1,6-Dimethyl-naphthalin erhalten worden war, stellten wir orientierungshalber das unbekannte 1,6-Dimethyl-3-isopropyl-naphthalin<sup>2)</sup> (VI im Exp. Teil) synthetisch her, das sich sowohl in seinem Spektrum wie auch in den Schmelzpunkten der Derivate als verschieden vom neuen  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}$  erwies (Fig. B, Kurve 2, Hauptmax.  $\lambda = 280 \text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,6$ ). In den Figuren A und B ist noch jeweils die Absorptionskurve des Tri-

<sup>1)</sup> Vgl. R. A. Morton, Soc. 1934, 917; H. G. Laszlo, Z. physikal. Ch. 118, 408 (1925); I. Gavat, I. Irimescu, R. Tileica und St. Vencov, Bull. Soc. roum. Physique 42, 63 (1941).

<sup>2)</sup> Diese Anordnung der Seitenketten entspricht der Isoprenregel und erklärt die Bildung des 1,6-Dimethyl-naphthalins bei der Dehydrierung.

methyl-naphthalins mit der gleichen Stellung der Alkyle wie bei den Dimethyl-isopropyl-naphthalinen eingezeichnet: in Fig. A, Kurve 2 die des 1,4,6-Trimethyl-naphthalins (Hauptmax.  $\lambda = 290 \text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,8$ ) und in Fig. B, Kurve 1 jene des 1,3,6-Trimethyl-naphthalins (Hauptmax.  $\lambda = 280 \text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,7$ ). In beiden Fällen bleiben die Wellenlängen der Absorptionsbanden bei Ersatz des Isopropyls durch ein Methyl, ohne Änderung der Lage der Substituenten, unbeeinflusst.

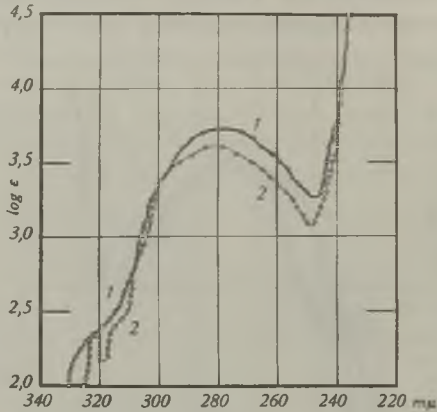


Fig. B.

1. 1,3,6-Trimethyl-naphthalin
2. 1,6-Dimethyl-3-isopropyl-naphthalin

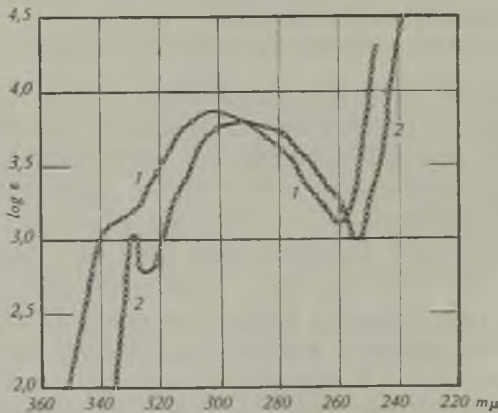


Fig. C.

1. 1,2,4,5,8-Pentamethyl-naphthalin
2. 1,2,5,8-Tetramethyl-naphthalin

Aus der Reihe der höher substituierten Naphthaline haben wir nun die U.V.-Absorptionsspektren von 1,2,5,8- und 1,2,6,8-Tetra-, sowie von 1,2,4,5,8- und 1,2,4,6,8-Pentamethyl-naphthalin (in dieser Reihenfolge X, XVI, XII und XX im Exp. Teil) aufgenommen



(Fig. C und D), und mit demjenigen des Dehydrierungsproduktes  $C_{15}H_{18}$  aus Atlasedernblätteröl verglichen. Man sieht, dass der neue Kohlenwasserstoff wie auch die beiden synthetischen Pentamethyl-naphthaline das Hauptmaximum bei  $\lambda$  ca. 295—300  $m\mu$  ( $\log \epsilon =$  ca. 3,8), die Tetramethyl-naphthaline bei ca. 290  $m\mu$  ( $\log \epsilon =$  ca. 3,7 bis 3,75) aufweisen. Darnach könnte man für den neuen  $C_{15}H_{18}$  die Anwesenheit von 4, ja sogar von 5 Substituenten (also die Konstitution eines Trimethyl-äthyl- oder Pentamethyl-naphthalins) in Betracht ziehen. Wir möchten jedoch vorläufig keine so weitgehenden Schlussfolgerungen ziehen, sondern in den bisherigen Resultaten nur eine Anregung sehen zur eingehenden Bearbeitung dieses für die Chemie der Sesquiterpene neuartigen Teilgebietes.

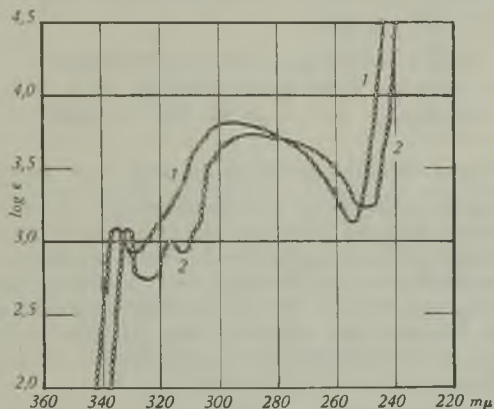


Fig. D.

1. 1, 2, 4, 6, 8-Pentamethyl-naphthalin
2. 1, 2, 6, 8-Tetramethyl-naphthalin

Die Synthese des 1, 6-Dimethyl-3-isopropyl-naphthalins (VI) ist im experimentellen Teil dieser Arbeit beschrieben. Die Synthese der oben genannten Tetramethyl- und Pentamethyl-naphthaline ist in unserem Laboratorium vor 10 Jahren ausgeführt worden<sup>1)</sup>. Bei der jetzt erfolgten Wiederholung dieser Synthese wurden zum Teil etwas abweichende Schmelzpunkte der krystallisierten Derivate (Pikrate, Trinitro-benzolate, Styphnate) beobachtet, die wir auf Grund folgender experimenteller Vorsichtsmassregeln als die genaueren betrachten. Zum Unterschied gegenüber früher wurden die als „rein“ bezeichneten Handelspräparate des m- und des p-Xylols, die man als Ausgangsmaterialien der Synthesen benützte, noch besonders auf Reinheit geprüft. Ferner wurden die durch Reduktion oder nach der *Grignard*'schen Methode aus den Ketonen VIII bzw. XIV bereiteten Carbinole (IX, XI, XV, XVII) vor der Dehydrierung diesmal mit dem inzwischen bekannt gewordenen *Girard*-Reagens von den letzten Resten der nicht umgesetzten und durch Destillation nicht entfernbaren Ketonanteile<sup>2)</sup> befreit. Ferner wurde zum Unterschied gegenüber früher, wo mit Selen bei 300° dehydriert wurde, diesmal mit Schwefel bei ungefähr 220° gearbeitet.

Der Firma *Firmenich & Co.* in Genf danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

<sup>1)</sup> *L. Ruzicka, L. Ehmann und E. Mörgele, Helv. 16, 314 (1933).*

<sup>2)</sup> Die ketonischen Anteile müssten bei der Dehydrierung zu Tetramethyl-naphthalinen führen, welche die (aus den oben angeführten Carbinolen XI und XVII entstehenden) Pentamethyl-naphthaline verunreinigen würden.

### Experimenteller Teil<sup>1)</sup>.

Gewinnung des neuen Dihydrochlorids vom Smp. 117—118° aus Atlascedernblättersöl.

2 kg „Essence de feuilles de Cèdre de l'Atlas“ wurden im Hochvakuum mit einer Widmer-Kolonne destilliert und eine Fraktion vom Sdp. 90—104° (0,3 mm) abgetrennt, deren Menge 63% des Gesamtöls betrug. In eine Lösung von 300 g dieser Fraktion in 600 cm<sup>3</sup> trockenem Äther wurde unter Eiskühlung und Rühren trockener Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet. Die dunkel gefärbte Reaktionsmasse liess man 3 Tage bei 0° stehen. Nach Abkühlen auf -10° konnte man auf einer grossen Nutsche von Sinterglas direkt 60 g Dihydrochlorid in Form grosser farbloser Prismen vom Smp. 114—116° abfiltrieren. Aus dem Filtrat liessen sich nach Einengen unter Feuchtigkeitsausschluss im Vakuum auf 350 cm<sup>3</sup> und nach Zusatz von 100 cm<sup>3</sup> Essigester zum Rückstand weitere 59 g Dihydrochlorid gewinnen, denen etwas rotbraune Verunreinigungen anhafteten. Durch Umkrystallisieren aus Essigester konnte man 90 g reines Dihydrochlorid vom Smp. 117—118° gewinnen.

$$[\alpha]_D^{15} = -7,90^\circ \quad (c = 10,88 \text{ in Chloroform})$$

5,453 mg Subst. gaben 5,562 mg AgCl  
 $C_{15}H_{26}Cl_2$  Ber. Cl 25,58 Gef. Cl 25,23%

Herstellung eines Monohydrochlorids aus dem Dihydrochlorid.

a) Durch Umkrystallisation aus Methanol. 8 g reines Dihydrochlorid wurden in wenig heissem Methanol gelöst und auf dem Wasserbade 5—10 Minuten gekocht. Nach dem Erkalten fielen etwa 4 g farblose Krystalle aus, die bei 48—50° schmolzen. Durch weiteres Umkrystallisieren aus Methanol oder Essigester erhielt man etwa 2 g reines Monohydrochlorid vom Smp. 59—60°. Aus der Mutterlauge der ersten Umkrystallisation konnten durch Einengen und Abkühlen keine Krystalle mehr erhalten werden. Deshalb versetzte man die methanolische Lösung mit Ätzkali und gewann nach 8-stündigem Kochen den Kohlenwasserstoff (4 g) zurück.

$$[\alpha]_D^{15} \text{ des Monochlorids} = +104^\circ \quad (c = 8,18 \text{ in Chloroform})$$

8,770 mg Subst. gaben 5,314 mg AgCl  
 $C_{15}H_{25}Cl$  Ber. Cl 14,72 Gef. Cl 14,99%

b) Durch Erhitzen über den Schmelzpunkt. 0,5 g Dihydrochlorid wurden in einem Säbelkolben im Ölbad auf 120—150° erhitzt und nach beendeter Chlorwasserstoffabspaltung destilliert. Das erstarrte Destillat, Sdp. 130—135° (13 mm), lieferte nach einmaligem Umkrystallisieren aus Essigester 0,17 g Monohydrochlorid vom Smp. 48—50°. Bei grösseren Ansätzen mit 10—20 g Dihydrochlorid sanken allerdings die Ausbeuten, so dass das blosse Umkrystallisieren aus Methanol immer noch die bessere Methode ist, besonders da der beim Erhitzen z. T. entstehende Kohlenwasserstoff isomerisiert wird, und man daher beim Erwärmen der Mutterlauge des Monohydrochlorids mit alkoholischer Kalilauge einen Kohlenwasserstoff mit niedriger Drehung erhält.

Rückverwandlung des Monohydrochlorids ins Dihydrochlorid.

0,35 g Monohydrochlorid wurden in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Äther gelöst und wie oben mit Chlorwasserstoff gesättigt. Nach Stehen über Nacht wurden der Äther im Vakuum abgesogen und der Rückstand aus Essigester zweimal umkrystallisiert. Man erhielt 0,15 g Dihydrochlorid vom Smp. 116—117°, das mit dem ursprünglichen Dihydrochlorid keine Erniedrigung des Schmelzpunktes zeigte.

$$[\alpha]_D^{15} = -7,8^\circ \quad (c = 6,61 \text{ in Chloroform})$$

<sup>1)</sup> Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

Regenerierung des Sesquiterpens aus dem Dihydrochlorid.

10 g reines Dihydrochlorid vom Smp. 117—118° wurden mit 40 cm<sup>3</sup> 20-proz. methanolischer Kalilauge 8 Stunden auf dem Wasserbade gekocht. Nach Zugabe von Wasser wurde mit Äther ausgezogen und die ätherische Lösung neutral gewaschen. Die Destillation bei 12 mm gab folgende Fraktionen: 1) 126—128°, 1,0 g, 2) 128—129°, 5,0 g, 3) 129—135°, 1,4 g. Die *Beilstein*-Probe war bei allen drei Fraktionen negativ. Fraktion 2 wurde zur Analyse nochmals destilliert.

$$d_4^{15} = 0,9242; n_D^{16} = 1,5091; M_D \text{ ber. für } C_{15}H_{24} \overline{|} = 66,15, \text{gef.} = 66,03$$

$$[\alpha]_D^{17} = +67,2^{\circ} \text{ (reine Substanz)}$$

3,705 mg Subst. gaben 11,980 mg CO<sub>2</sub> und 3,912 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>15</sub>H<sub>24</sub> Ber. C 88,16 H 11,84%

Gef. „ 88,24 „ 11,82%

Dehydrierung des regenerierten Sesquiterpens.

a) Mit Selen. Zur Dehydrierung wurden auf 1 Teil Kohlenwasserstoff jeweils 3 Teile Selen verwendet. Da bei 250° und auch bei 290° Ölbadtemperatur am Rückfluss keine Dehydrierung eintrat, führten wir Versuche bei 310 und 325° im Einschmelzrohr aus. Die erhaltenen Dehydrierungsprodukte wurden sorgfältig fraktioniert destilliert und mit Trinitro-benzol angesetzt. Aus den unter 130° (10 mm) siedenden Anteilen wurde leicht das reine Trinitro-benzolat des 1,6-Dimethyl-naphthalins vom Smp. 132° gewonnen. Auch das Pikrat vom Smp. 111° und das Styphnat, Smp. 122, wurden aus der gleichen Fraktion hergestellt und diese Derivate mit synthetischen Kontrollpräparaten vom gleichen Schmelzpunkt verglichen. Aus den höher siedenden Anteilen erhielt man zwischen 100—120° schmelzende Trinitro-benzolate, aus denen durch Umkrystallisieren ein Produkt vom Smp. 160—164° gewonnen werden konnte, das noch nicht rein war, sondern der Analyse<sup>1)</sup> nach aus einem Gemisch der Trinitro-benzolate von Naphthalinkohlenwasserstoffen C<sub>14</sub>H<sub>18</sub> und C<sub>15</sub>H<sub>18</sub> bestand<sup>2)</sup>. Ein Ansatz von 6 g Sesquiterpen lieferte z. B. bei 40-stündigem Erhitzen mit Selen auf 325° 0,54 g Trinitrobenzolat vom Smp. 130° (1,6-Dimethyl-naphthalin) und 0,17 g Produkt vom Smp. 103 bis 114°, der nach achtmaligem Umkrystallisieren auf 160—164° anstieg. Bei einer Dehydrierungstemperatur von 310° und einer Reaktionsdauer von 30 Stunden war die Ausbeute etwas besser.

b) Mit 20-proz. Palladiumkohle. Diese Versuche wurden ebenfalls im Einschmelzrohr ausgeführt und 1 Teil Katalysator auf 2 Teile Substanz verwendet. Die Aufarbeitung geschah wie bei a). Durch einen Zufall wurde entdeckt, dass die Dehydrierung bei Anwesenheit geringer Kupfermengen günstiger verlief. Aus einer Versuchsreihe sei hier das Resultat einer Operation wiedergegeben. 6,0 g Sesquiterpen wurden mit Palladiumkohle, die eine Spur Kupfer (weniger als 1%) enthielt, 15 Stunden auf 315° erhitzt. Bei der Aufarbeitung erhielt man:

Frakt.	Sdp. (12 mm)	Menge	Roh-Trinitro-benzolat
a	115—123°	0,40 g	0,003 g Smp. 129—130° hellgelb
b	124—126°	0,95 g	0,050 g Smp. 129—130° hellgelb
c	127—129°	1,40 g	0,140 g Smp. 105—110° hellgelb
d	130—132°	1,25 g	0,004 g Smp. 140—145° braungelb
e	132—145°	0,60 g	0,040 g Smp. 140—143° braungelb
f	145—150°	0,50 g	0,240 g Smp. 150—153° braungelb

<sup>1)</sup> Gef. C 60,80 H 5,05 N 10,72% (Ber. vgl. unten).

<sup>2)</sup> Ein bei 157—159° schmelzender Anteil gab auf die Formel C<sub>14</sub>H<sub>18</sub> hinweisende Analysenwerte (Gef. C 60,42; H 4,76%).

Durch fünfmaliges Umkrystallisieren der hochschmelzenden Produkte aus Methanol gewann man ein braungelbes Trinitro-benzolat vom konstanten Smp. 191°, dem ein Kohlenwasserstoff C<sub>15</sub>H<sub>18</sub> zugrunde lag.

3,829; 3,368 mg Subst. gaben 8,606; 7,574 mg CO<sub>2</sub> und 1,805; 1,533 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>O<sub>6</sub>N<sub>3</sub> Ber. C 61,30 H 5,15%  
 Gef. „ 61,34; 61,37 „ 5,27; 5,09%

Das Trinitro-benzolat wurde in einer Aluminiumoxyd-Säule mit Petroläther zerlegt. Der regenerierte Naphthalin-Kohlenwasserstoff schmolz nach Sublimieren im Hochvakuum (Temperatur des Sublimierblocks ca. 100°) bei 81—82°.

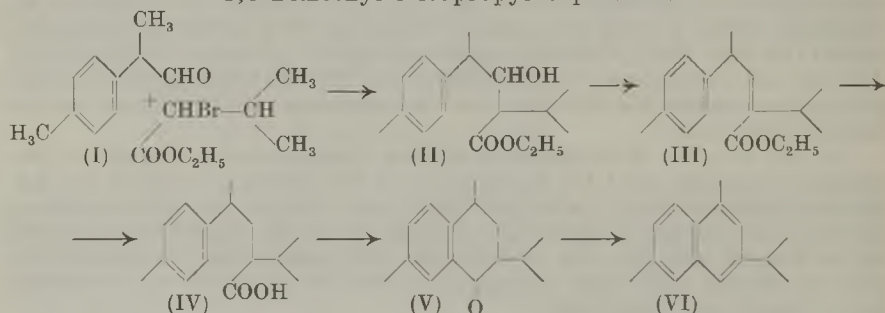
3,852 mg Subst. gaben 12,787 mg CO<sub>2</sub> und 3,232 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>15</sub>H<sub>18</sub> Ber. C 90,84 H 9,15%  
 Gef. „ 90,57 „ 9,39%

Das aus dem Kohlenwasserstoff gewonnene orangefote Pikrat schmolz nach dem Umkrystallisieren aus Methanol bei 165—166°.

