

95. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe.

68. Mitteilung¹⁾.

Pregnandiol-(3 α , 11 α)-on-(20) und Pregnandiol-(3 β , 11 α)-on-(20)

von J. von Euw, A. Lardon und T. Reichstein.

(28. III. 44.)

Für synthetische Versuche benötigten wir die Ketone (XIII), (XV), (XXV) und (XXXII), die wir auf zwei unabhängigen Wegen bereiteten, einerseits durch Abbau der zwei raumisomeren 3, 11-Dioxy-bisnor-cholansäure-methylester (I) und (XIX)²⁾ nach *Barbier* und *Locquin*³⁾ 4), andererseits durch Umformungen von Pregnan-trion-(3, 11, 20) (IX) bzw. Pregnan-diol-(3 α , 12 β)-on-(20) (XX).

3 β , 11 α -Dioxy-bisnor-cholansäure-methylester (I)²⁾ liefert beim Erhitzen mit Phenylmagnesiumbromid das amorphe Carbinol (IV), dessen ebenfalls amorphes Acetat (V) beim Verkochen mit Eisessig in das krystallisierte [3 β -Acetoxy-11 α -oxy-ätiocholanyl]-methyl-diphenyläthylen (VIII) übergeht. Dieser Stoff gibt bei der Behandlung mit Ozon bei -10° neben Benzophenon ein Gemisch von (XIV) und (XVI), in dem letzteres überwiegt. Führt man aber die Ozonierung bei -80° aus unter Verwendung von möglichst nur 1 Mol Ozon und spaltet das Ozonid sofort mit Zinkstaub, so wird praktisch nur das Dioxy-keton-acetat (XIV) erhalten, das durch Oxydation mit Chromtrioxyd leicht in (XVI) übergeht. Alkalische Verseifung liefert die freien Oxyketone (XIII) und (XV). In gleicher Weise können aus dem raumisomeren 3 α , 11 α -Dioxy-bisnor-cholansäure-methylester (XIX)²⁾ die acetylierten und freien Oxyketone (XXVI) und (XXXIII) bzw. (XXV) und (XXXII) gewonnen werden.

Die Herstellung des als Ausgangsmaterial für den zweiten Weg benötigten Pregnan-trions-(3, 11, 20) (IX) konnte gegenüber der früher beschriebenen Methode⁵⁾ dadurch verbessert werden, dass Pregnanol-(12 β)-dion-(3, 20)⁶⁾ durch Umsetzung mit Anthrachinon- β -carbon-säure-chlorid in Pyridin⁷⁾ in den gut krystallisierten Anthrachinon- β -carbonester (II) übergeführt wurde, dessen thermische Spaltung viel glatter verläuft als die des Benzoats. Das so erhaltene Pregnen-(11)-dion-(3, 20) (III)⁵⁾ wurde in bekannter Weise unter Isolierung

¹⁾ 67. Mitteilung, vgl. *B. Koechlin, T. Reichstein, Helv. 27, 549 (1944)*.

²⁾ *A. Lardon, T. Reichstein, Helv. 27, 713 (1944)*.

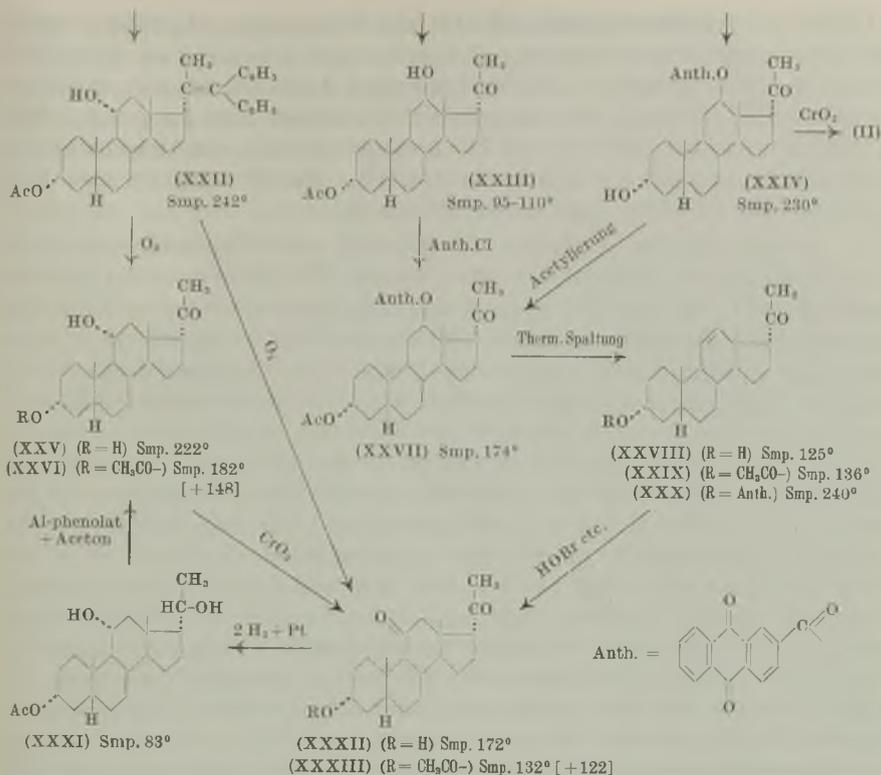
³⁾ *P. Barbier, R. Locquin, C. r. 156, 1443 (1913)*.

⁴⁾ *M. Bouvet, Bl. [4] 17, 202 (1915)*.

⁵⁾ *P. Hegner, T. Reichstein, Helv. 26, 721 (1943)*.

⁶⁾ *C. W. Shoppee, T. Reichstein, Helv. 24, 351 (1941)*.

⁷⁾ *T. Reichstein, Helv. 9, 803 (1926)*.



Die nach dem Schmelzpunkt in eckigen Klammern befindlichen Zahlen geben den auf ganze Grade auf- oder abgerundeten Wert der spez. Drehung in Aceton für Natriumlicht an.

misch liess sich durch Fällung mit Digonin und anschliessende Behandlung mit Girard's Reagens T¹⁾ als Hauptprodukt das Oxydiketon (XV) isolieren und als Acetat (XVI) charakterisieren. Es war mit dem aus (VIII) gewonnenen Präparat identisch, was für seine Konstitution beweisend ist. Auch durch direkte chromatographische Trennung des acetylierten Hydrierungsgemisches gelingt die Isolierung von (XVI). Die Nebenprodukte der Hydrierung können, evtl. nach vorheriger Verseifung, durch vorsichtige Oxydation mit Chromtrioxyd wieder in (IX) übergeführt werden, wodurch sich eine relativ gute Ausbeute an (XVI) ergibt. Partielle Hydrierung von (XVI) lieferte (XI), das auch als Diacetat (XII) charakterisiert wurde, während bei energischer Hydrierung das Pregnantriol-(3 β ,11 α ,20)-monoacetat-3 (XVII) erhalten wird. Das daraus durch Acetylierung gewonnene Diacetat (XVIII) gibt mit Chromsäure erwartungsgemäss (XII). Ein überraschendes Ergebnis lieferte die partielle

¹⁾ A. Girard, G. Sandulesco, Helv. 19, 1095 (1936); Organ. Synth. 18, 10 (1938).

Oxydation des Monoacetats (XVII) mit Chromsäure ($\frac{2}{3}$ Mol), wobei in fast quantitativer Ausbeute (XI) entstand. Die sonst so reaktions-träge Hydroxylgruppe in 11-Stellung wird demnach rascher oxydiert als die in 20-Stellung. Die umgekehrte Reaktion, also die gewünschte Überführung von (XVII) in (XIV) gelang jedoch durch Dehydrierung mit Aluminium-phenolat und Aceton¹⁾²⁾. Das Produkt erwies sich mit dem aus (VIII) erhaltenen identisch.

Obwohl bei der partiellen Hydrierung von (IX) wahrscheinlich auch eine kleine Menge des 3 α -Oxy-ketons (XXXII) entsteht, wurde auf dessen Isolierung aus dem Reaktionsgemisch verzichtet und die unmittelbare Herstellung dieses Stoffes aus (XX)³⁾ angestrebt. Wegen der relativ guten Ausbeuten bei der thermischen Spaltung des Anthrachinon- β -carbonesters (II) sollte der aus (XX) zu gewinnende Anthrachinon- β -carbonester (XXVII) einer ähnlichen Spaltung unterworfen werden. Die Bereitung dieses Esters erwies sich zwar als mühsam, gelang aber auf zwei Wegen. Durch partielle Acetylierung von (XX) wurde das 3-Monoacetat (XXIII) gewonnen, das mit Anthrachinon- β -carbonsäure-chlorid in Pyridin in schlechter Ausbeute den gesuchten Ester (XXVII) lieferte, der schliesslich auch kristallisiert erhalten werden konnte. Als besser erwies sich der zweite Weg, wonach (XX) zunächst in den gut kristallisierten Di-anthrachinon- β -carbonester (XXI) übergeführt wurde. Seine partielle Verseifung zu (XXIV) stiess auf Schwierigkeiten, weil offenbar der Unterschied in der Haftfestigkeit der beiden Säurereste sehr klein ist. Am besten bewährte sich mehrstündiges Kochen mit Glykokoll-kalium in Alkohol oder mit einer Mischung von Kaliumphenolat und überschüssigem Phenol in Alkohol. Neben freiem Diol (XX), unverändertem Ausgangsmaterial (XXI) und Nebenprodukten (Anthrachinon- β -carbonsäure-methylester und -phenylester und wahrscheinlich dem 3-Mono-anthrachinonat von (XX)) entstand das gesuchte 12-Mono-anthrachinonat (XXIV). Die Konstitution ergibt sich aus der Tatsache, dass bei der Dehydrierung mit Chromsäure der Ester (II) entsteht. Die Nebenprodukte lassen sich, soweit sie sich von (XX) ableiten, leicht wieder durch völlige Verseifung in dieses überführen, wodurch die Ausbeute verbessert werden kann. Acetylierung von (XXIV) lieferte kristallisiertes Acetat (XXVII), das mit dem auf dem ersteren Wege bereiteten identisch war. Analog liess sich aus (XX) das Dibenzolat bereiten, das durch partielle Verseifung mit Kaliumhydroxyd in Methanol in das kryst. 12-Monobenzolat übergeführt werden konnte.

¹⁾ R. Oppenauer, R. 56, 137 (1937); Organ. Synth. 21, 8 (1941).

²⁾ Von H. Reich und T. Reichstein (Arch. Int. Pharmacodyn. Thérap. 65, 415 (1941)) wurde früher bereits gezeigt, dass die 11-ständige Hydroxylgruppe bei der Dehydrierung nach Oppenauer nicht angegriffen wird.

³⁾ W. M. Hoehn, H. L. Mason, Am. Soc. 60, 1493 (1938); T. Reichstein, E. von Arx, Helv. 23, 747 (1940).

Durch Acetylierung dieses Stoffes entstand das 3-Acetat-12-benzoat, das jedoch nicht krystallisierte und aus diesem Grunde nicht weiter verarbeitet wurde. Bei vorsichtiger thermischer Spaltung von (XXVII) wurde das gesuchte Pregnen-(11)-ol-(3 α)-on-(20)-acetat (XXIX) erhalten, daneben in kleiner Menge auch etwas Pregnadien-(3,11)-on-(20). Aus (XXIX) bildet sich durch Verseifung und anschliessende Oxydation mit Chromtrioxyd das bekannte (III), was einen weiteren Beweis für die angegebene Konstitution darstellt. Es soll hier gleich hervorgehoben werden, dass es für den relativ günstigen Verlauf der thermischen Spaltung von (XXVII) wichtig ist, dass nur die Hydroxylgruppe, deren Abspaltung gewünscht wird, mit Anthrachinon-carbonsäure verestert ist. Unterzieht man den Di-anthrachinon-carbonester (XXI) einer ähnlichen thermischen Spaltung, so wird nur wenig Pregnen-(11)-ol-(3 α)-on-(20)-anthrachinon-carbonester (XXX) gebildet, der zum Vergleich durch Verseifung von (XXIX) und Veresterung mit Anthrachinon- β -carbonsäure bereitet wurde. Daneben entsteht viel Pregnadien-(3,11)-on-(20), sowie ein mit (XXX) isomerer Stoff, der wahrscheinlich den Pregnen-(3)-ol-(12 β)-on-(20)-anthrachinon- β -carbonester darstellt. Umsetzung von (XXIX) mit Bromacetamid unter anschliessender Dehydrierung und Entbromung lieferte neben den üblichen Nebenprodukten das gesuchte Pregnanol-(3 α)-dion-(11,20)-acetat (XXXIII), das sich mit dem aus (XXII) bzw. (XXVI) bereiteten als identisch erwies. Durch erschöpfende Hydrierung wurde (XXXI) erhalten, das sich durch Dehydrierung mit Aluminium-phenolat und Aceton in (XXVI) überführen liess. Dieser Stoff war mit dem aus (XXII) bereiteten Präparat identisch.

Wir danken der *Gesellschaft für Chemische Industrie*, Basel, sowie der *Haco-Gesellschaft*, Gümligen, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler-Block* bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^{\circ}$. Die zur Analyse und zur Bestimmung der spez. Drehung dienenden Substanzproben wurden, wenn nichts anderes bemerkt ist, 2 Stunden im Hochvakuum bei 80–90 $^{\circ}$ getrocknet.)

[3 β -Acetoxy-11 α -oxy-ätiocholanyl]-methyl-diphenyläthylen (VIII).

2,82 g 3 β , 11 α -Dioxy-bisnor-cholansäure-methylester (I) vom Smp. 139–140 $^{\circ}$ wurden durch Abdampfen mit Benzol getrocknet, in 15 cm 3 abs. Benzol gelöst, in eine siedende, aus 3 g Magnesium und 13,5 cm 3 Brombenzol in 60 cm 3 abs. Äther bereitete Lösung von Phenylmagnesiumbromid einlaufen gelassen und das Gemisch 4 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei man den Äther allmählich abdestillieren liess. Dann wurde mit gesättigter NH $_4$ Cl-Lösung und Eis zerlegt und zweimal mit Äther ausgeschüttelt. Die mit verd. Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschenen und über Na $_2$ SO $_4$ getrockneten Auszüge hinterliessen beim Eindampfen 6,6 g rohes Diphenyl-[3 β , 11 α -dioxy-tenor-cholanyl]-carbinol (IV). Zur Acetylierung wurde mit 8 cm 3 Pyridin und 8 cm 3 Essigsäureanhydrid 2 Std. auf 60 $^{\circ}$ erwärmt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 7 g rohes Acetat (V), das zur Wasserabspaltung 2 Std. mit 15 cm 3 Eisessig unter Rückfluss gekocht wurde. Beim Abkühlen und leichten Einengen trat Krystallisation ein. Die abgenutzten, mit

Eisessig gewaschenen und im Vakuum getrockneten Krystalle schmolzen bei 275—286° und wogen 1,86 g. Die eingedampfte Mutterlauge (4,6 g) wurde über eine mit Petroläther bereitete Säule aus 60 g Al₂O₃ chromatographiert. Mit reinem Petroläther wurde dabei zuerst eine reichliche Menge Diphenyl eluiert. Die mit Benzol-Petroläther erhaltenen Eluate lieferten noch 0,48 g Krystalle (VIII), während die mit Benzol und Benzol-Äther eluierbaren Anteile (1,75 g) amorph waren. Sie wurden nochmals mit Eisessig verkocht und lieferten dann noch 60 mg Krystalle. Totalausbeute 2,4 g = 61%. Durch Umkrystallisieren aus Chloroform-Äther wurden farblose Nadeln vom Smp. 282—284° erhalten.

3,764 mg Subst. gaben 11,304 mg CO₂ und 2,947 mg H₂O

C ₃₆ H ₄₆ O ₃ (526,73)	Ber. C 82,08	H 8,80%
	Gef. „ 81,96	„ 8,76%

Die verbleibenden Mutterlaugen lieferten bei der Ozonisierung noch kleine Mengen der beiden Ketone (XIV) und (XVI).

Pregnan-diol-(3β,11α)-on-(20)-monoacetat-(3) (XIV).

a) Ozonisierung bei -10°.

0,63 g [3β-Acetoxy-11α-oxy-ätiocolanyl]-methyl-diphenyläthylen (VIII) vom Smp. 282—284° wurden in 10 cm³ Chloroform gelöst und bei -10° während 10 Min. ein ca. 4% Ozon enthaltender Sauerstoffstrom (ca. 100 cm³ pro Min.) eingeleitet. Dann wurde im Vakuum bei 20° rasch eingedampft, der Rückstand mit 5 cm³ Eisessig und etwas Zinkstaub versetzt und unter leichtem Wärmen geschüttelt, bis die Lösung auf Kaliumjodid-Stärke-Papier keine Blaufärbung mehr erzeugte. Dann wurde filtriert, mit Äther nachgewaschen, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst und die Ätherlösung mit verd. Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (0,64 g) wurde in 10 cm³ Methanol gelöst, mit 1 g *Girard's* Reagens T¹) und 1,8 cm³ Eisessig vermischt, ½ Std. bei 20° stehen gelassen, dann einmal kurz aufgeköcht und auf -10° abgekühlt. Nun wurde in einem Guss mit 30 cm³ Eiswasser, das genau 98% der zur Neutralisation des Eisessigs nötigen Menge NaOH enthielt, versetzt und unter Zugabe von Eis sofort dreimal mit viel auf -10° vorgekühltem Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Ätherlösungen hinterliessen beim Eindampfen 0,27 g „ketonfreie“ Anteile (Benzophenon). Die wässrige Schicht wurde mit Salzsäure bis zur kongosäuren Reaktion versetzt und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Sodalösung und Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Ätherlösungen hinterliessen 0,32 g rohes Ketongemisch (= 71%), das aus Äther-Petroläther Krystalle vom Smp. 165—168° lieferte, die aber ein Gemisch darstellten. Es wurde daher zunächst durch 3-stündiges Erwärmen mit 1 cm³ Pyridin und 1,5 cm³ Acetanhydrid auf 60° nachacetyliert und das in üblicher Weise isolierte Produkt über 10 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Benzol-Petroläther eluierbaren Anteile gaben beim Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 95 mg feine Nadeln vom Smp. 169-170°, die nach Mischprobe identisch waren mit dem weiter unten beschriebenen Pregnanol-(3β)-dion-(11,20)-acetat (XVI). Die mit Benzol und Äther eluierbaren Anteile lieferten beim Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 50 mg farblose Nadeln vom Smp. 163—164°. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{12} = +115,2^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$ (c = 1,693 in Aceton).

16,943 mg Subst. zu 0,9994 cm³; *l* = 1 dm; $\alpha_D^{12} = +1,95^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,632 mg Subst. gaben 9,780 mg CO₂ und 3,175 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₆ O ₄ (376,52)	Ber. C 73,36	H 9,64%
	Gef. „ 73,48	„ 9,78%

Es handelt sich um das gesuchte Pregnan-diol-(3β,11α)-on-(20)-monoacetat-(3) (XIV). Die Mischprobe von (XIV) und (XVI) gibt eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung.

¹) A. Girard, G. Sandulesco, Helv. 19, 1095 (1936); Organ. Synth. 18, 10 (1938).

b) Ozonisierung bei -80° .

0,2 g [3β -Acetoxy- 11α -oxy-ätiocolanyl]-methyl-diphenyläthylen (VIII) vom Smp. $282-284^{\circ}$ wurden in 20 cm^3 trockenem Essigester gelöst und bei -80° während $2\frac{1}{2}$ Min. ein ca. 4% Ozon enthaltender Sauerstoffstrom (ca. 100 cm^3 pro Min.) eingeleitet. Hierauf wurde bei -80° kurz trockene Luft durchgeblasen, etwas Zinkstaub und 3 cm^3 Eisessig zugesetzt und unter ständigem Schütteln auf Zimmertemperatur erwärmt, bis die Tüpfelprobe auf Kaliumjodid-Stärke-Papier keine Blaufärbung mehr gab. Die wie bei a) durchgeführte Aufarbeitung lieferte 0,22 g rohes Reaktionsprodukt, das direkt über $6,5\text{ g Al}_2\text{O}_3$ chromatographiert wurde. Die mit reinem Petroläther eluierbaren Anteile bestanden aus Benzophenon. Aus den mit Benzol-Petroläther bis zu einem Benzolgehalt von 50% abgelösten Fraktionen wurden 40 mg reines Ausgangsmaterial (VIII) zurückerhalten. Die mit Benzol sowie mit Benzol-Äther erhaltenen Fraktionen lieferten beim Umkristallisieren aus Äther-Petroläther 90 mg (= 63%) analysenreines Pregnan-diol-($3\beta,11\alpha$)-on-(20)-monoacetat-(3) (XIV) vom Smp. $163-164^{\circ}$. Das Diketon (XVI) wurde unter diesen Bedingungen nicht aufgefunden.

Freies Pregnan-diol-($3\beta,11\alpha$)-on-(20) (XIII).

1 g Pregnan-diol-($3\beta,11\alpha$)-on-(20)-monoacetat-(3) (XIV) vom Smp. $163-164^{\circ}$ wurden in 20 cm^3 Methanol gelöst, mit der Lösung von 0,3 g KOH in 10 cm^3 Methanol versetzt und 2 Tage bei 20° stehen gelassen, wobei die Hauptmenge des Diols bereits auskristallisierte. Es wurde abgenutscht, mit Wasser, Methanol und Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die im Vakuum vom Methanol befreite Mutterlauge wurde mit Wasser versetzt und mehrmals mit viel Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene und getrocknete Ätherlösung lieferte beim Einengen noch etwas Diol (zusammen 0,71 g). Die Mutterlauge (0,225 g) enthielt noch Acetat und wurde nochmals 4 Tage mit 10 cm^3 1-proz. methylalkoholischer Kalilauge bei Zimmertemperatur verseift. Sie lieferte hierauf noch 0,16 g kristallisiertes Diol, somit total 0,88 g, während nur noch 60 mg Mutterlauge verblieben. Das Diol schmolz bei $255-260^{\circ}$ und bildete farblose feine Körner, die wahrscheinlich ein Hydrat darstellen. Nimmt man die Verseifung in der Hitze vor, so ist die Ausbeute merklich schlechter.