3,568 mg Subst. gaben 7,672 mg CO<sub>2</sub> und 1,510 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>O<sub>7</sub>N<sub>3</sub> Ber. C 59,01 H 4,95%  
 Gef. „ 58,68 „ 4,73%

c) Dehydrierung mit Schwefel. 1,0 g Sesquiterpen wurde mit 0,5 g Schwefelblumen in einem Rundkölbchen mit angeschmolzenem Steigrohr während drei Stunden auf 250—260° erhitzt. Nach der Aufarbeitung und zweimaligen fraktionierten Destillation wurden die einzelnen Anteile mit Trinitro-benzolat angesetzt. Aus den unter 130° (11 mm) siedenden Anteilen erhielt man nur spurenweise 1,6-Dimethyl-naphthalin-trinitro-benzolat vom Smp. 130°, das mit einem Vergleichspräparat keine Schmelzpunktniederdrigung gab. Aus den höher siedenden Anteilen wurden 0,02 g Trinitro-benzolat-Gemisch vom Smp. 155—160° erhalten.

1,6-Dimethyl-3-isopropyl-naphthalin.



2-Isopropyl-3-oxy-4-(p-tolyl)-pentansäure-(1)-äthylester (II). 35 g p-Methylhydratropa-aldehyd<sup>1)</sup> (I) und 50 g  $\alpha$ -Brom-isovaleriansäure-äthylester<sup>2)</sup> wurden in 85 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol gelöst und zu 17,4 g Zinkspänen (mit Jod aktiviert) zutropfen gelassen. Nach dem Nachlassen der Reaktion wird noch 1 Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Das Reaktionsprodukt wird auf Eis gegossen, mit Salzsäure versetzt und mit Äther ausgezogen. Nach zweimaliger Destillation erhält man 32 g Oxy-ester (II) vom Sdp. 130—131° (0,05 mm).

C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 73,34 H 9,41%  
 Gef. „ 73,84 „ 9,54%

Das Produkt enthält wahrscheinlich spurenweise ungesättigten Ester (III).

2-Isopropyl-4-(p-tolyl)-penten-(2)-säure-(1)-äthylester (III). 2,6 g Oxy-ester (II) werden in 2 g wasserfreiem Pyridin und 2 cm<sup>3</sup> absolutem Äther gelöst

<sup>1)</sup> Hergestellt aus p-Methyl-acetophenon nach Darzens.

<sup>2)</sup> Die verwendete Isovaleriansäure wurde aus von uns bereitetem Isopropylmalonester hergestellt.

und unter Kühlung mit Eis-Kochsalz 1,1 g Phosphortribromid in der gleichen Menge Äther zufließen gelassen. Der Ansatz wird noch 1 Stunde bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen und dann auf dem Wasserbad erwärmt. Es wird auf Eis gegossen, mit Salzsäure versetzt und das Öl in Äther aufgenommen. Bei der Destillation im Vakuum tritt bei 210° eine plötzliche Zersetzung unter Entwicklung von Bromwasserstoff ein. Das bromfreie Produkt destilliert dann sehr rasch über. Nach dem Waschen des Destillates mit Sodalösung erhält man 1 g noch nicht ganz reinen ungesättigten Ester als bei 115—117° (0,05 mm) siedendes Öl.

$C_{17}H_{24}O_2$	Ber. C 78,4	H 9,3%
	Gef. „ 77,6	„ 9,2%

2-Isopropyl-4-(p-tolyl)-pentansäure-(1) (IV). 6,6 g ungesättigter Ester (III) wird in Feinsprit mit *Raney*-Nickel katalytisch hydriert. Das Hydrierungsprodukt wird durch Kochen mit alkoholischem Kali verseift. Die erhaltene gesättigte Säure siedet bei 113—118° (0,04 mm).

1,6-Dimethyl-3-isopropyl-4-oxo-tetralin-(1, 2, 3, 4) (V). 2,7 g Säure (IV) werden in 2 cm<sup>3</sup> Äther mit 4 g Thionylchlorid gekocht. Das Säurechlorid siedet bei 115—120° (0,07 mm). Die erhaltenen 2,5 g werden in 10 cm<sup>3</sup> Schwefelkohlenstoff gelöst und zu 2,5 g Aluminiumchlorid zugegeben. Nach Abflauen der Chlorwasserstoffentwicklung wird noch 4 Stunden gekocht. Bei der Aufarbeitung werden 0,4 g saure Anteile regeneriert und als neutrales Produkt 1,6 g des Tetralons (V) als ein bei 98—102° (0,05 mm) siedendes, viscoses Öl erhalten.

1,6-Dimethyl-3-isopropyl-naphthalin (VI). 1,6 g Tetralon (V) werden in 20 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol mit 1,8 g Natrium in der Siedehitze reduziert. Das Umsetzungsprodukt siedet bei 100—115° (0,05 mm); dieses grosse Siedeintervall deutet auf eine bereits teilweise stattgefundene Wasserabspaltung aus dem primär entstandenen Carbinol hin. Zur Dehydrierung werden 1,4 g dieses Gemisches mit 0,3 g Schwefelblumen in einem Rundkölbchen mit angeschmolzenem Steigrohr erhitzt. Bei 140° (Ölbad) tritt bereits Wasserabspaltung ein und bei 180° beginnt die Schwefelwasserstoff-Entwicklung. Allmählich wird die Temperatur auf 215° gesteigert und nach etwa 4 Stunden ist die Reaktion beendet. Das Reaktionsprodukt wird in Äther gelöst und mit Natronlauge gewaschen. Beim Destillieren wird 1,0 g farbloses Öl vom Sdp. 82—90° (0,04 mm) erhalten. Um zu prüfen, ob wirklich ein einheitlicher Naphthalinkohlenwasserstoff vorliegt, wurden bei einer nochmaligen Destillation zwei ungefähr gleich grosse Fraktionen aufgefangen und beide getrennt ins Pikrat verwandelt. In beiden Fällen wurden je etwa 0,6 g rotbraune Nadeln des Pikrates erhalten, die bei 106—107° schmelzen und gemischt keine Schmelzpunktserniedrigung geben. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus Methanol zeigt das Pikrat den konstanten Smp. 107—108°.

3,780 mg Subst. gaben 8,169 mg CO <sub>2</sub> und 1,690 mg H <sub>2</sub> O		
$C_{21}H_{21}O_7N_3$ (aus $C_{15}H_{18}$ )	Ber. C 59,01	H 4,95%
	Gef. „ 58,98	„ 5,00%

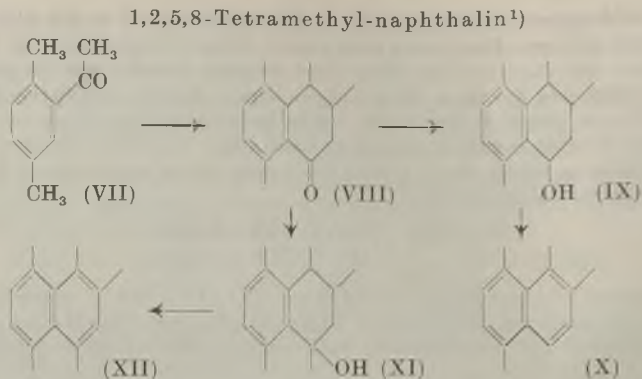
Das freie Naphthalinkohlenwasserstoff wird durch Zerlegen des reinen Pikrats mit Natronlauge gewonnen. Sdp. 148° (10 mm).

$d_4^{20,5} = 0,9645$ ,  $n_D^{20,5} = 1,5810$ ,  $M_D$  gef. = 68,46,  $EM_D = +3,73$ ,  $E\Sigma_D = +1,88$

3,815 mg Subst. gaben 12,708 mg CO <sub>2</sub> und 3,132 mg H <sub>2</sub> O		
$C_{15}H_{18}$	Ber. C 90,84	H 9,16%
	Gef. „ 90,90	„ 9,19%

Das Styphnat krystallisiert in feinen orangefarbenen Nadelchen und schmilzt sofort konstant bei 127—128°.

Das Trinitro-benzolat schmilzt nach einmaligem Umkrystallisieren konstant bei 115—116°.



p-Xylol „rein“, bezogen von den *Deutschen Hydrierwerken* Berlin, wird nach Angaben von *Claus*<sup>2)</sup> in 2,5-Dimethyl-acetophenon (VII) verwandelt, Sdp. 105—106° (10 mm). Smp. des Semicarbazons 167—168°<sup>3)</sup>, des Oxims 64—65°<sup>4)</sup>. Der weitere Gang der Synthese entspricht genau den früher von uns gemachten Angaben<sup>5)</sup>. Das aus dem Keton (VIII) durch Reduktion hergestellte Carbinol (IX), das früher mit Selen dehydriert wurde, erhitzte man jetzt mit Schwefel im offenen, mit Steigrohr versehenen Kölbchen 6 Stunden auf 180—230°. Das erhaltene 1,2,5,8-Tetramethyl-naphthalin (X) siedete als farblose Flüssigkeit bei 167—172° (13 mm) [früher 150° (9 mm)]. Das Pikrat schmilzt bei 146—147° [früher 137—138°] (dunkelrote Nadeln), das Trinitro-benzolat bei 166—167° [früher 158—159°] (gelbbraune Nadeln).

3,910 mg Subst. gaben 8,659 mg CO<sub>2</sub> und 1,657 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>O<sub>6</sub>N<sub>3</sub>    Ber. C 60,45    H 4,82%  
 Gef. „ 60,44    „ 4,74%

#### 1, 2, 4, 5, 8-Pentamethyl-naphthalin.

Das Keton (VIII) wurde wie früher angegeben<sup>6)</sup> mit überschüssigem Methylmagnesiumjodid in absolutem Äther gekocht. Das Umsetzungsprodukt siedete zwischen 95—120° (0,05 mm), hatte also offenbar zum Teil schon Wasser abgespalten. Um sicher zu sein, dass die tiefer siedenden Anteile nicht unverändertes Keton (VIII) enthalten, das beim Dehydrieren Tetramethyl-naphthalin geben würde, behandelte man das ganze Produkt mit *Gerard*-Reagens T. Es liessen sich jedoch nur spurenweise ketonische Anteile nachweisen. Das so gereinigte Gemisch des Carbinols (XI) und dessen Wasserabspaltungsproduktes wurde nun mit 1 Grammatom Schwefel [früher mit Selen] durch 6-stündiges Erhitzen auf maximal 220° Badtemperatur in einem Rundkölbchen mit angeschmolzenem Steigrohr dehydriert. Das 1,2,4,5,8-Pentamethyl-naphthalin (XII) destilliert bei 110° (0,04 mm) [früher 150° (10 mm)] und erstarrt in der Vorlage zu einer weissen Krystallmasse, die nach Umkrystallisieren aus Methylalkohol bei 60—61° schmilzt [früher flüssig].

3,770 mg Subst. gaben 12,541 mg CO<sub>2</sub> und 3,082 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>    Ber. C 90,84    H 9,15%  
 Gef. „ 90,78    „ 9,15%

<sup>1)</sup> Mitbearbeitet von Frl. *A. Senensieb* und *S. I. van Welie*.

<sup>2)</sup> *B.* **18**, 1856 (1885).

<sup>3)</sup> *K. v. Auwers*, *A.* **408**, 244 (1915), gibt den Smp. des Semicarbazons mit 168—169° an.

<sup>4)</sup> *A. Claus*, *J. pr.* [2] **46**, 479 (1892) gibt in einer Anmerkung den Smp. des Oxims mit 58° an. Es werden jedoch keine näheren Angaben über die Herkunft des Präparates gemacht. <sup>5)</sup> *Helv.* **16**, 321 (1933). <sup>6)</sup> *Helv.* **16**, 325 (1933).

Das Pikrat schmilzt bei 156—157° (dunkelrotbraune Nadelchen) [früher 146—147].

3,829 mg Subst. gaben 8,308 mg CO<sub>2</sub> und 1,723 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>O<sub>7</sub>N<sub>3</sub> Ber. C 59,01 H 4,95%

Gef. „ 59,21 „ 5,04%

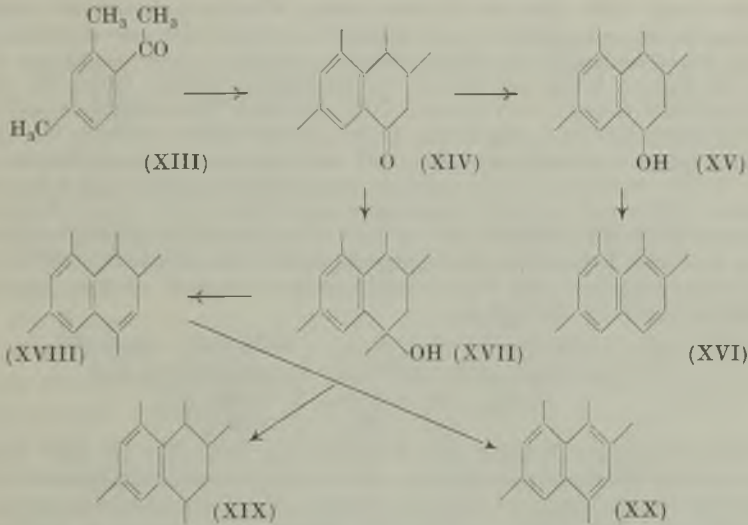
Das Trinitro-benzolat schmilzt bei 179—180° (gelbbraune Nadeln) [früher 163,5—164°].

3,780 mg Subst. gaben 8,476 mg CO<sub>2</sub> und 1,778 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>O<sub>6</sub>N<sub>3</sub> Ber. C 61,30 H 5,15%

Gef. „ 61,19 „ 5,26%

1,2,6,8-Tetramethyl-naphthalin<sup>1)</sup>



m-Xylol „rein“ der Deutschen Hydrierwerke Berlin vom Sdp. 138° wird nach *Friedel-Crafts* mit Acetylchlorid zu dem bei 106—107° (10 mm) siedenden 2,4-Dimethyl-acetophenon (XIII) kondensiert. Zur Charakterisierung werden wiederum das Semicarbazon<sup>2)</sup> (Smp. 194—195°) und das Oxim<sup>3)</sup> (Smp. 63—64°) hergestellt. Der weitere Gang der Synthese entsprach, bis auf die unten genau angegebenen Abweichungen, der früheren Beschreibung<sup>4)</sup>. Das bei 107—108° (0,07 mm) siedende [früher 174—178° (15 mm)] Keton XIV lieferte ein Semicarbazon vom Smp. 217° [früher wurde angegeben: „unscharf b i 173°“].

3,923 mg Subst. gaben 10,009 mg CO<sub>2</sub> und 2,810 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>ON<sub>3</sub> Ber. C 69,46 H 8,16%

Gef. „ 69,63 „ 8,02%

<sup>1)</sup> Mitbearbeitet von *K. Jirasek* und *O. R. Riklin*.

<sup>2)</sup> Für das Semicarbazon gibt *Auwers*, B. 58, 47 (1925), einen Smp. von 185—187° an. Der von uns beobachtete, etwas höhere Smp. kann nicht etwa auf einer Beimengung des Semicarbazons von 3,4-Dimethyl-acetophenon (*Auwers*, A. 352, 306 (1907), aus o-Xylol) vom Smp. 233—234° beruhen, da es sich bei fraktionierter Krystallisation als ganz einheitlich erwies.

<sup>3)</sup> Der Schmelzpunkt des Oxims stimmt genau mit der Angabe von *Ishizaka*, B. 47, 2460 (1914), überein; mit dem ungefähr gleichschmelzenden Oxim des 2,5-Dimethyl-acetophenons (VII) wird eine 20° betragende Schmelzpunktserniedrigung beobachtet.

<sup>4)</sup> *Helv.* 16, 320 (1933).

Das Carbinol XV wurde durch 3½-stündiges Erhitzen auf maximal 240° mit 1 Grammatom Schwefel [früher Selen] dehydriert. Das 1,2,6,8-Tetramethyl-naphthalin (XVI) siedet bei ungefähr 100° (0,02 mm) [früher 168—172° (15 mm)]. Das Pikrat schmilzt bei 133—134° (rote Nadeln) [früher 133,5—134°], das früher nicht bereitete Trinitro-benzolat bei 153—154° (gelbbraune Nadelchen).

3,982 mg Subst. gaben 8,834 mg CO<sub>2</sub> und 1,646 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>O<sub>6</sub>N<sub>3</sub> Ber. C 60,45 H 4,82%

Gef. „ 60,54 „ 4,63%

Das Styphnat schmilzt bei 148—150° [früher 135—136°].

#### 1, 2, 4, 6, 8-Pentamethyl-naphthalin.

Das Keton XIV wurde mit überschüssigem Methylmagnesiumjodid umgesetzt. Die weitere Arbeitsweise weicht von der früheren<sup>1)</sup> ab. Das Reaktionsprodukt behandelte man mit *Givard*-Reagens T, um nicht in Reaktion getretene Anteile des Ketons zu entfernen. Es konnten jedoch nur Spuren von ketonischen Anteilen festgestellt werden. Das so gereinigte Gemisch des Carbinols XVII und seines Wasserabspaltungsproduktes wird zur vollständigen Wasserabspaltung mit Jod auf 160° erhitzt. Bei diesen Operationen war eine Disproportionierung eingetreten, und an Stelle des erwarteten Dihydro-naphthalins (XVIII) erhielt man ein Gemisch von 1,2,4,6,8-Pentamethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin (XIX) und 1,2,4,6,8-Pentamethyl-naphthalin (XX). Durch fraktionierte Destillation und durch Ausfrieren des bei 102° schmelzenden Pentamethyl-naphthalins konnten die beiden Kohlenwasserstoffe getrennt werden. Aus 10 g Keton (XIV) wurden 3,2 g Tetrahydroprodukt und 3 g Naphthalinkohlenwasserstoff erhalten. Das Tetrahydroderivat siedet bei 136° (13 mm).

$d_4^{24} = 0,9375$ ,  $n_D^{24} = 1,5300$ ,  $M_D$  Ber. für C<sub>15</sub>H<sub>22</sub> $\bar{3}$  = 65,66, Gef. = 66,66,  $EM_D = +1,00$

3,755 mg Subst. gaben 12,269 mg CO<sub>2</sub> und 3,669 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>15</sub>H<sub>22</sub> Ber. C 89,04 H 10,96%

Gef. „ 89,17 „ 10,93%

Durch 6-stündiges Erhitzen mit 2 Grammatom Schwefel auf 220° Badtemperatur wird das Tetrahydroprodukt zu dem Pentamethyl-naphthalin dehydriert, welches sich mit dem bei der Disproportionierung erhaltenen Präparat als identisch erwies. Das Pentamethyl-naphthalin siedet bei 173—178° (10 mm) und erstarrte in der Vorlage. Nach dem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther steigt der Smp. auf 101—102° [früher 106—107°].