Pregn-an-ol-(3β)-dion-(11,20)-acetat (XVI).

a) Aus (XIV).

2 mg Pregnan-diol-($3\beta,11\alpha$)-on-(20)-monoacetat-(3) (XIV) vom Smp. $163-164^{\circ}$ wurden in $0,05\text{ cm}^3$ reinem Eisessig gelöst, mit $0,05\text{ cm}^3$ 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessiglösung versetzt und 8 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung lieferte farblose feine Nadeln vom Smp. $169-170^{\circ}$, die bei der Mischprobe mit dem direkt aus (VIII) erhaltenen Präparat keine Schmelzpunktserniedrigung gaben.

b) Aus (VIII).

Das bei (XIV) unter a) beschriebene, bei $169-170^{\circ}$ schmelzende Produkt zeigte die spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +89,1^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$ ($c = 1,773$ in Aceton).

17,722 mg Subst. zu $0,9994\text{ cm}^3$; $l = 1\text{ dm}$; $\alpha_{\text{D}}^{13} = +1,58^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,612 mg Subst. gaben 9,755 mg CO_2 und 2,937 mg H_2O

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_4$ (374,50)	Ber. C 73,76	H 9,15%
	Gef. „ 73,70	„ 9,10%

Freies Pregnan-ol-(3β)-dion-(11,20) (XV).

0,1 g Pregnan-ol-(3β)-dion-(11,20)-acetat (XVI) vom Smp. $169-170^{\circ}$ wurden in einer Lösung von 40 mg KOH in 3 cm^3 Methanol aufgenommen und 5 Tage bei 20° stehen gelassen. Nach Zusatz von Wasser wurde das Methanol im Vakuum entfernt und die verbleibende Suspension mit viel Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene und über Na_2SO_4 getrocknete Ätherlösung lieferte beim Einengen farblose Nadeln, die teil-

weise bei 100° schmolzen. Die rasch wieder erstarrende Schmelze schmolz definitiv bei 151°. Nach Umkrystallisieren aus Aceton-Äther wurde das Präparat bei 100° nur noch opak und zeigte einen Schmelzpunkt von 152—153°.

[3 α -Acetoxy-11 α -oxy-ätiocholanyl]-methyl-diphenyläthylen (XXII).

0,6 g 3 α ,11 α -Dioxy-bisnor-cholansäure-methylester (XIX) vom Smp. 75—85° wurden durch Abdampfen mit Benzol getrocknet, mit der aus 0,65 g Magnesium und 3 cm³ Brombenzol bereiteten Lösung von Phenylmagnesiumbromid umgesetzt und genau wie bei (VIII) beschrieben weiter verarbeitet. Durch direkte Krystallisation wurden 0,11 g Äthylen-Derivat (XXII) erhalten, während die chromatographische Reinigung aus den mit Benzol-Petroläther eluierbaren Anteilen weitere 0,33 g lieferte. Totalausbeute 0,44 g (= 52,7%) rohe Krystalle. Umkrystallisieren aus Chloroform lieferte farblose Körner vom Smp. 242—245°.

2,136 mg Subst. gaben 6,402 mg CO₂ und 1,664 mg H₂O

C ₃₆ H ₄₆ O ₃ (526,73)	Ber. C 82,08	H 8,80%
	Gef. „ 81,79	„ 8,72%

Die Mutterlaugen lieferten bei der Ozonisierung noch kleine Mengen der Ketone (XXVI) und (XXXIII).

Pregnan-diol-(3 α ,11 α)-on-(20)-monoacetat-(3) (XXVI).

0,42 g [3 α -Acetoxy-11 α -oxy-ätiocholanyl]-methyl-diphenyläthylen (XXII) vom Smp. 242—245° wurden in 40 cm³ trockenem Essigester gelöst und 5 Min. bei -80° ozonisiert (ca. 100 cm³ 4-proz. Ozon pro Min.). Dann wurde genau wie bei (XIV) unter b) beschrieben weiter verarbeitet, wobei 0,46 g Rohprodukt resultierten, die wieder direkt chromatographisch getrennt wurden. Die ersten mit Benzol-Petroläther (1:4) eluierbaren Anteile bestanden aus Benzophenon. Zwei weitere mit Benzol-Petroläther (1:2) und (1:1) erhaltene Fraktionen lieferten beim Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 10 mg reines Diketon (XXXIII) vom Smp. 132—133°. Die weiteren mit Benzol-Petroläther sowie mit reinem Benzol eluierten Fraktionen gaben beim Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 0,21 g (= 70%) farblose Körner vom Smp. 182—184°, die das gesuchte Keton (XXVI) darstellen. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{15} = +147,5^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$ (c = 1,511 in Aceton).

15,11 mg Subst. zu 0,9994 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{15} = +2,23^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,721 mg Subst. gaben 9,998 mg CO₂ und 3,229 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₆ O ₄ (376,52)	Ber. C 73,36	H 9,64%
	Gef. „ 73,33	„ 9,71%

Freies Pregnan-diol-(3 α ,11 α)-on-(20) (XXV).

190 mg Pregnan-diol-(3 α ,11 α)-on-(20)-monoacetat-(3) (XXVI) vom Smp. 182 bis 184° wurden in der Lösung von 80 mg KOH in 3 cm³ Methanol aufgenommen und 16 Std. bei 20° stehen gelassen. (Zum Unterschied von der 3 β -Verbindung ist die Verseifung nach dieser Zeit bereits völlig beendet). Nun wurde das freie Alkali mit wässriger KHCO₃-Lösung neutralisiert und das Methanol im Vakuum entfernt, worauf das Diol krystallisiert ausfiel. Es wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Aus den Filtraten liess sich durch Ausschütteln mit Äther nur noch sehr wenig Substanz gewinnen. Nach Umkrystallisieren aus Aceton-Äther schmolz das Pregnan-diol-(3 α ,11 α)-on-(20) (XXV) bei 222—225°.

Pregnan-ol-(3 α)-dion-(11,20)-acetat (XXXIII).

a) Aus (XXVI).

2 mg Pregnan-diol-(3 α ,11 α)-on-(20)-monoacetat-(3) (XXVI) vom Smp. 182—184° wurden mit 1 mg CrO₃ in 0,1 cm³ Eisessig, wie bei (XVI) beschrieben, oxydiert. Die Auf-

arbeitung lieferte Krystalle vom Smp. 132—133°, die bei der Mischprobe mit dem direkt aus (XXII) erhaltenen Präparat keine Schmelzpunktserniedrigung gaben.

b) Aus (XXII).

Das bei (XXVI) beschriebene, bei 132—133° schmelzende Präparat zeigte die spez. Drehung: $[\alpha]_D^{13} = +121,7^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,78$ in Aceton).

7,80 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{13} = +0,95^\circ \pm 0,02^\circ$.

Bei sehr langsamem Erhitzen trat oft erst bei 138° völlige Verflüssigung ein. Einmal konnte auch eine in sechseckigen Platten krystallisierende Form erhalten werden, die bei 134—137° schmolz.

3,773 mg Subst. gaben 10,199 mg CO₂ und 3,088 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₄ O ₄ (374,50)	Ber. C 73,76	H 9,15 %
	Gef. „ 73,77	„ 9,16 %

Ein Gemisch gleicher Teile (XXVI) und (XXXIII) schmolz bei 132—170°.

Freies Pregnan-ol-(3 α)-dion-(11,20) (XXXII).

Das durch 20-stündige Verseifung (wie bei (XXV)) erhaltene Oxy-diketon krystallisierte aus Aceton-Äther und Methanol-Äther in farblosen Nadeln und schmolz bei 172—174°.

Pregnan-ol-(12 β)-dion-(3,20)-anthrachinon- β -carbonester (II).

2 g Pregnan-ol-(12 β)-dion-(3,20)¹⁾ vom Smp. 182—184° wurden durch Abdampfen mit Toluol getrocknet, in 10 cm³ abs. Pyridin gelöst und mit der heissen Lösung von 2 g Anthrachinon- β -carbonsäure-chlorid in 20 cm³ abs. Benzol versetzt. Das Gemisch wurde kurz aufgeköcht und 16 Std. bei 20° stehen gelassen, wobei sich reichliche Mengen von schwerlöslichen Salzen abschieden. Nach Zusatz von 200 cm³ abs. Äther wurde filtriert, der Niederschlag mit Äther gut gewaschen und das Filtrat eingedampft. Der im Vakuum getrocknete Rückstand wurde erneut in viel Äther gelöst, die Lösung mit verd. Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der gelbe Rückstand lieferte aus wenig Essigester-Methanol 100 mg eines Nebenproduktes, das nach Umkrystallisieren aus Dioxan-Aceton bei 282—283° schmolz. Die Mischprobe mit gleich schmelzendem Anthrachinon schmolz bei 240—280°. Da die Mutterlauge (3,4 g) zuerst nicht krystallisiert werden konnte, wurde eine Probe (190 mg) chromatographisch gereinigt. Nach Abtrennung von einigen mg Anthrachinon- β -carbonsäure-methylester liess sich die Hauptmenge des Materials (165 mg) mit Benzol-Petroläther, Benzol und Benzol-Äther-Gemischen bis zu 30% Äther eluieren. Nach mehrtägigem Stehen in wenig Benzol-Äther trat Krystallisation ein, worauf auch die Hauptmenge sofort zur Krystallisation angeregt werden konnte. Nach Umkrystallisieren aus Benzol-Methanol (1:3) unter Zusatz von einigen Tropfen Äther wurden total 3,08 g (= 90%) hellgelbe Nadeln vom Smp. 208—209° erhalten.

3,788 mg Subst. gaben 10,589 mg CO₂ und 2,294 mg H₂O

C ₃₆ H ₃₈ O ₆ (566,66)	Ber. C 76,30	H 6,76 %
	Gef. „ 76,29	„ 6,78 %

Das Produkt lässt sich im Molekularkolben bei 0,05 mm und 250—260° Badtemperatur unzersetzt sublimieren.

Pregnen-(11)-dion-(3,20) (III) aus (II).

0,5 g Pregnan-ol-(12 β)-dion-(3,20)-anthrachinon- β -carbonester (II) vom Smp. 208 bis 209° wurden in einem kleinen Claisen-Kolben mit Wurstanatz im Hochvakuum bei 0,05 mm und 295—300° Metallbadtemperatur thermisch zersetzt, wobei nach 2 Std. die Destillation praktisch beendet war. Das krystalline Destillat, sowie der sehr geringe Kolbenrückstand wurden in Chloroform gelöst, die Lösung mit viel Äther verdünnt und

¹⁾ C. W. Shoppee, T. Reichstein, Helv. 24, 351 (1941).

mehrmals mit verd. Sodalösung und Wasser gewaschen, wobei teilweise festes Natriumsalz ausfiel. Die vereinigten Auszüge lieferten 0,2 g Anthrachinon- β -carbonsäure. Die über Na_2SO_4 getrocknete neutrale Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen 0,295 g Rückstand, der über 9 g Al_2O_3 chromatographisch getrennt wurde. Die mit Benzol-Petroläther bis zu einem Benzolgehalt von 50% eluierbaren Anteile (157 mg) lieferten beim Umkrystallisieren aus Äther 112 mg (= 39,4%) reines Pregnen-(11)-dion-(3,20) (III) vom Smp. 131—133°. Aus den mit Benzol, sowie mit Benzol-Äther bis zu einem Äthergehalt von 30% abgelösten Fraktionen (zusammen 110 mg) liessen sich durch Umkrystallisieren aus Äther noch 35 mg reines Ausgangsmaterial regenerieren. Die letzten mit Essigester-Methanol-Chloroform eluierten Fraktionen gaben nur noch 32 mg braunen Syrup.

12-Brom-pregnan-ol-(11 α)-dion-(3,20) (VI).

2,17 g Pregnen-(11)-dion-(3,20) (III) vom Smp. 130—133° wurden in 200 cm³ Aceton gelöst und unter Umschwenken innerhalb 10 Min. mit der Lösung von 2 g Bromacetamid und 2 g Natriumacetat-trihydrat in 80 cm³ Wasser und 0,5 cm³ Eisessig versetzt. Nach zweistündigem Stehen bei 16° wurden weitere 40 cm³ Wasser zugegeben, worauf bald die Abscheidung von Krystallen einsetzte, die nach weiterem dreistündigem Stehen bei 16° abgenutscht, mit Aceton-Wasser 1:2 gewaschen und im Vakuum getrocknet wurden. Ausbeute 1,24 g (= 41,9%) farblose Blättchen vom Smp. 238—242° (Zers.). Zur Analyse wurde eine Probe aus Chloroform umkrystallisiert und gab farblose Nadeln vom Smp. 245—246° (Zers.). Schwer löslich in Aceton und Äther. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

3,704 mg Subst. gaben 8,280 mg CO₂ und 7,30 mg H₂O

C ₂₁ H ₂₁ O ₃ Br (411,38)	Ber. C 61,31	H 7,60%
	Gef. ,, 61,00	,, 7,30%

Die Br-Bestimmung ist bereits bei *Hegner* und *Reichstein*¹⁾ publiziert.

In einem weiteren Ansatz mit 0,3 g (III) wurde nach viertelstündigem Stehen bei 16° mit Oxybromid (VI) angeimpft, worauf die Krystallisation langsam einsetzte. Nach insgesamt 2 Stunden wurde aufgearbeitet, wobei 0,2 g (= 51%) Krystalle, sowie 0,17 g Mutterlaugen resultierten.

Nebenprodukte.

Die Mutterlaugen und Waschwässer wurden im Vakuum von Aceton befreit und mit viel Äther ausgeschüttelt. Die mit verd. Sodalösung und Wasser gewaschene Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen 1,44 g Rückstand, der nach Aufnehmen in wenig Äther 0,4 g Krystalle vom Smp. 185—188° (kleiner Rest bei 205—220°) lieferte. Sie wurden in 10 cm³ Eisessig gelöst und mit der Lösung von 40 mg CrO₃ in 2 cm³ Eisessig versetzt. Da das Chromtrioxyd nach 15 Min. völlig verbraucht war, wurden hierauf noch zweimal je 40 mg und dann noch 20 mg CrO₃ (total 140 mg) zugesetzt, worauf nach 10-stündigem Stehen noch eine Spur CrO₃ nachweisbar war. Nach Eindampfen im Vakuum bei 30° Badtemperatur wurde mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit verd. Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschene und über Na₂SO₄ getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen 0,4 g Rückstand. Umkrystallisieren aus Äther gab 150 mg Krystalle vom Smp. 181—182°, die sich nach der Analyse als nicht ganz reines Pregnen-(9)-trion-(3,12,20) erwiesen.

3,734 mg Subst. gaben 10,348 mg CO₂ und 2,785 mg H₂O

C ₂₁ H ₂₆ O ₃ (328,43)	Ber. C 76,79	H 8,59%
	Gef. ,, 75,63	,, 8,35%

Die 150 mg Krystalle wurden daher mit 5 cm³ Eisessig, 0,1 g Natriumacetat und 0,2 g Zinkstaub 15 Min. auf 70° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 140 mg ent-

¹⁾ *P. Hegner, T. Reichstein, Helv. 26, 721 (1943).*

bromtes Rohprodukt und daraus 95 mg reines Pregnen-(9)-trion-(3,12,20) als harte Prismen vom Smp. 182—183°.

3,750 mg Subst. gaben 10,546 mg CO₂ und 2,888 mg H₂O

C₂₁H₂₈O₃ (328,43) Ber. C 76,79 H 8,59%

Gef. „ 76,75 „ 8,62%

Verarbeitung der Mutterlaugen vgl. weiter unten.

12-Brom-pregnan-trion-(3,11,20) (VII).

1,24 g 12-Brom-pregnan-ol-(11 α)-dion-(3,20) (VI) vom Smp. 238—242° (Zers.) wurden in 20 cm³ Chloroform und 20 cm³ Eisessig warm gelöst und nach dem Erkalten mit der Lösung von 0,3 g CrO₃ in 15 cm³ Eisessig versetzt. Nach ½ Std. war das Chromtrioxyd verbraucht. Das Chloroform wurde im Vakuum entfernt und noch 0,1 g CrO₃ in 5 cm³ Eisessig zugegeben. Dies musste noch einmal wiederholt und zuletzt noch 0,04 g CrO₃ in 2 cm³ Eisessig zugesetzt werden, bis nach mehrstündigem Stehen noch eine Spur CrO₃ nachweisbar war. Die wie oben durchgeführte Aufarbeitung gab 1,14 g Rohprodukt, das beim Umkrystallisieren aus Aceton-Äther 0,83 g krystallisiertes 12-Brom-pregnan-trion-(3,11,20) (VII) vom Smp. 191—193° lieferte. Eine zur Analyse umkrystallisierte Probe schmolz bei 192—193°.

3,684 mg Subst. gaben 8,266 mg CO₂ und 2,281 mg H₂O

5,520 mg Subst. gaben 2,692 mg AgBr

C₂₁H₂₉O₂Br (409,36) Ber. C 61,61 H 7,14 Br 19,52%

Gef. „ 61,23 „ 6,93 „ 20,75%

Die Mutterlauge (0,31 g) wurde entbromt und mit den anderen Mutterlaugen chromatographiert.

Pregnan-trion-(3,11,20) (IX) aus reinem (VII).

0,815 g 12-Brom-pregnan-trion-(3,11,20) (VII) vom Smp. 191—193° wurden mit 1,6 g Natriumacetat und 1 g Zinkstaub in 20 cm³ Eisessig 15 Min. bei 70° geschüttelt. Dann wurde mit Äther verdünnt, filtriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand in viel Äther aufgenommen und die Lösung mit verd. Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 0,65 g und lieferte beim Umkrystallisieren aus Aceton-Äther 0,6 g reines Pregnan-trion-(3,11,20) als längliche sechseckige Blättchen vom Smp. 161—162°.

Die Mutterlaugen von (VI) wurden nach Abtrennung der dort erwähnten Krystalle ganz analog oxydiert und dann mit der Mutterlauge von (VII) (zusammen 1,64 g) entbromt. Aus dem so erhaltenen Gemisch (1,2 g) liessen sich durch direkte Krystallisation noch 0,15 g Pregnen-(9)-trion-(3,12,20) abtrennen. Der Rest (1,05 g) lieferte bei der wie früher¹⁾ ausgeführten chromatographischen Trennung 125 mg reines (III), 80 mg reines Pregnen-(9)-trion-(3,12,20) und 125 mg reines (IX).

Pregnan-ol-(3 β)-dion-(11,20)-acetat (XVI) und Nebenprodukte aus (IX).

a) Ohne Trennung mit Girard's Reagens.

0,33 g Pregnan-trion-(3,11,20) (IX) vom Smp. 159—160° wurden in 5 cm³ reinstem Eisessig gelöst und mit 33 mg vorhydriertem Platinoxid in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach 27 Min. waren 22,5 cm³ Gas (1 Mol) aufgenommen, worauf die Hydrierung abgebrochen wurde. Es wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (0,34 g) wurde in 10 cm³ Methanol gelöst und mit 1 g Digitonin versetzt, das sich bei leichtem Wärmen völlig löste. Hierauf wurden 2,5 cm³ Wasser zugegeben und auf 0° abgekühlt. Nach 15 Min. wurde die Fällung abgenutscht, mit 75-proz. Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet (Teil A). Die Mutterlauge wurde im Vakuum eingedampft, gut getrocknet und mehrmals mit viel trockenem Äther ausgezogen. Der ungelöst verbleibende Teil C wurde ebenfalls im Vakuum getrocknet. Die vereinigten Ätherlösungen wurden mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft.

¹⁾ P. Hegner, T. Reichstein, Helv. 26, 721 (1943).

Der Rückstand (Teil B, 135 mg) wurde in Eisessig mit der eben nötigen Menge Chromtrioxyd oxydiert und gab wieder 100 mg reines Pregnan-trion-(3,11,20) (IX).

Teil A + C wurden in 5 cm³ abs. Pyridin gelöst und mit 50 cm³ abs. Äther versetzt. Die abfiltrierte Fällung wurde nochmals analog umgefällt, worauf reines Digitonin vorlag. Die vereinigten Ätherlösungen wurden eingedampft, das Pyridin im Vakuum entfernt, der Rückstand nochmals in Äther gelöst und die Lösung neutral gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Die verbleibenden 0,21 g wurden durch dreistündiges Erwärmen mit 1 cm³ abs. Pyridin und 0,5 cm³ Essigsäure-anhydrid auf 70° acetyliert und das in üblicher Weise isolierte Acetatgemisch (0,23 g) über 7,2 g Al₂O₃ chromatographiert. Aus den ersten mit Benzol-Petroläther (1:4) eluierbaren Anteilen wurden durch Umkrystallisieren aus Petroläther wenige mg eines Pregnandions in farblosen Blättchen vom Smp. 102—103° erhalten.

3,683 mg Subst. gaben 10,715 mg CO₂ und 3,366 mg H₂O

C ₂₁ H ₃₂ O ₂ (316,47)	Ber. C 79,72	H 10,20%
	Gef. „ 79,40	„ 10,23%

Drei weitere mit Benzol-Petroläther bis zu einem Benzolgehalt von 40% eluierte Fraktionen (total 44 mg) lieferten beim Umkrystallisieren aus Aceton-Äther 6 mg reines Pregnan-diol-(3β,20)-on-(11)-diacetat (XII) vom Smp. 209—210° (Mischprobe ebenso) (vgl. weiter unten). Die Hauptmenge (150 mg) des Materials folgte in den mit Benzol-Petroläther, reinem Benzol, sowie mit Benzol-Äther-Gemischen bis zu 8% Äthergehalt erhaltenen Fraktionen und lieferte beim Umkrystallisieren 115 mg analysenreines Pregnan-ol-(3β)-dion-(11,20)-acetat (XVI) vom Smp. 169—170°, das nach Mischprobe identisch war mit dem aus (VIII) erhaltenen Präparat.

b) Unter Benützung von *Girard's* Reagens T.