3,751 mg Subst. gaben 12,496 mg CO<sub>2</sub> und 3,106 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub> Ber. C 90,85 H 9,15%

Gef. „ 90,91 „ 9,27%

Das Pikrat schmilzt bei 171—172° (dunkelrotbraune Nadelchen) [früher 187—188°], das Trinitro-benzolat bei 183—184° (gelbbraune Nadeln) [früher 189°].

3,828 mg Subst. gaben 8,570 mg CO<sub>2</sub> und 1,745 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>O<sub>6</sub>N<sub>3</sub> Ber. C 61,30 H 5,15%

Gef. „ 61,10 „ 5,10%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von den Herren W. Manser und H. Müller ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg.  
Technischen Hochschule, Zürich.

<sup>1)</sup> Helv. 16, 326 (1933).



## 21. Fettstoffwechsel-Untersuchungen mit Deuterium als Indikator. III. Lipidsynthese bei Inanition

von Karl Bernhard und Heidi Steinhauser.

(24. XII. 43.)

Bekanntlich werden im Hunger<sup>1)</sup> nach raschem Verbrauch der Glykogenvorräte die Fettdépôts und das Körper-Eiweiss vermehrt angegriffen. Die reichliche Verbrennung ketogener Verbindungen führt bald zur Ausscheidung von Aceton im Harn. Man weiss indessen z. B. aus Tierversuchen, dass auch nach Hungertod der Körper ausser im Gehirn, Herz usw. noch geringe Fettmengen aufweist. Ein bestimmtes Minimum an Lipiden ist offenbar zur Aufrechterhaltung der Körperfunktionen notwendig.

Die Fettbestände des normalen Organismus unterliegen — was vor allem mit Hilfe der Isotopen-Technik gezeigt wurde — einem kontinuierlichen, rasch verlaufenden Auf- und Abbau. Es ergibt sich die Frage, ob auch unter den Bedingungen der Inanition eine Fett-Neubildung stattfindet, oder aber die nach Hunger anzutreffenden geringen Lipidmengen ihre Gegenwart lediglich weitgehenden Einsparungen verdanken, also restliche Fettvorräte darstellen. Da der Tierkörper aus Nahrungseiweiss Fett zu bilden vermag, könnte auch das eigene Eiweiss eine solche Umwandlung erfahren.

Frühere Arbeiten<sup>2)</sup> über Fettsynthesen in vivo mit Deuterium als Indikator, wobei die Fettneubildung durch den Gehalt der Fettsäuren an stabil gebundenem schweren Wasserstoff bewiesen wurde, legten die Möglichkeit einer Klärung dieser Frage nahe.

Normal gefütterten Ratten wurde zur Indizierung der Körperflüssigkeit schweres Wasser injiziert und während der Versuchsdauer auch als Trinkwasser verabreicht. Nach sechstägigem Hunger töteten wir die Tiere, welche 21–37% ihres Gewichtes einbüssten, und isolierten aus der Leber, dem Magen-Darm-Traktus und dem nach Abtrennung dieser Organe verbleibenden Cadaver, die Fettsäuren. Von letzteren wurde der Gehalt an schwerem Wasserstoff bestimmt. In der folgenden Tabelle sind die gefundenen Werte in Beziehung zur Deuterium-Konzentration des Körperwassers dargestellt und die ermittelten Gesamt-Fettsäuregehalte angegeben.

<sup>1)</sup> T. Brugsch, Der Stoffwechsel bei Hunger und Unterernährung, Handb. Biochem. (Oppenheimer) 7, 1 (1927); E. Grafe, Der Stoffwechsel im Hunger, Handb. Physiol. (Bethé u. a.) 5, 213 (1928).

<sup>2)</sup> K. Bernhard und R. Schoenheimer, J. Biol. Chem. 133, 713 (1940); K. Bernhard und F. Bullet, Helv. 26, 1185 (1943) etc.

Tabelle I.

Ver- such- Nr.	Gesamt- Fettsäure- Gehalt der Tiere in %	D-Werte*) der Fettsäuren aus			
		Leber	Darm	Dépôts (Cadaver)	
				gesamt	gesättigte
1	0,6	26	28	17	27
2	0,9	26	29	20	39
3	1,1	11	13	8	12
4	1,4	9	11	5	10
5	2,5	10	9	7	9
6	2,6	5	—	4	6

\*)  $\frac{\text{Atom\% D der Fettsäuren}}{\text{Atom\% D des Körperwassers}} \times 100$

Die Fettsäuren aus Leber und Darm, den für die Fettsynthese wichtigsten Organen, sind in allen Versuchen D-haltig. Dasselbe gilt für die Fettsäuren aus den Cadavern, die in gesättigte und ungesättigte Säuren getrennt wurden, was bei den Organfettsäuren infolge Materialmangel unterbleiben musste.

Die Ergebnisse lassen deutlich erkennen, dass auch im Hunger (bei völligem Nahrungsentzug) in geringem Masse Fett entsteht. Diese Synthese nimmt zu, sobald der Organismus an Fett stark verarmt ist. Die höchsten D-Werte finden sich bei den Versuchen 1 und 2, in welchen der Gesamt-Fettsäuregehalt der Tiere bereits weniger als 1% beträgt<sup>1)</sup>. Die Ratten der Versuche 5 und 6, die noch höhere Fettbestände besaßen, waren auf eine Neubildung offenbar weniger angewiesen, was aus den durchwegs geringeren D-Werten deutlich hervorgeht. Im Vergleich zu den Befunden bei reichlicher Kohlenhydrat-Fütterung der Tiere sind natürlich ausgeprägte Unterschiede vorhanden.

Das Unverseifbare aus den Cadavern wies gleichfalls Deuterium auf (vgl. Tabelle VI). Auch bei Inanition findet daher Sterin-Neubildung statt. Nach *Rittenberg*<sup>2)</sup> und *Schoenheimer* erfolgt die Regeneration des Cholesterins im Tierorganismus (Maus) bei Kohlenhydratfütterung mit einer Halbwertszeit von 15–25 Tagen, also langsamer als die Umsetzung der Fettsäuren.

### Experimentelles.

Die Versuchstiere — ausgewachsene, männliche, weisse Ratten und jüngere von mittlerem Körpergewicht — erhielten kein Futter, sondern nur 5 Atom % D enthaltendes Wasser. Sie wurden nach 6 Tagen mit Äther getötet. Die Sektion ergab Organe von frischer, fleischiger Farbe ohne erkennbares Fett, völliges Fehlen des Unterhautfettgewebes, sonst aber nichts Auffälliges. Über Gewichte und Gewichtsverluste der Tiere orientiert die folgende Tabelle:

<sup>1)</sup> Gesamt-Fettsäuregehalte Kohlenhydrat-reich gefütterter Tiere 5–10%.

<sup>2)</sup> *D. Rittenberg* und *R. Schoenheimer*, J. Biol. Chem. **121**, 235 (1937).

Tabelle II.

Versuch-Nr.	Gewicht (g) der Ratten		Gewichts-Verlust	
	vor Versuch	nach Versuch	g	%
1	255	195	60	23
2	172	112	60	35
3	218	180	38	21
4	169	106	63	37
5	160	118	42	26
6	302	230	72	24

Die Aufarbeitungen, d. h. die Isolierung der Fettsäuren erfolgte wie bei früheren Versuchen. Die aus Cadaver und Darm erhaltenen Fettsäuremengen sind umstehend ersichtlich:

Tabelle III.

Versuch-Nr.	1	2	3	4	5	6
g Fettsäuren aus:						
Cadaver . . . . .	0,988	0,811	1,414	1,295	2,394	5,534
Darm . . . . .	0,097	0,106	0,112	0,130	0,446	—

Für die Lebern betragen die Gewichte 4,3—8,2 g, die Fettsäuregehalte 1,2—2,7%. Letztere sind damit jedenfalls für die Versuche 1, 3 und 4 als niedrig zu bezeichnen.

Tabelle IV.

Versuch-Nr.	1	2	3	4	5	6
Leber-Gewicht g . .	7,0	4,3	6,7	4,7	4,3	8,2
Leber-Fettsäuren mg	83	86	104	82	96	220
% Fettsäuren . . .	1,2	2,0	1,6	1,8	2,3	2,7

Die Bestimmungen des schweren Wasserstoffes wurden wie üblich ausgeführt. Bei kleinen Proben (unter 200 mg) haben wir zur Beschaffung von genügend Wasser eine bekannte Menge eines Fettsäuregemisches aus normalem Rattenfett mitverbrannt. Tabelle V enthält die gefundenen D-Werte, ferner die Konzentrationen der Körperflüssigkeiten an Deuterium.

Tabelle V.

Versuch-Nr.	1	2	3	4	5	6
Atom % D von						
Körperwasser . . . .	2,04	0,69	2,16	1,55	3,29	1,30
Cadaver- } gesamt . .	0,35	0,14	0,18	0,08	0,24	0,05
Fettsäuren } gesättigte	0,55	0,26	0,26	0,15	0,31	0,08
Leber-Fettsäuren . .	0,54	0,18	0,23	0,14	0,40	0,06
Darm-Fettsäuren . .	0,56	0,20	0,29	0,17	0,31	—

Das Unverseifbare wurde nur aus dem Cadaver, nicht aus den Organen isoliert. Die Schmelzpunkte betragen 119—126°, in einem Falle nach Umkrystallisieren aus Alkohol 138°. Zur Messung des D-Gehaltes vereinigten wir wegen Materialmangel die Proben von Versuch 1 und 3 und von Versuch 2 und 4. Zudem waren noch Beimischungen von Cholesterin notwendig. Die Ergebnisse enthält die Tabelle VI.

Tabelle VI.

Versuch-Nr.	1	2	3	4	5	6
Unverseifbares						
Gewicht mg . . .	94	51	83	90	127	131
Atom% D . . . .	0,27	—	0,27	0,32	—	0,31
D-Werte*) . . . .	13	—	13	21	19	24

$$*) \frac{\text{Atom \% D des Unverseifbaren}}{\text{Atom \% D des Körperwassers}} \times 100$$

**Zusammenfassung.**

Mit Deuterium als Indikator wurde gezeigt, dass Ratten auch bei fortgesetztem völligen Nahrungsentzug in geringem Umfang Fett synthetisieren.

Diese Fettbildung setzt stärker ein, wenn durch Inanition die Fettbestände des Körpers stark reduziert sind und bereits weniger als 1% betragen.

Das Unverseifbare aus dem Cadaverfett erwies sich gleichfalls als D-haltig; es werden daher im Hunger auch Sterine neugebildet.

Diese Arbeit wurde mit Mitteln der Stiftung „Jubiläumsspende für die Universität Zürich“ ausgeführt, welche bestens verdankt werden.

Zürich, Physiologisch-chemisches Institut  
der Universität.

## 22. Zur Kenntnis des Kohlenstoffringes.

(33. Mitteilung<sup>1</sup>).

## Über die Herstellung von Cyclodecandion-(1,6) aus Dekalin

von Pl. A. Plattner und J. Hulstkamp.

(27. XII. 43.)

Cyclodecandion-(1,6) (II) ist erstmals von *W. Hückel* und Mitarbeitern<sup>2</sup>) durch Ozonisierung von  $\Delta^{9,10}$ -Oktalin (I) erhalten worden. Es wurde später von den gleichen Autoren in Cyclodecan<sup>3</sup>) übergeführt und bildet auch heute noch das bequemste Ausgangsmaterial zur Herstellung dieses Kohlenwasserstoffs. Da es sich ferner durch intramolekulare Kondensation leicht in Cyclopenteno-cycloheptanon (III) überführen lässt, ist es auch als Ausgangsstoff für die Synthese von Azulenen<sup>4</sup>) von Bedeutung geworden. Da wir für Arbeiten auf den beiden genannten Gebieten etwas grössere Mengen von Cyclodecandion benötigten, haben wir die Herstellungsmöglichkeiten dieser Verbindung eingehender untersucht.

Die Ozonisierung des  $\Delta^{9,10}$ -Oktalins (I) verläuft glatt und mit recht guten Ausbeuten. Die Schwierigkeiten bei der Herstellung des Dions (II) in grösserer Menge liegen in der Beschaffung des Ausgangskohlenwasserstoffs. *Hückel*<sup>3</sup>) und nachher *Walther*<sup>5</sup>) stellten denselben durch Abspaltung von Wasser aus  $\beta$ -Dekalol her. Das Dehydratisierungsprodukt liess sich jedoch nicht ohne weiteres auf Cyclodecandion verarbeiten. Vielmehr musste das  $\Delta^{9,10}$ -Oktalin daraus zuerst als Nitrosochlorid abgetrennt und dann regeneriert werden, eine Reaktion, die in grösseren Ansätzen nur schwierig durchzuführen ist.

Nach *Hückel*<sup>6</sup>) führt auch die Wasserabspaltung aus Cyclopentyl-cyclopentanol zu  $\Delta^{9,10}$ -Oktalin. Das trans-Cyclopentyl-cyclopentanol soll dabei ein fast reines  $\Delta^{9,10}$ -Oktalin liefern, die cis-Verbindung ein zwar weniger reines Produkt, das aber immerhin noch beträchtliche Mengen von  $\Delta^{9,10}$ -Oktalin enthält.

<sup>1</sup>) 32. Mitt. Helv. **26**, 1631 (1943).

<sup>2</sup>) A. **474**, 121 (1929).

<sup>3</sup>) *W. Hückel*, *A. Gercke* und *A. Gross*, B. **66**, 563 (1933).

<sup>4</sup>) *A. St. Pfau* und *Pl. A. Plattner*, Helv. **19**, 858 (1936); **20**, 224 (1937).

<sup>5</sup>) *W. Walther*, Diss., Techn. Hochschule Karlsruhe, 1939.

<sup>6</sup>) A. **477**, 131 (1930).

Nun stehen diese Feststellungen aber in Widerspruch mit den Resultaten *Wallachs*<sup>1)</sup>, welcher aus dem Wasserabspaltungsprodukt des Cyclopentyl-cyclopentanol ein farbloses Nitrosochlorid isolierte. Das ein blaues Nitrosochlorid liefernde  $\Delta^{9,10}$ -Oktalin war folglich darin nur in untergeordneter Menge enthalten.

Bei einer Nacharbeitung dieser Versuche mit zwei nach verschiedenen Methoden hergestellten Cyclopentyl-cyclopentanol-Präparaten zeigten die beiden resultierenden Kohlenwasserstoff-Gemische kaum Unterschiede in Dichte und Refraktion; ihre Dichte stimmte mit der von *Wallach* angegebenen überein und lag wesentlich tiefer als die Dichte des reinen  $\Delta^{9,10}$ -Oktalins<sup>2)</sup>. Im Gegensatz zu *Hückels* Dehydratisierungs-Produkten krystallisierten unsere Kohlenwasserstoff-Gemische im Kohlendioxyd-Aceton-Kältegemisch nicht, und vor allem lieferten sie bei der Ozonisierung nur geringe Ausbeuten an Cyclodecandion. Auch dieser Weg zur Herstellung des  $\Delta^{9,10}$ -Oktalins schien also ungeeignet.

Wir wandten uns nun Versuchen zu, das  $\Delta^{9,10}$ -Oktalin aus dem billigen Dekalin herzustellen. Am nächstliegenden ist wohl der Gedanke, durch Einführung von Chlor in diesen Kohlenwasserstoff und anschliessende Chlorwasserstoff-Abspaltung zum Oktalin zu gelangen. Versuche über die Chlorierung des Dekalins sind in der Literatur schon mehrmals beschrieben worden<sup>3)4)</sup>. Das Hauptprodukt der Chlorierung ist dabei das 2-Chlor-dekalin. 9-Chlor-dekalin wurde niemals mit Sicherheit isoliert oder nachgewiesen, aber die Einfachheit dieser Reaktion veranlasste uns, diese Verhältnisse trotzdem kurz zu überprüfen. In der Tat konnte aus dem Chlorierungs-Produkt des Dekalins durch Behandlung mit Kaliumhydroxyd in Äthanol und anschliessende Ozonisierung und Oximierung etwas Cyclodecandion-dioxim erhalten werden, allerdings nur in so geringer Menge, dass auch diese Reaktion für eine rationelle Herstellung des Cyclodecandions nicht in Betracht kommt.

Im Gegensatz zu Chlor greift Salpetersäure, wie bekannt ist, auch das tertiäre Kohlenstoffatom des Dekalins an. *Nametkin* und Mitarbeiter<sup>5)</sup> stellten so das 9-Nitro-dekalin her, welches sie durch Reduktion und Behandlung der 9-Amino-Verbindung mit salpetriger Säure in Oktalin überführten. Ihre Angaben wurden von uns über-

<sup>1)</sup> *O. Wallach*, A. **389**, 178 (1912).

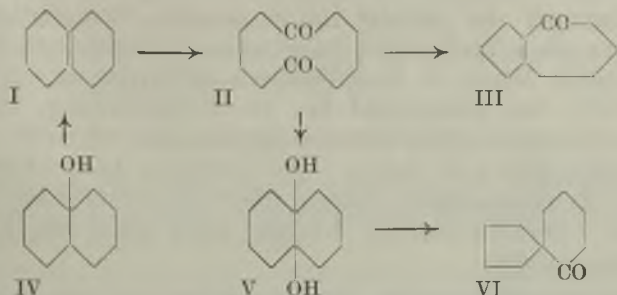
<sup>2)</sup> *W. Hückel*, *R. Danneel*, *A. Schwartz* und *A. Gercke*, A. **474**, 134 (1929).

<sup>3)</sup> *H. Leroux*, C. **1904**, II, 1654; *W. Borsche* und *E. Lange*, A. **434**, 219 (1923); *N. D. Zelinsky*, B. **57**, 2062 (1924).

<sup>4)</sup> *E. Gysin*, Helv. **9**, 59 (1926); *P. Ferrero* und *M. Fehlmann*, Helv. **11**, 763 (1928).

<sup>5)</sup> *S. Nametkin* und *O. Madajeff-Ssitscheff*, B. **59**, 370 (1926); *S. Nametkin* und *E. Glagoleff*, B. **62**, 1570 (1929).

prüft und bestätigt, aber die zu erwartenden Ausbeuten an Cyclo-decandion sind auch hier noch ziemlich niedrig.