0,57 g Pregnan-trion-(3,11,20) (IX) wurden analog hydriert und das Hydrierungsgemisch zunächst mit Digitonin getrennt. Es ergaben sich 0,375 g fällbare Anteile (aus A + C), sowie 0,2 g nicht fällbare Anteile (B), die mit der eben nötigen Menge CrO₃ wieder zu (IX) zurückoxydiert wurden. Die 0,375 g fällbare Anteile wurden mit 0,375 g *Girard's* Reagens T, 0,7 cm³ Eisessig und 4 cm³ Methanol 2 Std. bei 20° stehen gelassen und anschließend wie bei (XIV) unter a) beschrieben aufgearbeitet, wobei 80 mg „ketonfreie“ Anteile und 290 mg „Ketofraktion“ resultierten. Beim Umkrystallisieren der „ketonfreien“ Anteile aus Aceton wurde Pregnan-diol-(3β,20)-on-(11) (X) als farblose Nadeln erhalten, die sich bei 150—160° in noch feinere Nadeln umwandelten, welche bei 182—184° schmolzen. Durch Acetylierung wurde daraus das Diacetat (XII) vom Smp. 209—210° gewonnen. Die „Ketofraktion“ lieferte aus Aceton-Äther Pregnan-ol-(3β)-dion-(11,20) (XV) in farblosen Nadeln, die bei 100° opak wurden und bei 152—153° schmolzen. Die Mischprobe mit dem aus (VIII) gewonnenen Präparat schmolz ebenso. Trotz dem scharfen Schmelzpunkt war das Präparat nicht ganz rein, weshalb es über das Acetat fertig gereinigt wurde. 345 mg „Ketofraktion“ (Krystalle und Mutterlaugen aus 2 Ansätzen) wurden durch 3-stündiges Erwärmen mit 1,2 cm³ abs. Pyridin und 0,8 cm³ Essigsäure-anhydrid auf 70° acetyliert und das in üblicher Weise isolierte Acetat (375 mg) über 11 g Al₂O₃ chromatographiert. In gleicher Weise wie bei a) beschrieben ergaben sich dabei 8 mg Pregnandion vom Smp. 102—103° und 240 mg analysenreines Pregnan-ol-(3β)-dion-(11,20)-acetat (XVI) vom Smp. 169—170°. Aus den erst mit Benzol-Äther (7:3), sowie mit reinem Äther eluierbaren Anteilen wurde noch wenig Trion (IX) erhalten.

Pregnandiol-(3β,20)-on-(11)-monoacetat-(3) (XI) und Diacetat (XII).

50 mg Pregnan-ol-(3β)-dion-(11,20)-acetat (XVI) vom Smp. 169—170° wurden in Eisessig mit 11 mg vorhydriertem Platinoxyd in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach 40 Min. waren 3,4 cm³ Gas (1 Mol = 3 cm³) aufgenommen, worauf die Hydrierung abgebrochen wurde. Nach Filtration wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Äther, dann aus Aceton umkrystallisiert. Das Monoacetat (XI) bildete farblose Stäbchen vom Smp. 200—201°. Zweistündige Acetylierung mit Essigsäure-anhydrid und

Pyridin bei 60—70° lieferte das Diacetat (XII), das aus Aceton-Äther in sechseckigen Tafeln vom Smp. 209—210° krystallisierte.

3,560 mg Subst. gaben 9,312 mg CO₂ und 2,839 mg H₂O

C₂₅H₃₈O₅ (418,55) Ber. C 71,73 H 9,15%
Gef. „ 71,38 „ 8,92%

Pregnan-triol-(3β,11α,20)-monoacetat-(3) (XVII).

0,45 g Pregnan-ol-(3β)-dion-(11,20)-acetat (XVI) vom Smp. 169—170° wurden in 15 cm³ Eisessig gelöst und nach Zugabe von 245 mg Platinoxyd in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Die für 2 Mol Wasserstoff berechnete Menge war nach 12 Std. aufgenommen, doch wurde sicherheitshalber unter zweimaligem Aktivieren mit Luft insgesamt 24 Std. geschüttelt. Nach Filtration wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (0,47 g) lieferte nach Aufnehmen in feuchtem Äther 0,355 g feine Nadeln, die bei ca. 75° schmolzen, worauf die Schmelze bald erstarrte, um definitiv bei 166—167° zu schmelzen. Zur Analyse wurde zunächst im Hochvakuum bei 50° getrocknet, dann unmittelbar vor der Verbrennung nochmals bei 100° nachgetrocknet und im Schweinchen eingewogen.

2,845 mg Subst. gaben 7,600 mg CO₂ und 2,566 mg H₂O

C₂₃H₃₈O₄ (378,55) Ber. C 72,97 H 10,12%
Gef. „ 72,90 „ 10,09%

Auch die verbleibende Mutterlauge (110 mg) krystallisierte und liess sich zur Überführung in (XIV) verwenden.

Pregnan-triol-(3α,11α,20)-diacetat-(3,20) (XVIII).

Acetylierung des Monoacetats (XVII) mit Pyridin und Essigsäure-anhydrid bei 70° lieferte das Diacetat (XVIII), das aus Äther in farblosen Nadeln vom Smp. 209—210° krystallisierte. Die Mischprobe mit dem gleichschmelzenden (XII) gab eine Erniedrigung von über 20°.

3,768 mg Subst. gaben 9,857 mg CO₂ und 3,253 mg H₂O

C₂₅H₄₀O₅ (420,57) Ber. C 71,39 H 9,59%
Gef. „ 71,39 „ 9,66%

Eine Probe wurde mit Chromtrioxyd in Eisessig oxydiert und lieferte sofort reines Diacetat (XII) (Mischprobe).

Pregnan-diol-(3β,20)-on-(11)-monoacetat-(3) (XI) aus (XVII).

55 mg Pregnan-triol-(3β,11α,20)-monoacetat-(3) (XVII) (Hydrat) wurden in 0,5 cm³ reinstem Eisessig gelöst und unter Umschwenken tropfenweise mit der Lösung von 10 mg CrO₃ in 0,6 cm³ Eisessig versetzt. Nach 15 Min. war alles CrO₃ verbraucht. Die übliche Aufarbeitung lieferte sofort 35 mg reines Pregnandiol-(3β,20)-on-(11)-monoacetat-(3) (XI) vom Smp. 199—200° (Mischprobe). Auch die Mutterlauge (18 mg) krystallisierte noch.

Pregnan-diol-(3β,11α)-on-20-monoacetat-(3) (XIV) aus (XVII).

0,25 g Pregnan-triol-(3β,11α,20)-monoacetat-(3) (XVII) vom Smp. 75° → 166—167° wurden durch Abdampfen mit Benzol getrocknet, mit 0,8 g reinem Aluminium-phenolat, 8 cm³ Benzol und 4 cm³ Aceton in einem partiell evakuierten Bombenrohr eingeschmolzen und nach völliger Homogenisierung (bei 80°) 40 Std. im siedenden Wasserbad (98°) erhitzt. Dann wurde der gallertige Inhalt mit viel Äther in einen Scheidetrichter gespült, die Lösung mit verd. Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der im Hochvakuum bei ca. 70° von der Hauptmenge des Phenols befreite Rückstand (0,35 g) wurde über 10 g Al₂O₃ (alkalifrei, nicht zu aktiv) chromatographiert. Die mit Benzol und Benzol-Äther bis zu einem Äthergehalt von 40% eluierbaren Anteile (0,11 g) lieferten aus Äther-Petroläther 40 mg analysenreines (XIV) vom Smp. 163—164° (Mischprobe), sowie 15 mg etwas tiefer schmelzende Krystalle

(total 55 mg = 22%). Eine mit reinem Äther erhaltene Fraktion gab 2 mg des isomeren Monoacetats (XI) vom Smp. 199—200°. Die folgenden mit Äther unter Zusatz von bis zu 15% eines Gemisches gleicher Teile Essigester, Chloroform und Methanol erhaltenen Eluate lieferten 130 mg reines Ausgangsmaterial (XVII). Unter Berücksichtigung dieses Teils beträgt die Ausbeute an (XIV) 46%.

Pregnan-diol-(3 α ,12 β)-on-(20)-di-[anthrachinon- β -carbonester] (XXI).

6 g Pregnan-diol-(3 α ,12 β)-on-(20) (XX)¹ wurden durch Abdampfen mit Toluol getrocknet, in 25 cm³ abs. Pyridin gelöst, mit der heißen Lösung von 12 g Anthrachinon- β -carbonsäure-chlorid in 100 cm³ abs. Benzol versetzt und 2 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit 400 cm³ Äther versetzt, filtriert, zuerst mit Äther gut nachgewaschen und der Niederschlag noch mehrmals mit Chloroform ausgekocht. Die Ätherlösungen wurden eingedampft, der Rückstand im Vakuum möglichst von Pyridin befreit und in Chloroform gelöst, wofür die obigen Chloroformauszüge benützt wurden. Die mit verd. HCl, Sodalösung und Wasser gewaschene und über Na₂SO₄ getrocknete Lösung hinterliess beim Eindampfen im reduzierten Vakuum 15 g Rückstand. Umkristallisieren aus Chloroform-Äther gab 12 g blassgelbe Blättchen vom Smp. 276 bis 282°. Aus Dioxan-Aceton wurden Blättchen vom Smp. 283—284° erhalten.

3,802 mg Subst. gaben 10,621 mg CO₂ und 1,975 mg H₂O

C₅₁H₄₆O₉ (802,88) Ber. C 76,29 H 5,78 %

Gef. ,, 76,24 ,, 5,82 %

Das Produkt ist in den meisten Lösungsmitteln schwer löslich. Aus der Mutterlauge kann durch Nachbehandlung mit Anthrachinon- β -carbonsäure-chlorid noch etwas desselben Stoffes gewonnen werden.

Pregnan-diol-(3 α ,12 β)-on-(20)-mono-[anthrachinon- β -carbonester]-
-(12) (XXIV) aus (XXI).

a) Mit Glykokoll-kalium in Dioxan-Alkohol.

0,34 g Di-anthrachinonat (XXI) wurden in 6 cm³ frisch destilliertem Dioxan gelöst, in die siedende Lösung von 75 mg Glykokoll und 55 mg KOH in 6 cm³ absolutem Alkohol eingetragen und 13 Stunden auf dem siedenden Wasserbad unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde im Vakuum eingeeengt, in Chloroform-Äther gelöst und dreimal mit Wasser gewaschen. Die Lösung wurde getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand konnten durch Krystallisation 90 mg reines Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden. Die eingedampften Mutterlaugen (240 mg) wurden über 7,5 g Al₂O₃²) chromatographisch getrennt. Die mit Benzol-Petroläther eluierbaren Anteile lieferten 80 mg Anthrachinon- β -carbonsäure-äthylester. Aus den mit absolutem Benzol abgelösten Fraktionen (35 mg) liessen sich noch 10 mg reines Ausgangsmaterial (XXI) isolieren. Die mit Benzol-Äthergemischen bis zu einem Äthergehalt von 60% eluierbaren Anteile (110 mg) lieferten beim Umkristallisieren aus Aceton-Äther 80 mg reinen Pregnan-diol-(3 α ,12 β)-on-(20)-mono-[anthrachinon- β -carbonester]-(12) (XXIV) in Form gelber glänzender Körner vom Smp. 230 bis 231°, die sich an der Luft rasch grün färbten. Aus den erst nach Zusatz von Essigester-Chloroform-Methanol eluierbaren Anteilen (20 mg) wurden 15 mg reines Dioxy-keton (XX) gewonnen.

Acetylierung des Mono-anthrachinonats (XXIV) (0,6 g) mit 0,6 g Pyridin und 0,4 g Essigsäure-anhydrid (16 Stunden bei 20°) lieferte das 3-Acetat (XXVII), das aus Benzol-Äther und Aceton-Äther langsam in feinen gelben Nadelchen vom Smp. 174 bis 175° krystallisierte.

3,713 mg Subst. gaben 10,169 mg CO₂ und 2,288 mg H₂O

C₃₈H₄₂O₇ (610,73) Ber. C 74,74 H 6,93 %

Gef. ,, 74,74 ,, 6,90 %

¹) W. M. Hoehn, H. L. Mason, Am. Soc. 60, 1493 (1938); T. Reichstein, E. von Arx, Helv. 23, 747 (1940).

²) Nicht vorbehandeltes (alkalihaltiges) Al₂O₃ gibt hier eine bessere Trennung.

b) Mit Kaliumphenolat in Dioxan-Alkohol.

6,5 g Di-anthrachinonat (XXI) wurden in 70 cm³ frisch über Natrium destilliertem Dioxan gelöst, mit der Lösung von 3,5 g KOH und 40 g Phenol in 40 cm³ absolutem Alkohol versetzt und 3½ Stunden auf dem siedenden Wasserbad unter Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von 7 cm³ Wasser konnten beim Erkalten 3,1 g unverändertes Ausgangsmaterial (XXI) direkt abgetrennt werden. Die Mutterlaugen (3,2 g) wurden wie oben chromatographiert¹⁾ und lieferten in den ersten Fraktionen 640 mg Anthrachinon- β -carbonsäure-äthylester, sowie eine kleine Menge des zufällig gleich schmelzenden Anthrachinon- β -carbonsäure-phenylesters (Blättchen aus Aceton-Äther vom Smp. 147 bis 148°). Zwei weitere Fraktionen (270 mg) gaben noch 120 mg reines Ausgangsmaterial (XXI). Aus den folgenden Hauptfraktionen (1,47 g) liessen sich 1,35 g kristallisiertes Mono-anthrachinonat (XXIV) gewinnen. Die letzten Eluate gaben ausser stark gefärbten Anteilen noch 0,2 g rohes Dioxy-ke-ton (XX).

Pregnan-ol-(12 β)-dion-(3,20)-anthrachinon- β -carbonester (II)
aus (XXIV).

9 mg Pregnan-diol-(3 α ,12 β)-on-(20)-mono-[anthrachinon- β -carbonester]-(12) (XXIV) vom Smp. 230—231° wurden mit 3 mg CrO₃ in 0,5 cm³ Eisessig 16 Stunden bei 18° stehen gelassen. Dann wurde mit viel Äther verdünnt, mit verdünnter Schwefelsäure, Sodaa-lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Umkristallisieren aus Aceton-Methanol lieferte gelbe Nadeln vom Smp. 209—210°. Die Mischprobe mit (II) schmolz ebenso.

Pregnan-diol-(3 α ,12 β)-on-(20)-monoacetat-(3) (XXIII).

3 g Pregnan-diol-(3 α ,12 β)-on-(20) (XX) wurden durch Abdampfen mit Benzol getrocknet, in 3 cm³ absolutem Benzol suspendiert und in die unter Rückfluss siedende Mischung die Lösung von 1 cm³ Essigsäure-anhydrid in 1,5 cm³ absolutem Benzol innerhalb 2 Stunden zugetropft, wobei erst am Schluss völlige Lösung eintrat. Es wurde noch 2 Stunden weiter gekocht. Nach Eindampfen im Vakuum liessen sich durch direkte Krystallisation 0,15 g Ausgangsmaterial abtrennen. Die eingedampften Mutterlaugen (3,1 g) wurden chromatographiert. Die mit Benzol-Petroläther, sowie die ersten mit reinem Benzol eluierbaren Anteile (0,2 g) lieferten etwas kristallisiertes Diacetat von (XX). Die weiteren mit reinem Benzol, sowie mit Benzol-Äther und reinem Äther erhaltenen Fraktionen (1,8 g) gaben beim Umkristallisieren 1,5 g 3-Monoacetat vom Smp. 95—110°. Eine folgende mit Äther-Methanol (99:1) abgelöste Fraktion (60 mg) lieferte etwas 12-Monoacetat²⁾ vom Smp. 210—212°. Die folgenden mit Äther-Methanol mit steigendem Methanolgehalt erhaltenen Fraktionen gaben noch 0,95 g Diol (XX). — Das Monoacetat (XXIII) kristallisierte aus Benzol, Äther und Aceton, auch unter Zusatz von Petroläther in Nadeln, die aber immer unscharf bei 95—110° schmolzen.

Pregnan-diol-(3 α ,12 β)-on-(20)-acetat-(3)-[anthrachinon- β -carbonester]-
-(12) (XXVII) aus (XXIII).

0,6 g Monoacetat (XXIII) vom Smp. 95—110° wurden durch Abdampfen mit Benzol getrocknet, in 10 cm³ absolutem Pyridin gelöst, mit der heissen Lösung von 0,8 g Anthrachinon- β -carbonsäure-chlorid in 20 cm³ absolutem Benzol versetzt, kurz aufgekocht und 20 Stunden bei 18° stehen gelassen. Die wie bei (II) durchgeführte Aufarbeitung lieferte 1 g amorphes Rohprodukt, das zunächst nicht kristallisierte und daher chromatographisch über 27 g Al₂O₃ getrennt wurde. Die mit Benzol-Petroläther (1:1) eluierbaren Anteile (100 mg) gaben 40 mg Anthrachinon- β -carbonsäure-methylester vom Smp. 168—169°, dessen Entstehung unbestimmt ist. Weitere mit Benzol-Petroläther,

¹⁾ Nicht vorbehandeltes (alkalihaltiges) Al₂O₃ gibt hier eine bessere Trennung.

²⁾ T. Reichstein, E. von Arx, Helv. 23, 747 (1940).

sowie mit reinem Benzol erhaltene Fraktionen (235 mg) gaben 115 mg Krystalle (gelbliche Nadeln aus Aceton-Äther) vom Smp. 225—226°.

3,625 mg Subst. gaben 10,190 mg CO₂ und 2,137 mg H₂O
Gef. C 76,71 H 6,60%

Die Konstitution dieses Stoffes blieb unbestimmt. Die mit Benzol-Äther bis zu einem Äthergehalt von 60% abgelösten Fraktionen (0,46 g) blieben zunächst amorph, konnten jedoch nach Impfen mit dem aus (XXIV) erhaltenen (XXVII) zur Krystallisation gebracht werden. Die erst mit reinem Äther, sowie mit Äther-Chloroform und Essigester-Methanol abgelösten Anteile gaben wenig Krystalle vom Smp. 280—282°, die sich mit dem bei der Bereitung von (II) erhaltenen Nebenprodukt identisch erwiesen.

Pregnan-diol-(3 α ,12 β)-on-(20)-dibenzoat.

1,2 g Pregnan-diol-(3 α ,12 β)-on-(20) (XX) wurden durch Abdampfen mit Toluol getrocknet, in 2,5 cm³ Pyridin und 5 cm³ absolutem Benzol gelöst, mit 1,5 cm³ reinem Benzoylchlorid versetzt und 20 Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der trockene Rückstand in 3 cm³ Pyridin und 10 cm³ Methanol aufgenommen und nach 15 Minuten Stehen wieder im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit 3 cm³ Eisessig und 1 cm³ Wasser 1 Minute gekocht und wieder im Vakuum eingedampft und im Hochvakuum bei 100° getrocknet. Dann wurde in Äther gelöst, die Lösung mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und stark eingeeengt, wobei das Dibenzoat auskrystallisierte. Nochmaliges Umkrystallisieren aus Aceton-Äther gab 1,6 g farblose glänzende Prismen vom Smp. 183—184°.

3,072 mg Subst. gaben 8,70 mg CO₂ und 2,22 mg H₂O (*Ciba*)
C₃₅H₄₂O₅ (542,69) Ber. C 77,46 H 7,80%
Gef. „ 77,29 „ 8,09%

Pregnan-diol-(3 α ,12 β)-on-(20)-monobenzoat-(12).

0,2 g Pregnan-diol-(3 α ,12 β)-on-(20)-dibenzoat vom Smp. 183°—184° wurden in 20 cm³ heissem Methanol gelöst, mit der Lösung von 21 mg KOH in wenig Methanol versetzt, 5 Minuten gekocht und anschliessend 16 Stunden bei 12° stehengelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, in Äther gelöst, die Lösung neutral gewaschen, getrocknet, eingedampft und im Vakuum gut getrocknet. Der nach Benzoesäure-ester riechende Rückstand (180 mg) lieferte nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther, sowie aus wenig Aceton-Äther farblose Körner vom Smp. 160—161°. Die Mischprobe mit dem Dibenzoat schmolz bei 135—157°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

2,520 mg Subst. gaben 7,09 mg CO₂ und 1,95 mg H₂O (*Ciba*)
C₂₈H₃₈O₄ (438,58) Ber. C 76,67 H 8,73%
Gef. „ 76,78 „ 8,66%

Das durch Acetylierung dieses Monobenzoats erhaltene 3-Acetat-12-benzoat wurde als farbloser Syrup gewonnen, der bisher nicht krystallisierte.

Pregnen-(11)-ol-(3 α)-on-(20)-acetat (XXIX) und Nebenprodukte aus (XXVII).