Die Methode, welche wir schliesslich zu einem guten Darstellungsverfahren ausarbeiten konnten, beruht auf einer von *Durland* und *Adkins*<sup>1)</sup> beschriebenen Reaktion. Diese liessen auf Lösungen von Dekalin in Tetrachlorkohlenstoff Ozon einwirken und stellten fest, dass dabei u. a. die cis- und trans-9-Dekalole (IV) gebildet wurden. Da diese Dekalole sich leicht mit Zinkchlorid zu einem hochprozentigen  $\Delta^{9,10}$ -Oktalin (I) dehydratisieren lassen, ist hiermit die Möglichkeit einer einfachen Herstellungsweise des Cyclodecandions gegeben.

Die Ausführung der Reaktion wurde von uns gegenüber der Vorschrift der genannten Autoren weitgehend abgeändert, und zwar so, dass unverdünntes technisches Dekalin in einer hohen Reaktionskolonne im Gegenstrom mit Ozon behandelt wurde. Durch Destillation im Vakuum wird aus dem Reaktionsprodukt eine dekalolreiche Fraktion isoliert, welche bei der Behandlung mit Zinkchlorid ein an  $\Delta^{9,10}$ -Oktalin reiches Kohlenwasserstoff-Gemisch liefert. Durch Ozonisierung in 40-proz. Essigsäure wird daraus Cyclodecandion erhalten.

Dieses Verfahren lieferte uns 475 g Cyclodecandion aus 2,75 kg Dekalin, entsprechend einer Ausbeute von 14% der Theorie. Als Nebenprodukte entstehen u. a. trans- $\alpha$ -Dekalon und  $\delta$ -Keto-sebacinsäure.

Die Ozonisierungsapparatur arbeitet wochenlang praktisch ohne Aufsicht, die Aufarbeitung des Reaktionsproduktes lässt sich bequem mit beliebigen Mengen durchführen, und die anschliessende Ozonisierung des erhaltenen Oktalins, welche in Ansätzen von 40 g ausgeführt werden konnte, verlangt ebenfalls nur einen geringen Arbeitsaufwand. Cyclodecandion-(1,6) ist damit zu einem recht leicht zugänglichen Ausgangsmaterial geworden.

Wir versuchten anschliessend Cyclodecandion-(1,6) zu Cyclo-decandiol-(1,6) zu hydrieren, um dann durch Wasserabspaltung zu Cyclodecadien zu gelangen.

<sup>1)</sup> *J. R. Durland* und *H. Adkins*, *Am. Soc.* **61**, 429 (1939).

Bei der Hydrierung des Dions mit *Raney*-Nickel als Katalysator unter Druck erhielten wir ein scharf bei 145° schmelzendes Produkt, das ein Gemisch der beiden stereoisomeren Cyclodecandiole ist. Das von uns als  $\alpha$ -Verbindung bezeichnete Isomere, welches nur in untergeordneter Menge in dem Gemisch enthalten ist, schmilzt bei 151 bis 153°, das Hauptprodukt, die  $\beta$ -Verbindung, bei 146°.<sup>1)</sup> Die beiden Isomeren geben miteinander nur eine schwache Schmelzpunktserniedrigung und zeigen sehr ähnliche Löslichkeitsverhältnisse. Ihre Reindarstellung erfolgte über die krystallisierten Dibenzoate. Zur Charakterisierung wurden auch noch die Di-*p*-nitrobenzoate hergestellt.

Bei der Hydrierung des Cyclodecandions in der angegebenen Weise entsteht neben den Cyclodecandiolen noch ein flüssiges Gemisch von Nebenprodukten. Aus der im Vakuum zwischen 135 und 143° siedenden Fraktion der Hydrierungsprodukte krystallisierte ein bei 89–91° schmelzendes 9,10-Dioxy-dekalin (V) aus. Seine Struktur wurde durch Pinakolin-Umlagerung bewiesen, wobei das Spirocyclopentano-(1)-cyclohexanon-(2) (VI) entsteht, das als Semicarbazon<sup>2)</sup> isoliert wurde. Dieses 9,10-Dioxy-dekalin bildet ein bei 88° schmelzendes Monohydrat.

Die zwei stereoisomeren 9,10-Dioxy-dekaline sind in der Literatur beschrieben worden. Die *trans*-Verbindung wurde von *Hückel*<sup>3)</sup> erhalten; sie zeigte erst nach langem Trocknen den scharfen Schmelzpunkt 96° und eine auf C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> stimmende Analyse. Die *cis*-Verbindung wurde von *Criegee*<sup>4)</sup> hergestellt. Sie schmilzt bei 89,5° und krystallisiert aus verdünntem Äthanol mit Krystallwasser. Unser Produkt dürfte demnach mit letzterer Verbindung identisch sein.

Die Dehydratisierung des ca. 80%  $\beta$ - und 20%  $\alpha$ -Isomeres enthaltenden Cyclodecandiol-Gemisches wurde mit den verschiedensten Mitteln ausgeführt, ohne dass es jedoch gelang, Cyclodecadien zu erhalten. Die Tendenz zur Bildung einer Brücke scheint so gross, dass die verschiedenartigsten bicyclischen Produkte entstehen.

Versuche, das Cyclodecandiol in das Dibromid überzuführen und dieses dann weiter zu verarbeiten, scheiterten ebenfalls. Das bei der Reaktion von Cyclodecandiol mit wässriger Bromwasserstoffsäure erhaltene Produkt dürfte an monocyclischen Verbindungen nur etwa 20% 6-Bromcyclodecanol enthalten haben; der Rest scheint aus bicyclischen Brom-Verbindungen und bicyclischen Alko-

<sup>1)</sup> *W. Hückel*, A. 474, 138 (1929) beschreibt ein Cyclodecandiol vom Smp. 148°, das durch Hydrierung mit Platin in Eisessig erhalten wurde.

<sup>2)</sup> Vgl. *W. Hückel*, A. 474, 144 (1929).

<sup>3)</sup> *W. Hückel* und *H. Naab*, A. 502, 153 (1933).

<sup>4)</sup> A. 522, 93 (1936).



holen zu bestehen. Durch katalytische Hydrierung mit Palladium-Calciumcarbonat wurde das gesamte Reaktionsprodukt entbromt, wobei eine bei 62° schmelzende Verbindung der Zusammensetzung  $C_{10}H_{20}O$  isoliert wurde, welche höchstwahrscheinlich das bisher noch nicht bekannte Cyclodecanol darstellt.

### Experimenteller Teil<sup>1)</sup>.

Ozonisierung des Dekalins und Aufarbeitung der Reaktionsprodukte.

Der Aufbau der Apparatur zur kontinuierlichen Ozonisierung von Dekalin ist in der Dissertation *J. Hulstkamp*<sup>2)</sup> abgebildet.

Die Luft wurde in einem grossen, ca. 50 cm hohen Trockenturm mit Calciumchlorid weitgehend getrocknet. Sie durchströmte dann die Ozonisierungsbatterie und trat in die mit *Raschig*-Ringern gefüllte Reaktionskolonne unten ein. Das Dekalin tropfte durch eine Kapillare, welche mit einer 4 Liter fassenden *Mariotte*'schen Vorratsflasche verbunden war, mit konstanter Geschwindigkeit oben in die Reaktionskolonne ein und floss unten durch einen Überlauf, der einen Flüssigkeitsabschluss gegen aussen bildete, in die Vorlage.

Es wurde ausschliesslich ozonisierte Luft verwendet. Die Verwendung von Sauerstoff führte zwar zu einer höheren Ausbeute an Cyclodecandion bezogen auf Dekalin, ist aber beim niedrigen Preise des technischen Dekalins nicht rationell.

Die optimale Strömungsgeschwindigkeit der Luft betrug bei unserer Apparatur ca. 40—50 Liter pro Stunde (entsprechend 25—30 Millimol Ozon). Durch weitere Vergrösserung der Strömungsgeschwindigkeit konnte die pro Zeiteinheit absorbierte Menge Ozon nicht oder kaum mehr gesteigert werden. Hingegen gingen entsprechend grössere Mengen Dekalin durch Verdunstung verloren.

Die Zutropfgeschwindigkeit des Dekalins wurde auf ca. 300 cm<sup>3</sup> täglich eingestellt. Jeweils nach Durchfluss von etwa 4 Liter Dekalin wurden die in der Vorlage angesammelten Reaktionsprodukte aufgearbeitet. Sie bildeten zwei Schichten, eine leichtflüssige, welche nur schwach gefärbt ist, und eine sehr dunkle schwerflüssige. Letztere macht ca. 5% der Gesamtmenge aus.

Die leichtflüssige Schicht des Reaktionsproduktes enthält fast alles unangegriffene Dekalin, die Hauptmenge des entstandenen Dekalols und Dekalons und nur wenig sauer reagierender Produkte und Harze. Durch Destillation im Wasserstrahlvakuum ohne Fraktionieraufsatz wurde das Dekalin abdestilliert, bis das Thermometer im Dampf ca. 83° zeigte; dann wurde die Vorlage gewechselt und weiter destilliert, bis die von Gasentwicklung begleitete Zersetzung des Rückstandes sehr heftig wurde (Sdp. ca. 135 bis 137°). Die erhaltene Fraktion stellt ein rohes Gemisch der beiden stereoisomeren 9-Dekalole dar, das hauptsächlich mit Dekalin und trans- $\alpha$ -Dekalon verunreinigt ist. Explosionen bei der Destillation infolge eines eventuellen Gehaltes an Ozoniden wurden von uns nie beobachtet. Das abdestillierte Dekalin wurde wieder mit Ozon in Reaktion gebracht.

Die schwerflüssige Schicht des Reaktionsproduktes wurde ebenfalls bis zur beginnenden Zersetzung, welche schon bei einer Dampftemperatur von 121—124° eintritt, abdestilliert. Das erhaltene Rohdekalol ist viel weniger rein als das aus der leichtflüssigen Schicht erhaltene; es kann aber mit diesem zusammen weiter verarbeitet werden.

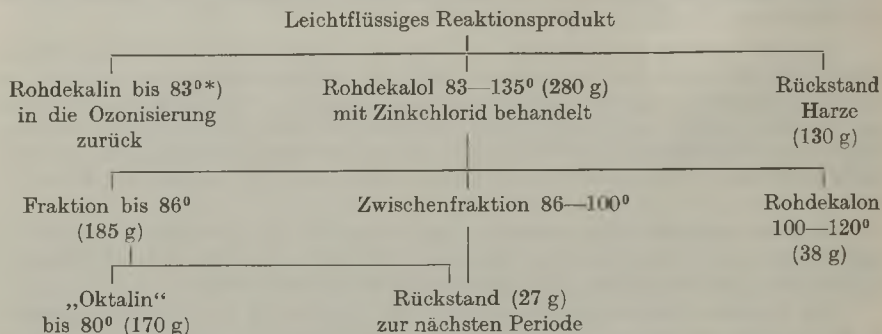
Das rohe Dekalol wurde mit einem Drittel seines Gewichtes an Zinkchlorid allmählich auf 140° erhitzt und unter wiederholtem Umschütteln zwei Stunden auf dieser Temperatur gehalten, wobei die sich bildende konzentrierte Zinkchlorid-Lösung schwach sott. Das Reaktionsprodukt wurde nach dem Abkühlen von der schwerflüssigen Zink-

<sup>1)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

<sup>2)</sup> *J. Hulstkamp*, Zur Chemie des Kohlenstoffzehrings. Diss. E. T. H. Zürich 1943.

chlorid-Schicht dekantiert und letztere, zur Gewinnung der letzten Reste von Kohlenwasserstoff, noch mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wurde in etwas Benzin aufgenommen, die Benzinslösung mit der Hauptmenge vereinigt und durch zweimalige Destillation im Vakuum (12 mm) auf ein bis 80° siedendes, praktisch dekalonfreies Oktalin verarbeitet. Das im rohen Dekalol enthaltene Dekalon wurde vom Zinkchlorid, abgesehen von einiger Verharzung, nicht angegriffen, und als hochprozentiges Produkt in einer zwischen 100 und 120° siedenden Fraktion gewonnen. Die Zwischenfraktion 80—100° wurde immer mit dem rohen Wasserabspaltungsprodukt der nächsten Periode vereinigt.

Aufarbeitungsschema mit den Durchschnittsmengen einer Arbeitsperiode: 4 Liter Dekalin.



\*) Siedepunkte bei 12 mm.

Das aus dem leichtflüssigen Reaktionsprodukt gewonnene rohe „Oktalin“ zeigte eine  $n_D^{16} = 1,4962$  bis  $1,4976$  und enthält ca. 20% Dekalin. Die Brechung änderte sich im Laufe der Zeit kaum, und die Produkte waren monatelang haltbar, ohne dass die Ausbeute an daraus erhaltenem Cyclodecandion beeinträchtigt wurde.

Versuche, das Gemisch der 9-Dekalole weiter zu reinigen, um dadurch ein reineres  $\Delta^9,10$ -Oktalin für die Herstellung des Cyclodecandions zur Verfügung zu haben, zeigten, dass die Endausbeute an letzterem Produkt dadurch nicht gesteigert wird.

#### Ozonisierung des rohen Oktalins.

Als Ergebnis einer Reihe von Vorversuchen wurden folgende, eine optimale Ausbeute gewährleistenden Bedingungen eingehalten.

Die Ozonisierung wurde in Portionen von 40 g vorgenommen. Im Gegensatz zu *Hückel's* Angaben wurde festgestellt, dass auch bei so grossen Portionen die Ausbeute mindestens ebenso gut ist wie bei kleineren. Das Reaktionsgefäss — ein zylindrisches Präparatglas von etwa 200 cm<sup>3</sup> Inhalt — wurde mit Eis und Eiswasser in einem ca. 1,5 Liter fassenden *Dewar*-Gefäss gekühlt. Die Kühlung verhindert, dass grosse Mengen des ziemlich flüchtigen Oktalins durch Verdunstung verloren gehen. Ausserdem wurde hier immer mit Sauerstoff gearbeitet.

Das Oktalin wurde in einem Gemisch von Essigsäure und Wasser suspendiert. *Hückel* verwendete eine ziemlich konzentrierte Essigsäure, die den Nachteil hat, merkliche Mengen des gebildeten Cyclodecandions aufzulösen. Die besten Resultate erhielten wir mit 40-proz. Essigsäure, die mit dem Oktalin eben noch genügend mischbar zu sein scheint, um eine glatte Reaktion zu ermöglichen. Bei weiterer Verdünnung der Essigsäure nimmt die Reaktionsgeschwindigkeit stark ab. Die 40-proz. Essigsäure löst bei 0° nur Spuren Cyclodecandion auf, dagegen zeigt sie ein gutes Lösungsvermögen für die entstehenden klebrigen Nebenprodukte. Von dieser 40-proz. Essigsäure wurden auf 40 g Oktalin 100 cm<sup>3</sup> verwendet.

Die Ozonabsorption bleibt zu Beginn der Ozonisierung fast konstant, um dann ziemlich schnell abzusinken. Jetzt haben sich im Reaktionsgemisch Krystalle von Cyclodecandion abgeschieden, welche unangegriffenes Oktalin einschliessen, und die Reaktionsgeschwindigkeit stark herabsetzen.

Diese Bildung grosser zusammenhängender Krystallmassen des Cyclodecandions, welche die Zirkulation des Reaktionsgemisches beeinträchtigen und auch zu Verstopfungen des Einleitungsrohres führen können, liess sich in einfacher Weise vermeiden, indem das Oktalin nicht in reiner 40-proz. Essigsäure, sondern in der Mutterlauge des vorherigen Ansatzes ozonisiert wurde. Diese ist infolge ihres Gehaltes an Nebenprodukten ziemlich dickflüssig; in ihr wird das Oktalin vom durchperlegenden Ozon zu feinen Tröpfchen emulgiert, die jedes für sich erstarren, und auf der Nutsche abgesaugt ein vollkommen trockenes, nicht klebriges Produkt liefern, welches den höchsten Schmelzpunkt aller erhaltenen Rohprodukte besitzt (95°). Die Ausbeute ist ebenso hoch oder sogar etwas höher als bei Verwendung reiner 40-proz. Essigsäure.

Die aus 40 g Oktalin erhaltenen Ausbeuten an Cyclodecandion waren im Gegensatz zu *Hückel's* Angaben ziemlich konstant, sie schwankten nur um einzelne Gramme.

Das erhaltene rohe Cyclodecandion wurde zuerst durch Umkrystallisieren aus der halben Gewichtsmenge Aceton gereinigt. Das Produkt wurde dann noch einmal aus etwa der gleichen Gewichtsmenge Äthanol umkrystallisiert, wonach es fast scharf bei 100° schmolz. Die Ausbeute betrug etwa 22 g reines Cyclodecandion aus 40 g „Oktalin“.

#### Hydrierung des Cyclodecandions mit *Raney-Nickel*.

6 g Cyclodecandion wurden in 40 cm<sup>3</sup> Feinsprit mit *Raney-Nickel* aus 15 g Legierung im Rotierautoklaven 8 Stunden unter 50 Atm. Wasserstoffdruck auf 90° erhitzt. Wegen der Empfindlichkeit des Cyclodecandions gegen Alkali war der Katalysator wiederholt mit heissem Wasser und schliesslich mit sehr verdünnter Essigsäure bis zur bleibenden schwach sauren Reaktion der Waschflüssigkeit ausgewaschen worden. Aus der vom Nickel abfiltrierten Reaktionslösung wurde der Feinsprit über eine Kolonne abdestilliert. Der Rückstand krystallisierte beim Versetzen mit 50 cm<sup>3</sup> Äther. Nach Stehen über Nacht im Kühlraum wurde abfiltriert; die Krystalle wogen 3,5 g und schmolzen bei 140°. Sie wurden aus Aceton bis zum konstanten Smp. von 145° umgelöst.

4,139 mg Subst. gaben 10,59 mg CO<sub>2</sub> und 4,34 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 69,72	H 11,70%
	Gef. „ 69,82	„ 11,73%

Die Substanz stellt ein Gemisch der Cyclodecandiole dar. Mit diesem wurden die im theoretischen Teil erwähnten Dehydratisierungsversuche ausgeführt.

Die Mutterlauge mehrerer Hydrierungsversuche wurden zusammen eingedampft und im Vakuum fraktioniert. Die unter 135° (12 mm) siedenden Fraktionen, die wohl vorwiegend aus Verbindungen mit nur einer Hydroxylgruppe bestehen, wurden nicht näher untersucht.

Aus einer Fraktion vom Sdp. 135—143° (12 mm) krystallisierte eine Substanz aus, die nach zweimaliger Umkrystallisation aus Benzin bei 89—91° konstant schmolz. Es dürfte das *cis*-9, 10-Dioxy-dekalin vorliegen.

3,490 mg Subst. gaben 9,004 mg CO<sub>2</sub> und 3,314 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 70,54	H 10,66%
	Gef. „ 70,41	„ 10,62%

Beim Liegen an der Luft nimmt die Substanz Wasser auf. Durch Umkrystallisieren aus verdünntem Äthanol wurde ein Monohydrat vom Smp. 88° erhalten.

3,615 mg Subst. gaben 8,471 mg CO<sub>2</sub> und 3,471 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 63,79	H 10,71%
	Gef. „ 63,95	„ 10,74%

0,3 g der wasserfreien Verbindung wurden bei  $-10^{\circ}$  in 6 g konz. Schwefelsäure gelöst und bei Zimmertemperatur 3 Stunden stehen gelassen; dann wurde mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wurde mit Äther extrahiert und der Ätherextrakt mit einer Lösung von Semicarbazid versetzt. Das Semicarbazon des entstandenen Spirocyclopentano-(1)-cyclohexanons-(2) wurde aus Äthanol, in dem es sehr leicht löslich ist, umkrystallisiert. Ausbeute 0,25 g. Smp.  $190-193^{\circ}$  (unter Zersetzung).

Aus einer höher siedenden Fraktion, die teilweise krystallisierte, wurde durch Umkrystallisieren aus Äthanol 0,6 g einer bei  $151-153^{\circ}$  schmelzenden Substanz erhalten. Es liegt das  $\alpha$ -Cyclodecandiol-(1, 6) vor.

3,680 mg Subst. gaben 9,412 mg  $\text{CO}_2$  und 3,840 mg  $\text{H}_2\text{O}$

$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2$	Ber. C 69,72	H 11,70%
	Gef. ,, 69,80	,, 11,68%

Dibenzoat des  $\alpha$ -Cyclodecandiols. 100 mg  $\alpha$ -Cyclodecandiol wurden mit 400 mg Benzoylchlorid und 1 g Pyridin 10 Minuten zum Sieden erhitzt. Das in Äther wenig lösliche Dibenzoat des  $\alpha$ -Cyclodecandiols wurde durch Fällen der heiss gesättigten Lösung in Benzol mit Benzin gereinigt. Ausbeute 200 mg. Schmelzpunkt der reinen Verbindung  $168^{\circ}$ .

3,556 mg Subst. gaben 9,881 mg  $\text{CO}_2$  und 2,394 mg  $\text{H}_2\text{O}$

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_4$	Ber. C 75,76	H 7,42%
	Gef. ,, 75,83	,, 7,53%

Durch Verseifen mit 10-proz. alkohol. Kalilauge wurde das  $\alpha$ -Cyclodecandiol vom Smp.  $151-153^{\circ}$  zurückerhalten. Das Di-p-nitrobenzoat ist in den meisten Lösungsmitteln äusserst schwer löslich und lässt sich nur schwierig reinigen. Smp.  $264^{\circ}$ .

Dibenzoat des  $\beta$ -Cyclodecandiols. 1 g des Cyclodecandiol-Gemisches vom Smp.  $145^{\circ}$  wurde mit 4 g Benzoylchlorid und 6 g Pyridin 10 Minuten zum Sieden erhitzt. Aus dem Reaktionsgemisch wurde neben dem in Äther schwer löslichen  $\alpha$ -Dibenzoat ein Isomeres erhalten, das nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Benzin bzw. verdünntem Alkohol bei  $77^{\circ}$  schmolz.

3,782 mg Subst. gaben 10,491 mg  $\text{CO}_2$  und 2,486 mg  $\text{H}_2\text{O}$

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_4$	Ber. C 75,76	H 7,42%
	Gef. ,, 75,70	,, 7,36%

Verseifung mit 10-proz. äthanolischer Kalilauge gab reines  $\beta$ -Cyclodecandiol-(1,6) vom Smp.  $146^{\circ}$ . Das Di-p-nitrobenzoat schmilzt bei  $181^{\circ}$ .

#### Cyclodecanol aus Cyclodecandiol.

2 g Cyclodecandiol-Gemisch wurden in 20  $\text{cm}^3$  60-proz. wässriger Bromwasserstoffsäure durch Umschütteln bei Zimmertemperatur gelöst und die Lösung 48 Stunden bei  $-3^{\circ}$  stehen gelassen.

Das nach der Destillation erhaltene Produkt scheint der Analyse nach bicyclische Verbindungen neben 6-Brom-cyclodecanol-(1) zu enthalten. 3,6 des erhaltenen Gemisches wurden mit 0,2 g Palladium auf 10 g Calciumcarbonat in 100  $\text{cm}^3$  Feinsprit, enthaltend 2 g Kaliumhydroxyd, hydriert. Der Wasserstoff wurde äusserst langsam aufgenommen. Bei der Aufarbeitung konnte in geringer Menge eine gut krystallisierende Verbindung erhalten werden, die bei  $62^{\circ}$  schmolz und auf Cyclodecanol stimmende Analysenwerte gab.

1,996 mg Subst. gaben 5,616 mg  $\text{CO}_2$  und 2,309 mg  $\text{H}_2\text{O}$

$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}$	Ber. C 76,86	H 12,90%
	Gef. ,, 76,78	,, 12,94%

## Andere Methoden zur Herstellung von Cyclodecandion.

## a) Aus Cyclopentyl-cyclopentanol.

I. 16 g Cyclopentyl-cyclopentanol, aus Cyclopentyl-cyclopentanon durch Reduktion mit Natrium und Äthanol dargestellt und deshalb nach *Hüchel* grösstenteils aus der *trans*-Verbindung bestehend, und 38 g frisch geschmolzenes und gepulvertes Zinkchlorid wurden im Ölbad eine Stunde auf 150° erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde mit etwas Wasser versetzt und mit Äther extrahiert. Durch Destillation an einer *Widmer*-Kolonnen wurden 10 g Kohlenwasserstoff vom Sdp. 189—195° erhalten. Die Hauptfraktion zeigte die Konstanten  $d_4^{20} = 0,907$ ;  $n_D^{20} = 1,4936$ .

6 g des Kohlenwasserstoffs wurden in 16 g 50-proz. Essigsäure mit ca. 13 Millimol Ozon pro Stunde während 5 Stunden unter Eiskühlung ozonisiert. Ausbeute 2 g direkt auskristallisiertes Cyclodecandion vom Smp. 95°. Aus der Mutterlauge wurden noch 0,4 g Cyclodecandion erhalten.

II. 22 g Cyclopentyl-cyclopentanol, aus dem Keton durch Druckhydrierung mit *Raney*-Nickel als Katalysator hergestellt, und 45 g frisch geschmolzenes und gepulvertes Zinkchlorid wurden im Ölbad eine Stunde auf 170° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Wasserdampf destilliert und der Kohlenwasserstoff im Vakuum fraktioniert. Ausbeute 15 g. Die Mittelfraktion vom Sdp. 81—83° (12 mm) zeigte  $d_4^{20} = 0,907$ ,  $n_D^{20} = 1,4933$ .

9,4 g dieses Kohlenwasserstoffs wurden in 24 g 50 proz. Essigsäure mit ca. 18 Millimol Ozon pro Stunde während 5 Stunden unter Eiskühlung ozonisiert. Ausbeute 2,1 g Cyclodecandion. Smp. ca. 90°.

## b) Aus Dekalin durch Chlorierung.

43 g Dekalin wurden auf dem Wasserbade chloriert, bis das Gewicht des Reaktionsgemisches um 10 g zugenommen hatte.

Die Fraktion vom Sdp. 95—120° (12 mm) (21 g) wurde mit einer Lösung von 7 g Kaliumhydroxyd in Äthanol 11 Stunden lang auf dem Wasserbade erhitzt. Die durch Destillation abgetrennte Oktalin-Fraktion [Sdp. bis 100° (12 mm)] wurde ozonisiert und das nicht krystallisierende Ozonisierungsprodukt oximiert, wobei 0,07 g Cyclodecandion-dioxim gewonnen wurden.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von den Herren *W. Manser* und *H. Gubser* ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der  
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

### 23. Zur Kenntnis des Kohlenstoffringes.

(34. Mitteilung<sup>1)</sup>).

#### Über Cyclodecan, einige Cyclodecan-Derivate und die beiden 9,10-Diamino-dekalin

von Pl. A. Plattner und J. Hulstkamp.

(27. XII. 43)

Im Rahmen einer in Gang befindlichen Untersuchung über die physikalischen Konstanten der cyclischen Polymethylen-Kohlenwasserstoffe  $(CH_2)_n$  sahen wir uns vor die Aufgabe gestellt, eine grössere Menge reinstes Cyclodecan herzustellen. Da uns die in der vorstehenden Abhandlung beschriebene Methode ermöglichte, über praktisch beliebige Mengen von Cyclodecandion-(1,6) zu verfügen, konnten wir die bereits von W. Hüchel<sup>2)</sup> und Mitarbeitern durchgeführte Umwandlung dieses Dions in Cyclodecan eingehender untersuchen und die Angaben dieser Bearbeiter ergänzen und in gewissen Punkten berichtigen.

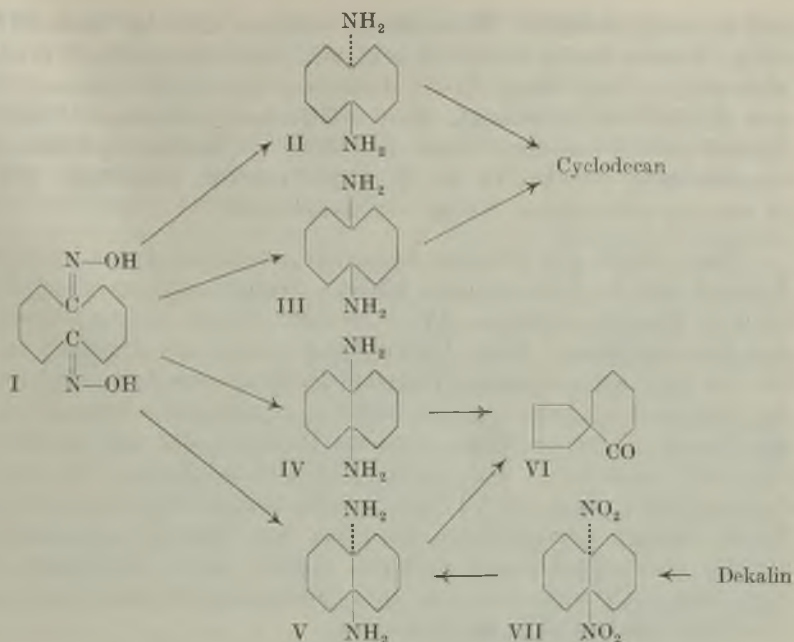
Der von Hüchel beschrittene Weg zur Herstellung des Cyclodecans aus Cyclodecandion beginnt mit der Reduktion des Cyclodecandion-dioxims (I) mit Natrium und Alkohol zum Diamino-cyclodecan (II bzw. III). Das Diamin wird dann vollständig methyliert, zum Cyclodecadien abgebaut und anschliessend katalytisch hydriert. Von diesen Stufen bietet nur die Reduktion des Oxims Schwierigkeiten, während sich die darauffolgenden mit ausgezeichneten Ausbeuten durchführen lassen.

Wir haben die Reduktion des Cyclodecandion-dioxims (I) unter verschiedenen Bedingungen wiederholt. Es wurden dabei stets Gemische erhalten, die in wechselnden Mengen Diamine, Monoamine und Neutralprodukte enthielten. Wurde nach der Vorschrift von Hüchel<sup>3)</sup> mit Natrium und absolutem Alkohol reduziert, so erhielten wir etwa 60 % der Theorie an basischen Bestandteilen, die aber relativ arm an den gesuchten Cyclodecan-Derivaten waren. Nach Ersatz des Äthanol durch Amylalkohol stiegen die Ausbeuten an Basen, wohl infolge der rascheren und energischeren Reaktion, auf nahezu 100 %, und das Basengemisch enthielt dann im wesentlichen nur die beiden stereoisomeren 1,6-Diamino-cyclodecane (II und III) sowie cis- und trans-9,10-Diamino-dekalin (IV und V).

<sup>1)</sup> 33. Mitt. Helv. 27, 211 (1944).

<sup>2)</sup> W. Hüchel, R. Danneel, A. Schwartz und A. Gercke, A. 474, 121 (1929).

<sup>3)</sup> W. Hüchel, A. Gercke und A. Gross, B. 66, 563 (1933).



Die Aufarbeitung dieses Basengemisches wurde gegenüber der Vorschrift von *Hüchel*<sup>1)</sup> stark abgeändert. Das Reaktionsprodukt wurde nach einfacher Destillation in Alkohol gelöst und mit Kohlendioxyd behandelt. Dabei schieden sich die beiden Diamino-cyclodecane, wohl in Form der Carbamate, als schwerlöslicher Niederschlag aus. Die daraus regenerierten Basen wurden als Hydrochloride durch Krystallisation aus Wasser bzw. Alkohol gereinigt. Das von uns als  $\alpha$ -1,6-Diamino-cyclodecan bezeichnete Isomere, wahrscheinlich die trans-Verbindung (II), das etwa 40% des Reaktionsproduktes ausmacht, ist durch eine Diacetyl-Verbindung vom Smp. 296° und ein Dipikrat (Zers.-p. 280–285°) charakterisiert. Es siedet bei 145° (12 mm) und erstarrt zu einer farblosen Masse vom Smp. 43–46°. Dieses Diamin muss mit dem von *Hüchel*<sup>1)</sup> beschriebenen Diamin vom Smp. 50° identisch sein, welches ebenfalls ein Diacetyl-Derivat vom Smp. 296° gab.

Das ebenfalls ein schwerlösliches Carbaminat bildende  $\beta$ -1,6-Diamino-cyclodecan (wahrscheinlich cis, Formel III) siedet wie die  $\alpha$ -Verbindung bei 145° (12 mm). Es bildet etwa 20% des Gemisches, schmilzt bei 8–10° und ist durch eine Diacetyl-Verbindung vom Smp. 253° und ein Dipikrat (Zers.-p. 247–252°) charakterisiert. Im Gegensatz zum  $\alpha$ -Diamino-cyclodecan, von welchem nur ein Dipikrat erhalten werden konnte, bildet die  $\beta$ -Verbindung auch ein

<sup>1)</sup> B. 66, 563 (1933).

gut krystallisierendes Monopikrat, welches sich bei 200–210° zersetzt. Dieses dürfte identisch sein mit dem von *Hückel*<sup>1)</sup> erhaltenen Monopikrat vom Smp. 210°. Letzteres entspricht demnach nicht, wie *Hückel*<sup>2)</sup> es annimmt, dem  $\alpha$ -Diamino-cyclodecan (Smp. nach *Hückel* 520°<sup>3)</sup>), sondern muss aus dem  $\beta$ -Diamino-cyclodecan entstanden sein, welches in der Diamin-Fraktion vom Sdp. 135–140° (5 mm) in erheblicher Menge vorhanden ist.

Der Anteil des Diamin-Gemisches, welcher keine oder nur in Alkohol lösliche Carbamate bildete, besteht zum grössten Teil aus cis-9,10-Diamino-dekalin (IV). Dessen Menge beträgt etwa 25% des Rohproduktes. Diese Verbindung wurde von *Hückel*<sup>4)</sup> in Form des bei 242° schmelzenden Diacetyl-Derivates isoliert, aber als eines der beiden stereoisomeren 1,6-Diamino-cyclodecane betrachtet. Dieses Diamin bildet ein Mono- und ein Dipikrat, die sich bei 236° bzw. 242–247° zersetzen. Das cis-9,10-Diamino-dekalin (IV) siedet bedeutend tiefer (Sdp. 121°, 12 mm) als die beiden Diamino-cyclodecane. Es ist deshalb anzunehmen, dass das von *Hückel*<sup>5)</sup> aus niedrig siedenden Amin-Fractionen isolierte, jedoch nicht analysierte Pikrat vom Smp. 249° mit dem von uns erhaltenen Dipikrat des cis-9,10-Diamino-dekalins (IV) identisch ist.

Das freie Diamin (IV) schmilzt bei 41° und nimmt an der Luft leicht Wasser auf, wobei es sich erst verflüssigt, um dann wieder zu erstarren. Aus einem wasserhaltigen Gemisch von Alkohol und Äther krystallisiert es als scharf bei 47° schmelzendes Dihydrat. In dieser Beziehung gleicht es dem cis-9,10-Dioxy-dekalin, welches ebenfalls ein beständiges Hydrat bildet<sup>6)</sup>.

Die Konstitution der beschriebenen Verbindung als 9,10-Diamino-dekalin wird durch ihr Verhalten gegen salpetrige Säure bewiesen, wobei Spirocyclopentano-(1)-cyclohexanon-(2) (VI) entsteht. Auch der Befund, dass dieses Diamin sich nur bis zur Tetramethyl-Verbindung methylieren lässt, steht mit der angenommenen Konstitution in bestem Einklang.

Das vierte isolierte und in seiner Konstitution aufgeklärte Diamin ist im Gemisch nur zu etwa 3% vorhanden. Es erwies sich als identisch mit trans-9,10-Diamino-dekalin (V), welches zum Vergleich auch durch Reduktion des bekannten trans-9,10-Dinitro-dekalins (VII)<sup>7)</sup> hergestellt wurde. Es schmilzt bei 70°, bildet ein Dipikrat

<sup>1)</sup> A. 474, 138 (1929).      <sup>2)</sup> A. 474, 131 (1929).

<sup>3)</sup> An anderer Stelle [B. 66, 563 (1933)] wird von *Hückel* der Schmelzpunkt, wie oben, mit 50°, angegeben.

<sup>4)</sup> B. 66, 565 (1933).      <sup>5)</sup> A. 474, 138 (1929).

<sup>6)</sup> Vgl. Helv. 27, 211 (1944).

<sup>7)</sup> S. *Nametkin* und O. *Madaeff-Ssitscheff*, B. 59, 370 (1926).



vom Zers.-p. 262–264°<sup>1)</sup>, und seine Diacetyl-Verbindung ist selbst bei 360° noch nicht geschmolzen. Im Gegensatz zum cis-Diamin (IV) scheint es, ähnlich wie das trans-9,10-Dioxy-dekalin<sup>2)</sup>, kein definiertes Hydrat zu bilden, obwohl es an der Luft Feuchtigkeit aufnimmt. Auch das trans-9,10-Diamino-dekalin geht bei der Behandlung mit salpetriger Säure, allerdings in schlechter Ausbeute, in Spirocyclopentano-cyclohexanon (VI) über.

Aus dem nach Abscheidung der vier eben beschriebenen Diamine verbleibenden Basen-Gemisch konnten noch weitere krystallisierte Verbindungen erhalten werden, denen teilweise wohl Hydro-azulen-Struktur zukommen dürfte. Da diese jedoch nicht genügend charakterisiert werden konnten und nicht eingehend untersucht wurden, so verzichten wir auf eine Wiedergabe dieser Beobachtungen<sup>3)</sup>.