0,5 g Pregnan-diol-(3 α ,12 β)-on-(20)-acetat-(3)-[anthrachinon- β -carbonester]-(12) (XXVII) wurden im Hochvakuum während 1½ Stunden, wie bei (III) beschrieben, bei 290° Metallbadtemperatur thermisch zersetzt. Die wie bei (III) durchgeführte Aufarbeitung gab 0,4 g Neutralprodukt, das über 12 g Al₂O₃ chromatographisch getrennt wurde. Die ersten mit Benzol-Petroläther (1:9) erhaltenen Fraktionen (5 mg) gaben beim Umkrystallisieren aus Methanol oder Pentan 1 mg farblose Rhomboeder vom Smp. 125—127°, die sich nach Mischprobe mit dem weiter unten beschriebenen Pregnadien-(3,11)-on-(20) als identisch erwiesen. Die weiteren mit Benzol-Petroläther bis zu einem Benzolgehalt von 40% eluierbaren Anteile (105 mg) gaben beim Umkrystallisieren aus wenig Methanol

oder tiefsiedendem Petroläther 80 mg (XXIX) als farblose harte Spiesse vom Smp. 136 bis 137°.

3,664 mg Subst. gaben 10,321 mg CO₂ und 3,107 mg H₂O
 $C_{23}H_{34}O_3$ (358,50) Ber. C 77,05 H 9,56 %
 Gef. „ 76,87 „ 9,49 %

Weitere mit Petroläther-Benzol (1:4), mit reinem Benzol, sowie mit Benzol-Äther eluierbare Anteile (225 mg) lieferten 165 mg reines Ausgangsmaterial vom Smp. 175—176°. Unter Berücksichtigung dieser Menge beträgt die Ausbeute an analysenreinem (XXIX) 40,6% der Theorie. Ein zweiter Ansatz mit 1,17 g (XXVII), der 2½ Stunden bei 290 bis 295° destilliert wurde, gab 0,25 g reines (XXIX) und 140 mg reines (XXVII) zurück.

Pregnen-(11)-ol-(3 α)-on-(20) (XXVIII).

35 mg Pregnen-(11)-ol-(3 α)-on-(20)-acetat (XXIX) vom Smp. 136—137° wurden mit 15 mg KOH in 3 cm³ Methanol 15 Stunden bei 15° stehen gelassen. Die Aufarbeitung lieferte 30 mg Rohprodukt, aus dem sich durch Umkrystallisieren aus Aceton-Äther feine farblose Nadeln vom Smp. 125—126° isolieren liessen.

Pregnen-(11)-dion-(3,20) (III) aus (XXVIII).

20 mg Pregnen-(11)-ol-(3 α)-on-(20) (XXVIII) vom Smp. 123—126° wurden mit CrO₃ in 0,7 cm³ reinstem Eisessig vorsichtig oxydiert, wobei die bei (VII) beschriebene Methodik eingehalten wurde. Benötigt wurden 7 mg CrO₃. Die Aufarbeitung lieferte 17 mg neutrales Rohprodukt, das aus Äther-Petroläther in farblosen Spiesen vom Smp. 132—134° krystallisierte. Die Mischprobe mit dem aus (II) gewonnenen Präparat gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

Pregnen-(11)-ol-(3 α)-on-(20)-anthrachinon- β -carbonester (XXX).

30 mg Pregnen-(11)-ol-(3 α)-on-(20) (XXVIII) (Krystalle und Mutterlaugen) wurden wie bei (II) beschrieben mit 50 mg Anthrachinon- β -carbonsäure-chlorid umgesetzt. Die Aufarbeitung lieferte 52 mg Rohprodukt, das sich aus Aceton-Äther in kugeligen Drusen vom Smp. 225—237° abschied. Zweimaliges Umkrystallisieren aus Chloroform-Aceton gab gelbliche Nadeln vom Smp. 240—242°.

3,571 mg Subst. gaben 10,200 mg CO₂ und 2,163 mg H₂O
 $C_{36}H_{38}O_5$ (550,66) Ber. C 78,52 H 6,96 %
 Gef. „ 77,95 „ 6,78 %

Thermische Spaltung des Di-anthrachinonats (XXI).

0,5 g Di-anthrachinonat (XXI) (nicht ganz reines Präparat) wurden im Molekular-kolben bei 0,02 mm auf 290—320° Metallbadtemperatur erhitzt. Nach 1 Stunde war die Sublimation praktisch beendet. Das Sublimat wurde in wenig heissem Dioxan und Chloroform gelöst und die beim Abkühlen auskrystallisierende Carbonsäure abfiltriert. Die mit Chloroform-Äther verdünnte Mutterlauge wurde neutral gewaschen und hinterliess beim Abdampfen 0,23 g Rückstand, der über 7 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die ersten mit Benzol-Petroläther bis zu einem Benzolgehalt von 25% eluierbaren Fraktionen (8 mg) lieferten beim Umkrystallisieren aus Methanol oder aus Pentan 4 mg Pregnadien-(3,11)-on-(20) als farblose Rhomboeder vom Smp. 125—127°.

3,609 mg Subst. gaben 11,109 mg CO₂ und 3,259 mg H₂O
 $C_{21}H_{30}O$ (298,45) Ber. C 84,51 H 10,13 %
 Gef. „ 84,00 „ 10,10 %

Die Substanz ist in Äther äusserst leicht löslich und gibt mit Tetranitromethan eine starke Gelbfärbung.

Die weiteren mit Benzol-Petroläther bis zu einem Benzolgehalt von 40% erhaltenen Eluate (72 mg) lieferten beim Umkrystallisieren aus Aceton-Äther und Chloroform-Aceton 30 mg nicht ganz reinen Pregnen-(11)-ol-(3 α)-on-(20)-anthrachinon- β -carbonester (XXX)

vom Smp. 235—240°, der sich nach Mischprobe mit dem aus (XXVIII) gewonnenen Präparat als identisch erwies.

Die anschliessenden mit Benzol-Petroläther, reinem Benzol, sowie mit Benzol-Äther (50:1) eluierbaren Fraktionen gaben aus Aceton-Äther gelbe Prismen oder Körner vom Smp. 190—192°, die sich am Tageslicht allmählich dunkelviolett färbten, beim Erhitzen aber wieder gelb wurden. Anscheinend handelt es sich um den isomeren Pregnen-(3)-ol-(12 β)-on-(20)-anthrachinon- β -carbonester.

3,792 mg Subst. gaben 10,913 mg CO₂ und 2,364 mg H₂O
 $C_{36}H_{38}O_3$ (550,66) Ber. C 78,52 H 6,96 %
 Gef. „ 78,54 „ 6,98 %

Die letzten mit Benzol-Äther eluierten Fraktionen (37 mg) gaben 20 mg reines Ausgangsmaterial (XXI) vom Smp. 280—282°.

12-Brom-pregnan-diol-(3 α ,11 α)-on-(20)-monoacetat-(3).

0,3 g Pregnen-(11)-ol-(3 α)-on-(20)-acetat (XXIX) vom Smp. 135—137° wurden in 20 cm³ Aceton gelöst, innerhalb 10 Minuten unter ständigem Umschwenken mit der Lösung von 0,3 g Bromacetamid, 0,3 g Natriumacetat-trihydrat und 0,1 g Eisessig in 13 cm³ Wasser versetzt und 4 Stunden bei 16° stehen gelassen. Hierauf wurde das Aceton im Vakuum entfernt und die verbleibende Suspension mit Äther ausgeschüttelt. Die mit verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschene und über Na₂SO₄ getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen 0,37 g Rückstand. Umkrystallisieren aus Äther und Aceton-Äther gab 110 mg farblose Nadeln vom Smp. 213—214°.

3,466 mg Subst. gaben 7,714 mg CO₂ und 2,416 mg H₂O
 3,140 mg Subst. gaben 1,304 mg AgBr
 $C_{23}H_{35}O_4Br$ (455,42) Ber. C 60,65 H 7,75 Br 17,55 %
 Gef. „ 60,73 „ 7,80 „ 17,67 %

Die Mutterlaugen lieferten nach Eindampfen 255 mg krystallinen Rückstand, der direkt oxydiert wurde.

12-Brom-pregnan-ol-(3 α)-dion-(11,20)-acetat.

100 mg 12-Brom-pregnan-diol-(3 α ,11 α)-on-(20)-monoacetat-(3) vom Smp. 213° wurden in 1 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit der Lösung von 40 mg CrO₃ in 2 cm³ Eisessig versetzt und 1 Stunde bei 18° stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum bei 35° Badtemperatur eingengt, mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit verdünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschene und getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen 97 mg Rückstand. Umkrystallisieren aus Aceton-Äther gab 90 mg dünne einseitig zugespitzte Spiesse vom Smp. 194—195°.

3,549 mg Subst. gaben 7,920 mg CO₂ und 2,324 mg H₂O
 2,152 mg Subst. gaben 0,901 mg AgBr
 $C_{23}H_{33}O_4Br$ (453,41) Ber. C 60,92 H 7,34 Br 17,63 %
 Gef. „ 60,90 „ 7,33 „ 17,81 %

Die 255 mg Oxybromid aus Mutterlauge wurden genau gleich oxydiert und gaben 245 mg rohes Ketobromid (Gemisch).

Pregnan-ol-(3 α)-dion-(11,20)-acetat (XXXIII) aus (XXIX).

70 mg 12-Brom-pregnan-ol-(3 α)-dion-(11,20)-acetat wurden mit der Lösung von 50 mg Natriumacetat in 2 cm³ Eisessig und 100 mg Zinkstaub 15 Minuten unter Umschwenken auf 70—80° erwärmt. Die wie bei (IX) durchgeführte Aufarbeitung gab 60 mg neutrales Rohprodukt. Umkrystallisieren aus Äther lieferte farblose Nadeln vom Smp. 132—133°. Bei sehr langsamem Erhitzen trat unter teilweiser Umlagerung Verflüssigung erst bei 138° ein. Die Mischprobe mit dem aus (XXII) bzw. (XXVI) bereiteten Präparat, das sich beim Schmelzen gleich verhielt, gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Es ist zu beachten, dass eine Mischung von (XXIX) und (XXXIII) bei etwa 128—134° schmilzt, also keine eindeutige Schmelzpunktserniedrigung zeigt.

Pregnen-(9)-ol-(3 α)-dion-(12,20)-acetat.

Die 245 mg Ketobromid (Gemisch) aus Oxybromid-Mutterlaugen und die Mutterlauge des kristallisierten Ketobromids (zusammen 250 mg) wurden analog entbromt. Das so erhaltene neutrale Reaktionsgemisch wurde zusammen mit der Mutterlauge von (XXXIII) (254 mg) über 8 g Al₂O₃ chromatographisch getrennt.

Der neue Stoff (vermutlich Pregnen-(9)-ol-(3 α)-dion-(12,20)-acetat) fand sich überraschenderweise bereits in den mit Benzol-Petroläther (1:4) eluierbaren Anteilen (68 mg). Zweimaliges Umkristallisieren aus Äther lieferte 30 mg farblose, sechseckige oder rhombische Blättchen, die ein erstes Mal bei 150—152° schmolzen. Die rasch wieder erstarrende Schmelze verflüssigte sich definitiv bei 162—164°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

3,766 mg Subst. gaben 10,236 mg CO₂ und 2,914 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₂ O ₄ (372,49)	Ber. C 74,16	H 8,66 %
	Gef. „ 74,17	„ 8,66 %

Der Stoff zeigt in alkoholischer Lösung im Ultraviolett starke selektive Absorption mit einem Maximum bei 238 m μ und log ϵ = 3,9%¹).