Die weitere Verarbeitung der beiden Diamino-cyclodecane (II und III) wurde getrennt vorgenommen. Beide lieferten in 90-proz. Ausbeute die bisquartären Ammoniumjodide. Auch bei der thermischen Zersetzung verhielten sich die bisquartären Ammoniumbasen sehr ähnlich, und die durch Hydrierung der beiden Cyclodecadien-Präparate erhaltenen Cyclodecane wiesen identische Schmelzpunkte, Dichten und Brechungen auf. Die gefundenen Konstanten stimmen mit den von *Hückel* angegebenen gut überein.

Cyclodecan aus:	Smp.	$d_4^{20}$	$n_D^{20}$
$\alpha$ -Diamino-cyclodecan . . . . .	9,5°	0,8577	1,4715
$\beta$ -Diamino-cyclodecan . . . . .	9,4°	0,8575	1,4714
Diamino-cyclodecan ( <i>Hückel</i> ) . . . . .	9,6°	0,8580	1,4715 <sup>4)</sup>

### Experimenteller Teil<sup>5)</sup>.

Cyclodecandion-dioxim: Das Dioxim wurde unter geringer Abänderung der Vorschrift von *Hückel* hergestellt. Auch die reinsten Präparate zeigen keinen scharfen Schmelzpunkt, sondern zersetzen sich je nach Art des Erhitzens bei Temperaturen zwischen 210 und 240°<sup>6)</sup>.

Als leichter lösliches Nebenprodukt der Dioxim-Herstellung wurde das Monoxim des Cyclodecandions isoliert. Es wurde durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Aceton gereinigt. Smp. 155°.

3,657 mg Subst. gaben 8,791 mg CO<sub>2</sub> und 3,075 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N Ber. C 65,54 H 9,35%  
 Gef. „ 65,60 „ 9,41%

<sup>1)</sup> Ein Monopikrat konnte aus diesem Diamin nicht erhalten werden. Es verhält sich also ähnlich wie das  $\alpha$ -Diamino-cyclodecan, für welches ebenfalls die Trans-Konfiguration wahrscheinlich ist.

<sup>2)</sup> *W. Hückel* und Mitarb., A. 474, 144 (1929).

<sup>3)</sup> Vgl. dazu *J. Hulstkamp*: Zur Chemie des Kohlenstoffzehnrings. Diss. E. T. H. Zürich 1943.

<sup>4)</sup> Aus den von *Hückel* für die He-Linie gemachten Angaben umgerechnet.

<sup>5)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

<sup>6)</sup> Smp. nach *Hückel* 231°, nach *Waller* 218°.

Reduktion des Cyclodecandion-dioxims mit Natrium und Amylalkohol.

Die besten Resultate wurden nach folgender Vorschrift erhalten:

In einem 30 Liter fassenden, mit Dampf von 8 Atm. heizbaren, mit Rührer und leistungsfähigem Metall-Rückflusskühler versehenen Apparat aus V2A-Stahl wurde 1 kg Natrium, in wenigen grossen Stücken, mit Kohlendioxyd überschichtet. Dann wurden 200 g Cyclodecandion-dioxim in 10 Liter siedendem wasserfreiem Amylalkohol gelöst und die Lösung im Laufe von 10 Minuten durch ein ziemlich weites, bis auf den Boden des Apparates reichendes Rohr zufließen gelassen. Sobald alles zugegeben war, wurden Rührung und Dampfheizung eingeschaltet. Nach Verlauf von einer halben Stunde war die Reaktion schon zum weitaus grössten Teil abgelaufen, was zur Erreichung einer guten Ausbeute wesentlich ist, denn das Cyclodecandion-dioxim wird, wenn auch langsam, von der heissen Natriumamylat-Lösung zersetzt. Sobald das Natrium vollständig aufgelöst war, wurde zum heissen Reaktionsgemisch unter Umrühren 3 Liter Wasser gegeben und das über Nacht abgekühlte Gemisch in einen grossen, mit Rührwerk versehenen Scheidetrichter übergehebert. Die untere Schicht bestand aus einer sehr konzentrierten Natronlauge, welche praktisch frei von Diamin war und ohne weiteres verworfen werden konnte; die obere amylnalkoholische Schicht enthielt noch ziemlich viel Natriumhydroxyd, das durch dreimaliges Extrahieren mit je einem Liter Wasser entfernt wurde. Die drei Extrakte enthielten zusammen nur ca. 5 g Diamine, die durch Destillation mit Wasserdampf zurückgewonnen werden konnten.

Aus der praktisch alkalifreien amylnalkoholischen Lösung wurde der Amylalkohol an einer guten Kolonne abdestilliert. Der Rückstand siedete im Vakuum fast vollständig zwischen 100 und 200° (173 g). Das Destillat wurde nun in 1 Liter Äthanol gelöst und mit Kohlendioxyd gesättigt. Das Gemisch erwärmt sich dabei auf etwa 30°, und es fällt ein Niederschlag aus. Das sehr voluminöse Carbaminat wurde abgesaugt und auf der Nutsche mit einem Liter Äthanol nachgewaschen. Die scharf abgesaugte Masse wurde in einem Liter-Rundkolben mit aufgesetztem Rückflusskühler mit 150 cm<sup>3</sup> Äthanol versetzt und zuerst eine Stunde auf dem Dampfbaude, dann noch mehrere Stunden unter Umschütteln auf dem Drahtnetz erhitzt, bis alles unter Kohlendioxyd-Entwicklung in Lösung gegangen war.

Das durch Carbaminatisierung erhaltene Basengemisch enthielt alles  $\alpha$ -1,6-Diamino-cyclodecan, ebenso, bis auf geringe Spuren, alles  $\beta$ -1,6-Diamino-cyclodecan, dessen Carbaminat etwas äthanollöslich ist. Ein Teil der leichtlösliche Carbamate bildenden Basen wurde bei der Fällung mit Kohlendioxyd mitgerissen. Die beiden kohlen säurebeständigen Diamino-dekalin waren aber in dem gut ausgewaschenen Carbaminat-Niederschlag kaum vorhanden.

Die heisse Lösung dieses Basengemisches wurde mit 20-proz. äthanolischer Salzsäure auf Bromphenolblau neutralisiert. Das auskrystallisierte  $\alpha$ -Diamino-cyclodecandihydrochlorid, dessen Menge ca. 75 g betrug, wurde heiss abgesaugt und mit 500 cm<sup>3</sup> heissem Äthanol ausgewaschen. Waschlüssigkeit und Mutterlauge wurden zusammengegeben und auf 300 cm<sup>3</sup> eingedampft. Beim Abkühlen auf -10° krystallisierte das  $\beta$ -Diamino-cyclodecan-dihydrochlorid, verunreinigt mit  $\alpha$ -Diamin-dihydrochlorid aus. Die Krystalle wurden darum nochmals mit der fünffachen Menge absolutem Äthanol ausgekocht, heiss von dem ungelösten  $\alpha$ -Dihydrochlorid abfiltriert und abkühlen gelassen, wobei das  $\beta$ -Dihydrochlorid in reinem Zustande auskrystallisierte (35—40 g).

Die beiden Mutterlauen des  $\beta$ -Dihydrochlorides wurden zusammengegeben, heiss mit der berechneten Menge äthanolischen Kalis umgesetzt, vom Kaliumchlorid abfiltriert und wieder carbaminatisiert. Dabei fällt ziemlich reines  $\beta$ -Diamino-cyclodecan-carbaminat aus, während die Verunreinigungen grösstenteils in Lösung bleiben. Das Carbaminat wurde abfiltriert, in Salzsäure gelöst, das Dihydrochlorid trocken gedampft und aus absolutem Äthanol umkrystallisiert. Mit der dabei erhaltenen Mutterlauge wurde dieser ganze Vorgang nochmals wiederholt.

Beide Dihydrochloride wurden noch wiederholt aus Wasser umkrystallisiert.

$\alpha$ - und  $\beta$ -Diamino-(1,6)-cyclodecan.

$\alpha$ -Diamino-(1,6)-cyclodecan-dihydrochlorid. Die Verbindung hat keinen Schmelzpunkt, sondern zersetzt sich beim längeren Erhitzen auf Temperaturen über 200°. Sie ist in absolutem Äthanol sehr wenig löslich, viel besser in wasserhaltigem. In Wasser löst sie sich leicht. Durch spontane Verdunstung bei Zimmertemperatur liessen sich grosse wohlausgebildete Krystalle erhalten.

$\alpha$ -Diamino-(1,6)-cyclodecan. 50 g  $\alpha$ -Dihydrochlorid wurden in 1 Liter heissem Methanol gelöst und mit der berechneten Menge Kaliumhydroxyd in Methanol umgesetzt. Die vom auskrystallisierten Kaliumchlorid kalt abfiltrierte Lösung wurde eingedampft, von dabei noch auskrystallisierendem Kaliumchlorid nochmals abfiltriert und das Diamin im Vakuum destilliert. Smp. 43—46°.

3,635 mg Subst. gaben 9,38 mg CO<sub>2</sub> und 4,26 mg H<sub>2</sub>O  
 2,787 mg Subst. gaben 0,413 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19°, 724 mm)  
 C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 70,53 H 13,02 N 16,45%  
 Gef. „ 70,42 „ 13,11 „ 16,50%

$\alpha$ -Diacetyl-diamino-(1,6)-cyclodecan. Hergestellt aus  $\alpha$ -Diamin mit Essigsäure-anhydrid in Alkohol. Smp. 296°.

3,696 mg Subst. gaben 8,96 mg CO<sub>2</sub> und 3,36 mg H<sub>2</sub>O  
 3,060 mg Subst. gaben 0,303 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°, 717 mm)  
 C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 66,10 H 10,30 N 11,01%  
 Gef. „ 66,16 „ 10,17 „ 10,88%

$\alpha$ -Diamino-(1,6)-cyclodecan-dipikrat. Die Verbindung bildete sich aus der Base mit Pikrinsäure in Äthanol oder durch Umsetzung des Dihydrochlorides mit Natriumpikrat in wässriger Lösung. Zers.-p. 280—285°.

3,790 mg Subst. gaben 5,827 mg CO<sub>2</sub> und 1,483 mg H<sub>2</sub>O  
 2,614 mg Subst. gaben 0,423 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (18°, 711 mm)  
 C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>14</sub>N<sub>8</sub> Ber. C 42,04 H 4,49 N 17,83%  
 Gef. „ 41,96 „ 4,38 „ 17,76%

$\beta$ -Diamino-(1,6)-cyclodecan-dihydrochlorid. Die Verbindung hat keinen Schmelzpunkt, sondern zersetzt sich beim längeren Erhitzen auf Temperaturen über 200°. Sie krystallisiert auch aus absolutem Äthanol mit zwei Mol Krystallwasser. In Wasser ist sie sehr leicht löslich.

4,179 mg Subst. gaben 6,58 mg CO<sub>2</sub> und 3,69 mg H<sub>2</sub>O  
 2,680 mg Subst. gaben 0,231 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (15°, 724 mm)  
 8,067 mg Subst. gaben 8,267 mg AgCl  
 C<sub>10</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O Ber. C 43,00 H 10,10 N 10,03 Cl 25,39%  
 Gef. „ 42,97 „ 9,88 „ 9,73 „ 25,35%

$\beta$ -Diamino-(1,6)-cyclodecan. Durch Umsetzung des Dihydrochlorids mit Kaliumhydroxyd in Alkohol. Smp. 8—10°.

3,616 mg Subst. gaben 9,353 mg CO<sub>2</sub> und 4,166 mg H<sub>2</sub>O  
 3,661 mg Subst. gaben 0,530 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (15°, 729 mm)  
 C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 70,53 H 13,02 N 16,45%  
 Gef. „ 70,59 „ 12,89 „ 16,46%

$\beta$ -Diacetyl-diamino-(1,6)-cyclodecan. Reinigung durch Umlösen aus Äthanol. Smp. 253°.

3,715 mg Subst. gaben 9,073 mg CO<sub>2</sub> und 3,402 mg H<sub>2</sub>O  
 2,447 mg Subst. gaben 0,235 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (18,5°, 729 mm)  
 C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 66,10 H 10,30 N 11,01%  
 Gef. „ 66,65 „ 10,25 „ 10,79%

$\beta$ -Diamino-1, 6-cyclododecan-monopikrat. 0,2 g  $\beta$ -Diamin wurden mit einer Lösung von 0,2 g Pikrinsäure in 10 cm<sup>3</sup> heissem Äthanol versetzt. Das Monopikrat krystallisierte beim Stehen im Kühlraum aus. Es wurde einmal aus Äthanol umgelöst. Zers.-p. 200—210°.

3,760 mg Subst. gaben 6,629 mg CO<sub>2</sub> und 2,136 mg H<sub>2</sub>O  
 2,804 mg Subst. gaben 0,441 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (17°, 727 mm)  
 C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>O<sub>7</sub>N<sub>5</sub> Ber. C 48,11 H 6,31 N 17,63%  
 Gef. „ 48,11 „ 6,36 „ 17,71%

$\beta$ -Diamino-(1, 6)-cyclododecan-dipikrat. Herstellung aus der Base mit zwei Mol Pikrinsäure in Äthanol. Zers.-p. 247—252°.

3,868 mg Subst. gaben 5,953 mg CO<sub>2</sub> und 1,536 mg H<sub>2</sub>O  
 2,888 mg Subst. gaben 0,451 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (14°, 729 mm)  
 C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>14</sub>N<sub>8</sub> Ber. C 42,04 H 4,49 N 17,83%  
 Gef. „ 42,00 „ 4,44 „ 17,82%

#### Cis- und trans-9, 10-Diamino-dekalin.

Die nicht carbaminisierbaren Anteile des Reduktionsgemisches wurden destilliert und die im Wasserstrahlvakuum unter 130° siedenden Amine in möglichst konzentrierter Lösung in Äthanol vorsichtig unter Wasserkühlung mit 20-proz. äthanolischer Salzsäure auf Bromphenolblau neutralisiert, wobei cis- und trans-9, 10-Diamino-dekalin-dihydrochlorid auskrystallisierten. Das scharf abgesaugte Salzgemisch wurde auf dem Filter mit wenig Äthanol nachgewaschen, und dann mit möglichst wenig warmem Wasser (weniger als der gleichen Gewichtsmenge) behandelt, wobei das trans-9, 10-Diamino-dekalin-dihydrochlorid ungelöst bleibt. Durch Eindampfen der Lösung wurde reines cis-9, 10-Diamino-dekalin-dihydrochlorid, das mit einem Mol Wasser krystallisiert, erhalten.

3,958 mg Subst. gaben 6,78 mg CO<sub>2</sub> und 3,17 mg H<sub>2</sub>O  
 3,071 mg Subst. gaben 0,292 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19°, 728 mm)  
 6,223 mg Subst. gaben 6,755 mg AgCl  
 C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O Ber. C 46,33 H 9,33 N 10,81 Cl 27,36%  
 Gef. „ 46,75 „ 8,96 „ 10,65 „ 26,86%

cis-9, 10-Diamino-dekalin. 1,6 g cis-9, 10-Diamino-dekalin-dihydrochlorid wurde in siedendem Äthanol mit 0,9 g Kaliumhydroxyd umgesetzt. Die vom Kaliumchlorid abfiltrierte Lösung wurde mit Kohlendioxyd gesättigt, zum Sieden erhitzt, nochmals filtriert, eingedampft und der Eindampfückstand über Bariumoxyd im Vakuum abdestilliert. Ausbeute 1 g; Sdp. 121° (12 mm); Smp. 41°.

3,033 mg Subst. gaben 7,94 mg CO<sub>2</sub> und 3,21 mg H<sub>2</sub>O  
 4,089 mg Subst. gaben 0,609 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (16°, 713 mm)  
 C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 71,37 H 11,98 N 16,65%  
 Gef. „ 71,44 „ 11,84 „ 16,50%

Beim Umkrystallisieren aus Wasser und Äthanol enthaltendem Äther wurde ein scharf bei 47° schmelzendes Dihydrat erhalten.

0,197 g Subst. verbrauchten auf Methylorange titriert 19,3 cm<sup>3</sup> 0,1-n.HCl.  
 C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O Mol.-Gew. Ber. 204 Gef. 204

cis-9, 10-Diacetyl-diamino-dekalin. Die freie Base oder das Dihydrat wurde in Äthanol gelöst, mit Essigsäure-anhydrid versetzt, die Lösung eingedampft und das Rohprodukt aus Aceton umkrystallisiert. Smp. 242°.

3,738 mg Subst. gaben 9,153 mg CO<sub>2</sub> und 3,152 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 66,63 H 9,59%  
 Gef. „ 66,82 „ 9,44%

cis-9,10-Diamino-dekalin-monopikrat. 0,3 g cis-9,10-Diamino-dekalin-dihydrat wurden mit einer Lösung von 0,3 g Pikrinsäure in 8 cm<sup>3</sup> heissem Äthanol versetzt. Beim Erkalten krystallisierte 0,45 g cis-9,10-Diamino-dekalin-monopikrat vom Smp. 236<sup>o</sup> (Zers.) aus.

4,181 mg Subst. gaben 7,430 mg CO<sub>2</sub> und 2,228 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{16}H_{23}O_7N_5$  Ber. C 48,34 H 5,83%  
 Gef. „ 48,50 „ 5,96%

cis-9,10-Diamino-dekalin-dipikrat. 0,5 g cis-9,10-Diamino-dekalin wurden mit einer heissen wässrigen Lösung von 1,1 g Pikrinsäure versetzt. Beim Erkalten krystallisierte reines Dipikrat vom Zers.-p. 242—247<sup>o</sup> aus.

4,388 mg Subst. gaben 6,78 mg CO<sub>2</sub> und 1,56 mg H<sub>2</sub>O  
 2,917 mg Subst. gaben 0,470 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (16<sup>o</sup>, 715 mm)  
 $C_{22}H_{26}O_{14}N_8$  Ber. C 42,17 H 4,18 N 17,89%  
 Gef. „ 42,17 „ 3,98 „ 17,91%

Das von der cis-Verbindung abgetrennte trans-9,10-Diamino-dekalin-dihydrochlorid wurde durch Umkrystallisieren aus Wasser weiter gereinigt.

trans-9,10-Diamino-dekalin. Eine Lösung von 6,6 g trans-9,10-Diamino-dekalin-dihydrochlorid in 50 cm<sup>3</sup> Wasser wurde mit überschüssigem äthanolischem Kali versetzt und dreimal mit 400 cm<sup>3</sup> Äther extrahiert. Durch Eindampfen des Ätherextraktes und Destillation wurden 4 g Base erhalten. Smp. 70<sup>o</sup>. Sdp. etwa 120<sup>o</sup> (12 mm).

3,826 mg Subst. gaben 10,023 mg CO<sub>2</sub> und 4,058 mg H<sub>2</sub>O  
 3,169 mg Subst. gaben 0,490 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21<sup>o</sup>, 719 mm)  
 $C_{10}H_{20}N_2$  Ber. C 71,37 H 11,98 N 16,65%  
 Gef. „ 71,49 „ 11,87 „ 16,98%

trans-9,10-Diamino-dekalin-dipikrat. Durch Umsetzung des trans-9,10-Diamino-dekalin-dihydrochlorides mit wässriger Natriumpikrat-Lösung wurde das Dipikrat hergestellt. Es wurde wiederholt aus Wasser umkrystallisiert, wobei die Substanz schliesslich in schönen, zentimeterlangen Nadeln krystallisiert. Zers.-p. 262—264<sup>o</sup>.

3,815 mg Subst. gaben 5,836 mg CO<sub>2</sub> und 1,375 mg H<sub>2</sub>O  
 3,838 mg Subst. gaben 0,602 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (14<sup>o</sup>, 727 mm)  
 $C_{22}H_{26}O_{14}N_8$  Ber. C 42,17 H 4,18 N 17,89%  
 Gef. „ 41,75 „ 4,03 „ 17,85%

Umlagerung von cis- und trans-9,10-Diamino-dekalin mit salpetriger Säure in Spirocyclopentano-(1)-cyclohexanon-(2). 2 g cis-9,10-Diamino-dekalin-dihydrat wurden in 20 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und mit 3 g Natriumnitrit versetzt. Es tritt starke Erwärmung ein. Nach 10 Minuten hatte die Stickstoffentwicklung aufgehört; das Gemisch wurde mit Wasser verdünnt, mit Äther extrahiert und der Ätherextrakt mit Wasser gewaschen. Die Hälfte wurde mit einer wässrig-äthanolischen Semicarbazid-Lösung versetzt. Nach Stehen über Nacht war das Spirocyclopentano-(1)-cyclohexanon-(2)-semicarbazon auskrystallisiert. Ausbeute 0,6 g, Smp. 190—193<sup>o</sup>. Das Produkt gab keine Schmelzpunktserniedrigung mit der aus 9,10-Dioxy-dekalin erhaltenen Verbindung<sup>1)</sup>. Aus der anderen Hälfte des Ätherextraktes wurde das sehr langsam krystallisierende, bei 62<sup>o</sup> schmelzende Oxim gewonnen<sup>2)</sup>.

In ähnlicher Weise wurden 2 g trans-9,10-Diamino-dekalin umgesetzt. Es wurde 0,1 g Spirocyclopentano-(1)-cyclohexanon-(2)-semicarbazon vom Smp. 190—193<sup>o</sup> (Zers.) erhalten.

Andere Methoden zur Reduktion des Cyclodecandion-dioxims.

a) Die katalytische Hydrierung von 4,5 g Dioxim mit Raney-Nickel in Alkohol (100<sup>o</sup>, 50 atm.) gab nur 1,5 g Basen, aus denen 0,35 g Carbamate und 0,6 g cis-9,10-Diacetyl-diamino-dekalin isoliert werden konnten.

<sup>1)</sup> Helv. **27**, 211 (1944).

<sup>2)</sup> Vgl. W. Hüchel, R. Danneel, A. Schwartz und A. Gercke, A. **474**, 144 (1929).

b) Die Reduktion von 8 g Dioxim nach *Hückel* mit Natrium und absolutem Äthylalkohol lieferte 4 g eines Diamin-Gemisches, aus welchem 2,5 g Carbamate und 1,5 g cis-7,10-Diacetyl-diamino-dekalin erhalten wurden.

Herstellung des trans-9,10-Diamino-dekalins aus Dinitro-dekalin.

Nitrierung des Dekalins<sup>1)</sup>. Aus 400 cm<sup>3</sup> Dekalin und 600 cm<sup>3</sup> Salpetersäure (d = 1,4) wurden nach 48-stündiger Einwirkung erhalten: 40 g rohes 9-Nitro-dekalin und 2 g aus Alkohol bis zum Smp. 167° (Zers.) umkrystallisiertes 9,10-Dinitro-dekalin.

4,089 mg Subst. gaben 7,91 mg CO<sub>2</sub> und 2,56 mg H<sub>2</sub>O

3,209 mg Subst. gaben 0,353 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (17°, 725 mm)

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 52,62 H 7,07 N 12,27%

Gef. „ 52,79 „ 7,01 „ 12,35%

Reduktion des trans-9,10-Dinitro-dekalins. 2 g trans-9,10-Dinitro-dekalin wurden in 40 g Eisessig heiss gelöst und dann mit 10 g Zinkstaub versetzt, wobei eine ziemlich heftige Reaktion eintrat. Das Gemisch wurde eine Viertelstunde lang zum Sieden erhitzt, dann mit wenig Wasser verdünnt, und weiter erhitzt bis zur völligen Lösung des Zinks. Das Reduktionsprodukt wurde mit überschüssiger Natronlauge versetzt, mit Wasserdampf destilliert bis 500 cm<sup>3</sup> übergegangen waren, und das Destillat mit 20 cm<sup>3</sup> 1-n. HCl versetzt und eingedampft. Aus dem krystallinischen Rückstand wurden Nebenprodukte durch Extraktion mit 200 cm<sup>3</sup> heissem absolutem Äthanol entfernt und dann der ungelöste Rückstand (0,6 g) in etwas Wasser gelöst und mit einem kleinen Überschuss von Natriumpikrat-Lösung gefällt. Das erhaltene trans-9,10-Diamino-dekalin-dipikrat wurde einige Male aus Wasser umkrystallisiert und erwies sich dann als identisch mit dem durch Reduktion des Cyclodecandion-dioxims gewonnenen Produkt.

#### Methylierung der Diamine.

Die Methylierung der Diamino-cyclodecane, sowie die weitere Verarbeitung der Methylierungs-Produkte wurden wieder im wesentlichen nach *Hückel's* Angaben ausgeführt<sup>2)</sup>.

α-Bis-dimethylamino-(1,6)-cyclodecan-bis-jodmethylat. Zur Methylierung von 42,5 g α-Diamino-cyclodecan wurden verwendet: 210 g Methyljodid, 500 cm<sup>3</sup> Methanol und 300 cm<sup>3</sup> 5-n. methanolische Kalilauge. Aus dem fertig methylierten Reaktionsgemisch wurden durch Abnutschen 235 g eines Salzgemisches erhalten, das mit 180 cm<sup>3</sup> Wasser erhitzt und nach Erkalten wieder abgenutscht wurde. Das so erhaltene, noch mit etwas Kaliumjodid verunreinigte quartäre Jodid wurde aus 180 cm<sup>3</sup> Wasser umkrystallisiert, wobei 109 g reines α-Bis-dimethylamino-(1,6)-cyclodecan-bis-jodmethylat gewonnen wurden.

Die Verbindung war leicht löslich in heissem Wasser, ziemlich schwer (4%) in kaltem Wasser. Zers.-p. 305—320° (Gasentwicklung).

3,948 mg Subst. gaben 5,428 mg CO<sub>2</sub> und 2,433 mg H<sub>2</sub>O

3,786 mg Subst. gaben 0,178 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (12°, 724 mm)

7,588 mg Subst. gaben 7,058 mg AgJ

C<sub>16</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>J<sub>2</sub> Ber. C 37,66 H 7,11 N 5,49 J 49,74%

Gef. „ 37,52 „ 6,89 „ 5,36 „ 50,28%

β-Bis-dimethylamino-(1,6)-cyclodecan-bis-jodmethylat. Da das β-Bis-dimethylamino-(1,6)-cyclodecan-bis-jodmethylat leichter löslich ist als die α-Verbindung, wurde hier das gesamte Reaktionsprodukt trocken gedampft und dann aus einer Menge Wasser umgelöst, welche imstande ist, das in dem Salzgemisch enthaltene Kaliumjodid

<sup>1)</sup> S. *Nametkin* und *O. Madaeff-Ssitscheff*, B. 59, 370 (1926); S. *Nametkin* und *E. Glagoleff*, B. 62, 1570 (1929).

<sup>2)</sup> W. *Hückel*, *A. Gercke* und *A. Gross*, B. 66, 563 (1933).

in der Kälte eben noch in Lösung zu halten (etwas mehr Wasser als das halbe Gewicht des gesamten Salzgemisches). Das auskristallisierte noch etwas Kaliumjodid-haltige Jodid wurde dann durch Umlösen aus Methanol gereinigt.

Drei Gewichtsteile der Verbindung lösen sich in einem Teil heissen oder in zwei Teilen kalten Wassers. Von dem an und für sich schwerer löslichen Kaliumjodid wird die Verbindung fast vollständig ausgesalzen. Zers.-p. 310—330° (Gasentwicklung).

4,471 mg Subst. gaben 6,14 mg CO<sub>2</sub> und 2,83 mg H<sub>2</sub>O

5,386 mg Subst. gaben 0,265 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (18°, 732 mm)

C<sub>16</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>J<sub>2</sub> Ber. C 37,66 H 7,11 N 5,49%

Gef. „ 37,48 „ 7,08 „ 5,56%

Methylierung des cis-9,10-Diamino-dekalins. 4,1 g cis-9,10-Diamino-dekalin-dihydrat wurden in 10 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und mit 11,5 g eines Gemisches gleicher Gewichtsteile Methyljodid und Methanol versetzt. Nach drei Stunden haben sich Kristalle abgeschieden. Das Gemisch wurde erhitzt, mit 9 g 25-proz. methanolischer Kalilauge und nach dem Wiederabkühlen wiederum mit 11,5 g Methyljodid-Gemisch versetzt. Nach drei Stunden Stehen wurden Erhitzen, Zugabe von Kalilauge und Methyljodid-Gemisch nochmals wiederholt. Dann wurde nach Stehen über Nacht mit einem kleinen Überschuss von Methyljodid am Rückflusskühler bis zur neutralen Reaktion der Lösung auf Bromphenolblau erhitzt, was etwa 6 Stunden dauerte, das Methanol abdestilliert, der Eindampfrückstand mit 20 cm<sup>3</sup> Wasser kurz aufgeköcht und das ungelöste cis-9,10-Bis-dimethylamino-dekalin-dihydrojodid kalt abfiltriert und einmal aus Wasser umkristallisiert. Dann wurde die Base aus der gesättigten wässrigen Lösung des Dihydrojodids mit Natronlauge gefällt und zweimal aus Äthanol umkristallisiert. Smp. 86°.

3,627 mg Subst. gaben 9,941 mg CO<sub>2</sub> und 4,018 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 74,94 H 12,58%

Gef. „ 74,80 „ 12,40%

#### Herstellung der freien bis-quartären Ammoniumbasen und deren thermische Zersetzung.

102 g α-Bis-dimethylamino-(1,6)-cyclodecan-bis-jodmethylat wurden in der doppelten Menge Wasser warm gelöst und mit einer wässrigen Suspension von 70 g Silbersulfat versetzt. Die Lösung wurde vom Silberjodid abfiltriert und die gelösten Silberverbindungen in der Hitze mit Schwefelwasserstoff gefällt. Das Filtrat wurde mit einer Lösung von 70 g Bariumhydroxyd-oktohydrat bei etwa 70° umgesetzt, filtriert und der Filterrückstand, der hartnäckig Base festhält, wiederholt mit Wasser ausgeköcht. Die schwach bariumsalzhaltige Lösung wurde dann im Vakuum bei 35° auf 200 cm<sup>3</sup> eingedampft.

Die thermische Zersetzung der quartären Base wird am besten in kleineren Portionen vorgenommen. Es ist dann nicht notwendig, die von Willstätter<sup>1)</sup> empfohlene Anordnung zu benutzen, man kommt mit einem einzigen Zersetzungskolben aus.

30—35 cm<sup>3</sup> der auf 200 cm<sup>3</sup> eingedampften Lösung wurden in einem Rundkolben von 500 cm<sup>3</sup> Inhalt, der im Wasserbade völlig untertauchte, mit 7 g Kaliumhydroxyd versetzt. Die erste Vorlage, in der sich die Hauptmenge des Wassers in Form von Eis kondensiert, bestand aus einem ca. 20 cm langen und etwa 200 cm<sup>3</sup> fassenden Präparatglas, das nur zum unteren vierten Teil in die Kältemischung aus Aceton und festem Kohlendioxyd eintaucht; das Eintrittsrohr endigt kurz unter dem das Gefäß abschliessenden Gummizapfen. Die zweite ist eine Spiralvorlage, welche völlig in die Kältemischung eingetaucht ist. In diesen beiden Vorlagen wurde das Cyclodecadien quantitativ abgefangen.

<sup>1)</sup> R. Willstätter und M. Heidelberger, B. 46, 519 (1913).

Die Lösung wurde im Hochvakuum zunächst bei einer Wasserbadtemperatur von etwa 40—50° eingedampft. Wenn die Masse eine halb feste Konsistenz angenommen hat, wird das Wasserbad langsam auf 100° geheizt. Die eigentliche Zersetzung fängt erst gegen 100° in der trockenen Masse an. Nach zweistündigem Erhitzen wurde die Operation abgebrochen, die Vorlagen entleert und das Verfahren mit einer neuen Portion Lösung, welche zum aus Kaliumhydroxyd bestehenden Zersetzungsrückstand gegeben wurde, wiederholt.

Der glatte Verlauf der Zersetzung ist wesentlich von der Beschaffenheit der Zersetzungsmasse abhängig; diese soll im Zersetzungskolben einen möglichst dünnen, porösen Wandbelag bilden. Um dies zu erreichen, ist es unbedingt notwendig, das Trockendampfen der Lösung im Hochvakuum vorzunehmen.

Die zusammengegebenen Destillate der 6 Portionen wurden mit Essigsäure und Wasser gewaschen und im Vakuum destilliert. Ausbeute 25 g aus 102 g Jodid (90% der Theorie).

Das  $\beta$ -Bis-dimethylamino-(1,6)-cyclodecan-bis-jodmethylat wurde in genau gleicher Weise wie die  $\alpha$ -Verbindung verarbeitet. Die Ausbeute an Cyclodecadien betrug wie bei der  $\alpha$ -Verbindung 90% der Theorie.

#### Cyclodecan.

Die Hauptfraktion des durch Destillation aus dem  $\alpha$ -Diamin gewonnenen Cyclodecadiens zeigte folgende Konstanten:

$$\text{Sdp. } 69^{\circ} \text{ (12 mm); } d_4^{25} = 0,8665; n_D^{25} = 1,4880$$

$$\text{C}_{10}\text{H}_{16} \quad \overline{2} \quad M_D \quad \text{Ber. } 45,24 \quad \text{Gef. } 45,22$$

25 g Cyclodecadien wurden in 150 cm<sup>3</sup> etwas äthanolhaltigem Äther mit 1,5 g Platin (*Adams*) als Katalysator hydriert. Im Laufe eines Tages wurden 8,4 Liter Wasserstoff (20°, 750 mm) aufgenommen; berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>  $\overline{2}$ : 8,2 Liter. Die Ausbeute an Cyclodecan ist quantitativ.

$$\text{Sdp. } 75^{\circ} \text{ (12 mm); Smp. } 9,5^{\circ}; d_4^{20} = 0,8577; n_D^{20} = 1,4715$$

$$3,692 \text{ mg Subst. gaben } 11,611 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 4,754 \text{ mg H}_2\text{O}$$

C <sub>10</sub> H <sub>20</sub>	Ber. C 85,63	H 14,37%
	Gef. „ 85,82	„ 14,41%

Das analog aus dem  $\beta$ -Diamin hergestellte Cyclodecan zeigte:

$$\text{Smp. } 9,4^{\circ}; d_4^{20} = 0,8575; n_D^{20} = 1,4714.$$

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von den Herren *W. Manser* und *H. Gubser* ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der  
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.



## 24. Über Steroide.

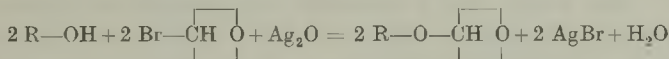
(35. Mitteilung<sup>1)</sup>).

## Zur Darstellung von Saccharidderivaten der Steroide

von Ch. Meystre und K. Miescher.

(28. XII. 43.)

In einer Reihe von Arbeiten unseres Laboratoriums wurde über die Herstellung von Saccharidderivaten verschiedener Steroide, insbesondere auch des Desoxy-corticosterons, berichtet. Es diente dazu das klassische Verfahren der Umsetzung der Alkohole mit Acylhalogenosen in Gegenwart von Silberoxyd als Halogenwasserstoff-acceptor. Die Reaktion verläuft nach folgendem Schema<sup>2)</sup>:



Die bisher erzielten Reinausbeuten überstiegen in keinem Falle 50 %, sondern schwankten meist zwischen 20 und 40 %<sup>3)</sup>. Ein wesentlicher Grund hierfür beruht offenbar darin, dass das Reaktionswasser einen Teil der Acylhalogenose verseift und das Verseifungsprodukt sich seinerseits mit Acylhalogenose zu höheren Zuckern umsetzen kann, was die Isolierung der Endstoffe oft wesentlich erschwert<sup>4)</sup>. Schon mehrfach wurde daher vorgeschlagen, die Reaktion in Gegenwart wasserbindender Mittel wie z. B. Calciumchlorid<sup>5)</sup>, Calciumsulfat<sup>6)</sup> oder Calciumhydrid<sup>7)</sup> auszuführen. Diese Mittel bewirken zwar in einzelnen Fällen, insbesondere beim Aufbau von einfachen Zuckern, Ausbeuteverbesserungen. Zur Gewinnung von Saccharidderivaten der Steroide eignen sie sich aber wenig.

Durch einen einfachen Kunstgriff ist es uns gelungen, einen erheblichen Fortschritt zu erzielen. Er besteht darin, dass zum mindesten ein Teil des Reaktionswassers noch während der Umsetzung

<sup>1)</sup> 34. Mitteilung, siehe K. Miescher und Ch. Meystre, Helv. 26, 224 (1943). Die vorliegende Arbeit bildet zugleich die 3. Mitteilung über Saccharide des Desoxy-corticosterons.

<sup>2)</sup> Bei Verwendung von Silbercarbonat entsteht ausserdem Kohlendioxyd.

<sup>3)</sup> Siehe z. B. K. Miescher und W. H. Fischer, Helv. 21, 336 (1938); K. Miescher, Ch. Meystre und J. Heer, Helv. 24, 988 (1941).

<sup>4)</sup> Siehe z. B. E. Fischer und K. Delbrück, B. 42, 2776 (1909).

<sup>5)</sup> B. Helferich, E. Bohn und S. Winkler, B. 63, 989 (1930).

<sup>6)</sup> D. D. Reynold und W. L. Evans, Am. Soc. 60, 2559 (1938); B. Helferich und J. Goerdeler, B. 73, 532 (1940).

<sup>7)</sup> H. Lettré und A. Hagedorn, Z. physiol. Ch. 242, 210 (1936).

zusammen mit dem Lösungsmittel durch azeotrope Destillation laufend entfernt wird<sup>1)</sup>). Zweckmässig wird die Acylhalogenose allmählich, nach Massgabe des Reaktionsverlaufs, eingetragen. Als Lösungsmittel bewährte sich insbesondere Benzol, doch lassen sich auch Toluol, Chloroform u. dgl. verwenden.

Dampft man die filtrierte Reaktionslösung ein und nimmt den Rückstand in Äther auf, so krystallisieren im allgemeinen die Acetate der Steroidsaccharide allmählich aus. Aus den Mutterlaugen lassen sich nach Verseifung noch weitere Mengen, sei es in Form der freien Saccharide oder, nach Reacetylierung, in Form der Acetate gewinnen.

Auf diese Weise bereiteten wir z. B. die  $\beta$ -Glucosid-tetraacetate bzw. die freien  $\beta$ -Glucoside des *t*-Androsterons (iso), Desoxycorticosterons, Testosterons und Cholesterins. Die Gesamtausbeuten<sup>2)</sup> an reinen acetylierten und freien Glucosiden betragen je 85,8% (43%<sup>3)</sup>), 60,2% (25%<sup>4)</sup>), 43,2% (18,6%<sup>5)</sup>) und 43,3% (25%<sup>6)</sup>), wobei die eingeklammerten Zahlen den früher mitgeteilten Werten entsprechen. Neu wurde das  $\beta$ -Glucosid-tetraacetat des erstmalig von *L. Ruzicka*, *T. Reichstein* und *A. Fürst*<sup>7)</sup> synthetisch gewonnenen Aglucons, des  $\Delta^{5,6;20,22}$ -3,21-Dioxy-nor-cholensäure-lactons, mit einer Ausbeute von 31,8% erhalten. Die Herstellung von Glucosiden aus Agluconen ist bereits früher in einem Patent der Firma *Boehringer* beschrieben<sup>8)</sup>. In der Mehrzahl der Fälle wurden nicht näher charakterisierte, offenbar noch unreine Produkte erhalten. Einzig aus Strophanthidin wird die Bildung eines krystallisierten, aber nicht analysierten Glucosid-tetraacetats vom Smp. 128–131° angegeben, das in einer Ausbeute von 50 mg<sup>9)</sup> oder etwa 6,8% der Theorie aus 0,4 g Aglucon entstand.

Zum Beweis dafür, dass unsere Methode zur Gewinnung von Derivaten höherer Saccharide der Steroide gleicherweise geeignet ist, beschreiben wir hier auch die Gewinnung von Maltosiden zweier Steroide. Infolge der geringeren Krystallisationsfreudigkeit der Maltoside bereitet ihre Darstellung auf den üblichen Wegen besondere Schwierigkeiten.

Mit guter Ausbeute (60,5%) gewannen wir das 17-(Maltosidhepta-acetat) des Oestradiol-3-benzoats. Das Hepta-acetyl-maltosid

<sup>1)</sup> Pat. Anm. der *Ges. f. chem. Industrie* in Basel vom 28. Dezember 1943.

<sup>2)</sup> Durch Variierung der Versuchsbedingungen lassen sich die hier angegebenen Ausbeuten noch erhöhen.

<sup>3)</sup> *K. Miescher*, *Ch. Meystre* und *J. Heer*, *Helv.* **24**, 990 (1941).

<sup>4)</sup> *K. Miescher*, *W. H. Fischer* und *Ch. Meystre*, *Helv.* **25**, 40 (1941).

<sup>5)</sup> *E. Rabald* und *H. Dietrich*, *Z. physiol. Ch.* **259**, 251 (1939).

<sup>6)</sup> *H. Lettré* und *A. Hagedorn*, *Z. physiol. Ch.* **242**, 212 (1936).

<sup>7)</sup> *L. Ruzicka*, *T. Reichstein* und *A. Fürst*, *Helv.* **24**, 76 (1940).

<sup>8)</sup> *Boehringer und Söhne*, D. R. P. 676194 vom 19. Dezember 1935.

<sup>9)</sup> In der Patentschrift steht offenbar irrtümlich g statt mg.

des Desoxy-corticosterons haben wir kürzlich dargestellt<sup>1)</sup>. Die Isolierung gelang jedoch nur unter Einschaltung einer Chromatographie und die Ausbeute erwies sich als sehr bescheiden. Jetzt wurden direkt 32,4% acetyliertes und aus der Mutterlauge nach Verseifung noch 10,1% freies Maltosid erhalten (Totalausbeute 42,5%).

Von Interesse ist die erhöhte Wasserlöslichkeit des Desoxy-corticosteron-maltosids. Sie übertrifft bei Zimmertemperatur mit etwa 6<sup>0</sup>/<sub>00</sub> diejenige des Lactosids beinahe um das Doppelte und diejenige des Glucosids um das Fünffache. Wie wir früher gezeigt haben, können nach Zusatz von Glucose u. dgl. 1- bis 2-prozentige wässrige Lösungen des Glucosids hergestellt werden, die trotz Übersättigung lange Zeit haltbar bleiben. Ähnliches gilt in erhöhtem Masse für das Maltosid. In der Wärme zeigt es eine unbeschränkte Wasserlöslichkeit. 25-proz. Lösungen krystallisieren schon ohne Glucosezusatz bei Zimmertemperatur erst nach Stunden oder Tagen aus, während z. B. 10-proz. Lösungen über längere Zeiträume in verschlossenen Ampullen haltbar bleiben.

Nachdem inzwischen von *R. Meier*<sup>2)</sup> gezeigt werden konnte, dass nebennierenlose Hunde aus schwerster Insuffizienz durch Injektion grösserer Mengen Desoxy-corticosteron-glucosid beinahe momentan restituiert werden können, was bisher mit Desoxy-corticosteron-acetat (Percorten) nicht in diesem Masse gelang, haben die Saccharidderivate der Steroide erheblich an Interesse gewonnen. In Anbetracht der Kostbarkeit des Ausgangsmaterials kommt der hier beschriebenen verbesserten Gewinnungsmethode besondere Bedeutung zu. Sie ist noch entwicklungsfähig und erweist sich übrigens auch in anderen Fällen von Vorteil.

### Experimenteller Teil<sup>3)</sup>.

#### 1. Glucoside des *t*-Androsteron.

##### a) $\beta$ , *d*-Glucosid-tetra-acetat.

Eine Lösung von 5 g *t*-Androsteron in 200 cm<sup>3</sup> trockenem Benzol wurde mit 8 g Silbercarbonat versetzt und zum Sieden erhitzt. Während Benzol abdestillierte, liess man unter Rühren langsam eine Lösung von 18 g Acetobrom-*d*-glucose in 300 cm<sup>3</sup> Benzol zutropfen. Die Silbersalze wurden abgenutscht und gründlich mit Wasser ausgewaschen, worauf man das klare Filtrat im Vakuum eindampfte. Aus dem in Äther gelösten Rückstand krystallisierte das  $\beta$ , *d*-Glucosid-tetra-acetat des *t*-Androsterons nach einigem Stehen aus. Aus Alkohol umkrystallisiert schmolz es bei 192<sup>0</sup>. Die Ausbeute betrug 5,59 g (= 51,4% der Theorie).

##### b) Freies $\beta$ , *d*-Glucosid.

Die Mutterlauge des Tetra-acetates wurden eingedampft. Den Rückstand löste man in 200 cm<sup>3</sup> Methanol und versetzte die Lösung in der Kälte mit einem kleinen Über-

<sup>1)</sup> *K. Miescher und Ch. Meystre*, *Helv.* **26**, 224 (1943).

<sup>2)</sup> *R. Meier*, *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta* **1**, 63 (1943); eine ausführliche Arbeit befindet sich im Druck.

<sup>3)</sup> Alle Schmelzpunkte wurden unter dem Mikroskop beobachtet und sind korrigiert.

schuss einer methylalkoholischen Natriummethylatlösung. Nach 3-stündigem Stehen bei 20° wurde die Lösung mit Essigsäure neutralisiert, mit Wasser versetzt und im Vakuum konzentriert. Man nutschte ab und wusch mit kaltem Wasser nach. Die Acetonlösung des getrockneten Rückstandes wurde mit Äther versetzt, worauf das freie *t*-Androsteron- $\beta$ ,*d*-glucosid auskristallisierte. Nach Umkrystallisieren aus Aceton-Äther schmolz es bei 216—217°. Die Ausbeute an freiem Glucosid betrug 2,68 g oder 34,4% der Theorie.

## 2. $\beta$ , *d*-Glucosid des Desoxy-corticosterons.

### a) $\beta$ , *d*-Glucosid-tetra-acetat.

10 g Desoxy-corticosteron wurden mit 13 g Silbercarbonat und 25 g Acetobrom-glucose in 500 cm<sup>3</sup> Benzol umgesetzt. Aus der ätherischen Lösung des Filtratrückstandes kristallisierte das  $\beta$ ,*d*-Glucosid-tetra-acetat des Desoxy-corticosterons in einer Menge von 8,8 g (= 44% der Theorie) nahezu rein (Smp. 172°) aus.

### b) Freies $\beta$ , *d*-Glucosid.

Die ätherischen Mutterlaugen des Tetra-acetates wurden mit Natriumhydrogen-carbonatlösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und vollständig eingedampft. Zwecks Verseifung löste man den Rückstand in 1 Liter trockenem Methanol, versetzte die Lösung bei tiefer Temperatur mit 10 cm<sup>3</sup> einer 2-n. Bariummethylatlösung und liess 24 Stunden bei dieser Temperatur stehen. Das Bariumion wurde hierauf mit der berechneten Menge Schwefelsäure ausgefällt, das gebildete Bariumsulfat abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser und Essigester ausgeschüttelt, wobei das Ausgangsmaterial in den Essigester und das freie Glucosid in die wässrige Phase ging. Den wässrigen Anteil versetzte man mit der gleichen Menge Alkohol und schüttelte mehrmals mit Chloroform aus. Den Rückstand der Chloroform-lösungen kristallisierte man aus Aceton und etwas Methanol um. So wurden zusätzlich noch 2,41 g (= 16,2% der Theorie) an freiem  $\beta$ ,*d*-Glucosid des Desoxy-corticosterons vom Smp. 192—195° erhalten, insgesamt also an Glucosiden 60,2% der Theorie.

## 3. $\beta$ , *d*-Glucosid-tetra-acetat des Testosterons.

5 g Testosteron wurden in benzolischer Lösung mit 8 g Silbercarbonat und 18 g Acetobrom-*d*-glucose umgesetzt. Aus der ätherischen Lösung des Benzolrückstandes kristallisierte in der Kälte das  $\beta$ ,*d*-Glucosid-tetra-acetat des Testosterons. Dieses Glucosid war dimorph und schmolz zuerst bei 125—128°, erstarrte wieder in Form von langen Nadeln und schmolz endgültig bei 163°. Die Ausbeute betrug 3,94 g (= 36,6% der Theorie). Die Mutterlaugen wurden eingedampft und der Rückstand wie beim *t*-Androsteron angegeben, verseift. Nutschte man nach dem Eindampfen des Methanols die erhaltene wässrige Suspension ab und kristallisierte den Rückstand aus Aceton-Wasser um, so gewann man 1,95 g Testosteron (= 39%) unverändert zurück. Die Mutterlaugen befreite man vom Aceton und extrahierte die erhaltene wässrige Suspension mit Chloroform. Den Chloroformrückstand reacctylierte man mit Acetanhydrid in Pyridin. Nach Entfernung des Pyridins wurde in Äther gelöst, worauf nach dem Einengen alsbald noch 0,72 g sehr reines  $\beta$ ,*d*-Glucosid-tetra-acetat ausfielen. Die Gesamtausbeute erreichte somit 43,2% der Theorie.

## 4. $\beta$ , *d*-Glucosid des Cholesterins.

5 g Cholesterin wurden mit 6 g Silbercarbonat und 13,3 g Acetobrom-*d*-glucose in 300 cm<sup>3</sup> Benzol in üblicher Weise umgesetzt. Den Benzolrückstand löste man in 300 cm<sup>3</sup> Alkohol und versetzte zur Verseifung bei 20° mit einer alkoholischen Lösung von Natrium-alkoholat bis zur deutlich alkalischen Reaktion. Das  $\beta$ ,*d*-Glucosid des Cholesterins fiel fast spontan aus. Es wurde abgenutscht, mit Alkohol und Äther gründlich gewaschen

und mit 100 cm<sup>3</sup> Wasser aufgekocht. Nach dem Abkühlen nutschte man wieder ab und wusch mit Wasser nach. Der Rückstand wurde nun in 50 cm<sup>3</sup> Pyridin<sup>1)</sup> gelöst, die Lösung in der Hitze filtriert und mit Wasser versetzt. Das  $\beta$ , $\delta$ -Glucosid des Cholesterins kristallisierte aus und wurde nach Zugabe von etwas Äther abgenutscht und mit Alkohol und Äther gewaschen. Die Ausbeute betrug 3,07 g (= 43,3% der Theorie).

5.  $\beta$ , $\delta$ -Glucosid-tetra-acetat des  $\Delta^{5,6;20,22}$ -3,21-Dioxy-nor-choladiensäure-lactons.

Zu 0,5 g  $\Delta^{5,6;20,22}$ -3,21-Dioxy-nor-choladiensäure-lacton und 0,8 g Silbercarbonat in siedendem Benzol wurde in üblicher Weise eine benzolische Lösung von 1,4 g Acetobromglucose zugetropft. Der Benzolrückstand wurde in Äther aufgenommen; beim Stehen kristallisierten 40 mg Ausgangsmaterial wieder aus. Nach Entfernung des Äthers erhielten wir auf Zusatz von Isopropyläther und wenig Aceton eine gallertartige Fällung. Sie wurde 3 mal aus den gleichen Lösungsmitteln umkristallisiert. Derart entstanden schön ausgebildete Prismen des  $\beta$ , $\delta$ -Glucosid-tetra-acetates des  $\Delta^{5,6;20,22}$ -3,21-Dioxy-nor-choladiensäure-lactons. Die Ausbeute betrug 307 mg (= 31,8% der Theorie).

4,410 mg Subst. gaben 10,47 mg CO<sub>2</sub> und 2,96 mg H<sub>2</sub>O.

C <sub>37</sub> H <sub>50</sub> O <sub>12</sub>	Ber. C 64,70	H 7,33%
	Gef. „ 64,77	„ 7,51%

$[\alpha]_D^{19,25} = -34 \pm 4^\circ$  (c = 1,005 in Methanol)

6. 17-( $\beta$ -Maltosid-hepta-acetat) des Oestradiol-3-mono-benzoats.

5 g Oestradiol-3-mono-benzoat und 6 g Silbercarbonat in siedendem Benzol wurden mit 19 g Acetobrommaltose umgesetzt. Den Benzolrückstand nahm man in heissem Alkohol auf. Bald kristallisierte das 17-( $\beta$ -Maltosid-hepta-acetat) des Oestradiol-3-mono-benzoats aus. Es wurde nochmals aus Alkohol umkristallisiert, worin es in der Kälte wenig löslich ist. Die Ausbeute betrug 8 g (= 10,5% der Theorie). Es schmolz bei 227 bis 229°.

3,552 mg Subst. gaben 8,11 mg CO<sub>2</sub> und 2,08 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>51</sub> H <sub>82</sub> O <sub>19</sub>	Ber. C 62,52	H 6,38%
	Gef. „ 62,30	„ 6,55%

$[\alpha]_D^{19,5} = +56 \pm 4^\circ$  (c = 1,000 in Methanol)

7. Maltoside des Desoxy-corticosterons.

a)  $\beta$ -Maltosid-hepta-acetat.

10 g Desoxy-corticosteron wurden in trockenem Benzol mit 13 g Silbercarbonat und 53 g Acetobrommaltose in 400 cm<sup>3</sup> Benzol umgesetzt. Aus der klaren ätherischen Lösung des Benzolrückstandes schied sich langsam das Desoxy-corticosteron- $\beta$ -maltosid-hepta-acetat ab. Es bildete, nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Äther, schöne Kristalle vom Smp. 183—185°. Die Ausbeute betrug 9,9 g (= 32,4% der Theorie).

b) Freies  $\beta$ -Maltosid.

Die Mutterlaugen des Maltosid-acetats wurden in Äther aufgenommen, wie üblich gewaschen, getrocknet und eingedampft. Hierauf verseifte man, ähnlich wie beim Tetraacetat des Desoxy-corticosteron-glucosids beschrieben, in methanolischer Lösung mit Bariummethylat. Löste man nach dem Eindampfen der Chloroformlösung den zähen Rückstand in Alkohol, so kristallisierte nach längerem Stehen das freie  $\beta$ -Maltosid des Desoxy-corticosterons aus. Nach 2-maligem Umkristallisieren aus Alkohol erhielten wir

<sup>1)</sup> Nach A. H. Salway, Soc. 103, 1026 (1913).

2 g (= 10,1% der Theorie) vom Smp. 232—235°. Die Gesamtausbeute betrug somit 42,5% der Theorie.

3,133 mg Subst. gaben 6,96 mg CO<sub>2</sub> und 2,18 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>33</sub>H<sub>50</sub>O<sub>13</sub> Ber. C 60,53 H 7,69%  
Gef. „ 60,61 „ 7,78%

$[\alpha]_D^{19,5} = +124 \pm 4^{\circ}$  (c = 0,995 in Methanol)

Die Analysen wurden unter der Leitung von Herrn Dr. *Gysel* in unserem mikroanalytischen Laboratorium ausgeführt.

Wissenschaftliche Laboratorien der *Ciba* in Basel,  
Pharmazeutische Abteilung.

---

### Bei der Redaktion eingelaufene Bücher:

(Die Redaktion verpflichtet sich nicht zur Besprechung der eingesandten Werke.)

### *Livres reçus par la Rédaction:*

(La rédaction ne s'engage pas à publier des analyses des ouvrages qui lui sont soumis.)

---

Nouvelle méthode d'analyse qualitative des cations, par *Gaston Charlot* et *Denise Bézier*, 28 pages. *Presses documentaires*, Paris, 1943, br. 20 frs. frç.