Die mit Petroläther-Benzol (3:1) eluierbaren Anteile (63 mg) lieferten beim Umkristallisieren aus Petroläther 40 mg nicht ganz reines Ausgangsmaterial (XXIX) vom Smp. 127—131°. Aus den mit Benzol-Petroläther (1:1) abgelösten Fraktionen (68 mg) liessen sich noch 21 mg reines (XXXIII) erhalten. (Die sichere Trennung von (XXIX) und (XXXIII) ist schwer kontrollierbar wegen der fehlenden Schmelzpunkts-erniedrigung bei der Mischprobe).

Pregnan-triol-(3 α ,11 α ,20)-monoacetat-(3) (XXXI).

33 mg Pregnan-ol-(3 α)-dion-(11,20)-acetat (XXXIII) vom Smp. 132° wurden, wie bei (XVIII) beschrieben, energisch hydriert. Umkristallisieren aus feuchtem Äther-Petroläther lieferte ein Hydrat in Form farbloser haarfeiner Nadelchen von Smp. 83—85°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 50° getrocknet, dann im Vakuum kurz geschmolzen und im Schweinchen eingewogen.

3,708 mg Subst. gaben 9,830 mg CO₂ und 3,253 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₈ O ₄ (378,53)	Ber. C 72,97	H 10,12 %
	Gef. „ 72,34	„ 9,82 %

Pregnan-diol-(3 α ,11 α)-on-(20)-monoacetat-(3) (XXVI) aus (XXXI).

28 mg Pregnan-triol-(3 α ,11 α ,20)-monoacetat-(3) (XXXI) vom Smp. 83—85° wurden wie bei (XIV) aus (XVII) beschrieben mit Aluminium-phenolat und Aceton dehydriert und analog aufgearbeitet. Das Rohprodukt (35 mg) wurde chromatographisch getrennt. Die mit Benzol-Petroläther, sowie mit reinem Benzol eluierbaren Anteile (9 mg) lieferten beim Umkristallisieren aus Äther 6 mg reines (XXVI) als grobe glänzende Körner vom Smp. 182—183°, die sich nach Mischprobe mit dem aus (XXII) gewonnenen Material als identisch erwiesen. Drei weitere mit Benzol-Äther bis zu einem Äthergehalt von 8% eluierte Fraktionen (4 mg) erwiesen sich als Gemische. Aus den folgenden mit mehr Äther, sowie nach Zusatz von Essigester-Chloroform abgelösten Anteilen wurden 16 mg kristallisiertes Ausgangsmaterial (XXXI) zurückerhalten.

Die Mikroanalysen wurden, wenn nicht anders vermerkt, im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich (Leitung W. Manser) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

¹) Wir danken Hrn. P. D. Dr. H. Mohler, Zürich, für die Ausführung dieser Messung.

96. Recherches sur l'amidon. XXVI.

Sur la phosphorylase de pommes de terre

par Kurt H. Meyer et Cl. de Traz.

(1 IV 44)

J.-K. Parnas et *Baranowski*¹⁾ découvrirent en 1936 qu'un extrait de purée musculaire, autolysé et dialysé, soumis à l'incubation en présence de glycogène et de phosphore inorganique, provoquait la formation d'un hexose mono-phosphorylé.

Cori et ses collaborateurs^{2) 3)} déterminèrent la nature de cet hexose : ester glucopyranose-1-phosphorique, connu depuis sous le nom d'ester de *Cori*. *Parnas* proposa le terme de „phosphorolyse“ pour cette dégradation, les éléments de l'acide phosphorique, en effet, intervenant d'une manière analogue à ceux de l'eau lors d'une hydrolyse, et le nom de „phosphorylase“ pour l'enzyme en question. Plus tard *Tankó*⁴⁾ et *Hanes*⁵⁾ trouvèrent des enzymes phosphorolytiques dans plusieurs plantes, p. ex. dans les pois et dans les pommes de terre. La phosphorylase de pommes de terre, découverte par *Hanes*, fait l'objet de notre travail. Nous avons essayé de la purifier; quoique le travail ne soit pas encore terminé, nous publions nos résultats parce que nous avons été obligés d'interrompre nos recherches.

Test d'activité de la phosphorylase.

On suit la libération du phosphore à partir de l'ester de *Cori*; comme le résultat peut être faussé par la présence de phosphatase, nous ajoutons du fluorure de potassium qui supprime l'action de la phosphatase de pommes de terre.

Nous avons vérifié le phénomène de la période d'induction décrit par *Cori* et d'autres auteurs, au moyen d'une préparation de phosphorylase dialysée, ne se colorant pas à l'iode (courbe I). L'addition d'une petite quantité d'amidon de *Zulkowsky* supprime la période d'induction et permet d'obtenir une courbe droite (fig. 1, courbes II, III).

Mode opératoire: A. Substrat. — 700 mg du sel dipotassique⁶⁾ (+ 2 H₂O de crist.) de l'ester glucose-1-phosphorique sont dissous dans un peu d'eau; on ajoute 2 cm³ de

¹⁾ *J. K. Parnas* et *T. Baranowski*, C. r. Soc. Biol. **120**, 307 (1936) ainsi que **120**, 282 (1936).

²⁾ *C. F. Cori*, *G. T. Cori* et *S. P. Colowick*, J. Biol. Chem. **119**, XIX (1937).

³⁾ *C. F. Cori*, *S. P. Colowick* et *G. T. Cori*, J. Biol. Chem. **121**, 465 (1937).

⁴⁾ *B. Tankó*, Biochem. J. **30**, 692 (1936).

⁵⁾ *C. S. Hanes*, Proc. Roy. Soc. (London) [B] **129**, 174 (1940).

⁶⁾ L'emploi du sel barytique a dû être écarté en raison de la teneur plus ou moins grande en sulfate d'ammonium de la plupart de nos préparations enzymatiques.

tampon acétate-acétique n, de p_H 6, 10 cm^3 d'une solution de KF 0,1-n, acidifié jusqu'à p_H 6 (18 gouttes de CH_3COOH 2-n) et complète à 100 cm^3 . Cette solution se conserve un mois à la glacière avec quelques gouttes de toluène. On fait, par ailleurs, une solution aqueuse de 4 mg. d'amidon de *Zulkowsky* par cm^3 (ne peut être conservée, à la glacière, que 4—5 jours, avec toluène).

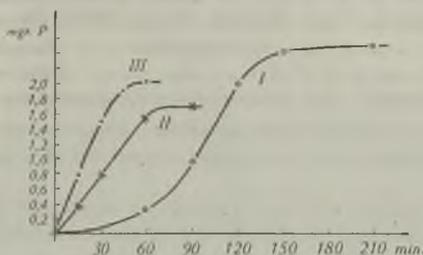


Fig. 1.

- I Pas d'adjonction d'amidon de *Zulkowsky*.
- II Adjonction de 0,12‰ amidon de *Zulkowsky*.
- III Adjonction de 0,24‰ amidon de *Zulkowsky*.

B. Incubation. — On introduit 9 cm^3 de la solution d'ester de *Cori* dans une éprouvette, y ajoute 0,5 cm^3 de la solution d'amidon de *Zulkowsky* et abandonne 15 minutes au thermostat à 35°. On pipette alors 0,5 cm^3 de la solution de phosphorylase à examiner. On prélève à la 20^e minute un échantillon de 2 cm^3 que l'on écoule immédiatement dans 2 cm^3 d'une solution à 10% d'acide trichloracétique; on porte le volume à 5 cm^3 après 10 minutes de repos, passe sur papier-filtre ordinaire et dose photométriquement le P minéral d'après *King*¹⁾.

Il ne faut pas dépasser une libération de P de 1,8 mgr. dans la solution soumise à l'incubation. Pour vérifier si la quantité de P libérée dans un temps donné est bien proportionnelle à la concentration de l'enzyme²⁾, nous avons procédé à l'essai suivant:

Une préparation, prise comme témoin, nous a donné, pour différentes concentrations, en 20 minutes:

1/2 cm^3 enzyme conc.	1/1	1,6 mgr. P.
1/2 cm^3 enzyme conc.	1/2	0,8 mgr. P.
1/2 cm^3 enzyme conc.	1/4	0,37 mgr. P.
1/2 cm^3 enzyme conc.	1/8	0,19 mgr. P.

Purification de la phosphorylase.

L'unité d'activité est la suivante:

Gp = activité rapportée au poids d'enzyme³⁾, soit les mgr. de P minéral dégagés en 20 minutes par 1 mgr. de substance active.

La source de phosphorylase est constituée par des pommes de terre de variétés courantes; l'activité des tubercules employés s'est montrée assez constante. Nous avons écarté les pommes de terre nouvelles: un dosage comparatif nous avait en effet fourni les résultat suivants (juin 1943):

Pommes de terre de l'année:	Gp = 0,065
Pommes de terre nouvelles:	Gp = 0,046

¹⁾ *J. King*, *Biochem. J.* **26**, 292 (1932).

²⁾ *G. T. Cori et C. F. Cori*, *J. Biol. Chem.* **135**, 733 (1940).

³⁾ Obtenu par dessiccation au bain-marie, dans un creuset de platine, de 5—10 cm^3 de solution, dialysée préalablement en cas de présence éventuelle de sels.

Première étape de purification: Des pommes de terre saines sont pelées, traitées à la machine à hacher, et la purée obtenue passée à travers une presse à bras. 5 kg. de tubercules fournissent ainsi environ 2 litres de jus brut.

Le jus est ensuite dialysé 24 heures contre l'eau ordinaire courante, puis concentré par congélation jusqu'à teneur en résidu sec de 4%, et centrifugé. Cette première opération amène un enrichissement de 2—3 fois, et élimine la plus grande partie des sucres et des sels contenus dans le jus brut. Produit obtenu: N° 1, Gp = 0,11—0,12.

*Green et Stumpf*¹⁾ avaient signalé l'instabilité de la phosphorylase de pommes de terre au contact de l'alcool et de l'acétone; nous avons vérifié ce fait et dû renoncer à l'emploi de ces précipitants — au premier stade de purification tout au moins.

Nous nous sommes adressés alors au sulfate d'ammonium, en solution saturée à 0° C.²⁾ Après de nombreux essais nous avons adopté définitivement les conditions suivantes:

300 cm³ de N° 1 (teneur 4%) sont additionnés de 255 cm³ de sulfate d'ammonium de p_H 6; le précipité, centrifugé 10 minutes à 3000 tours, est jeté, la liqueur surnageante est additionnée de 70 cm³ de la même solution de sulfate d'ammonium; la liqueur est jetée, le précipité repris par l'eau. Solution N° 2: Elle contient 5% de la substance sèche (presque exclusivement des protéines) et 50% de l'activité. L'enrichissement est donc de 10 fois; Gp = 1,05.

Dialyse et seconde précipitation au sulfate d'ammonium: La solution est dialysée 24 heures contre l'eau ordinaire courante, centrifugée, dialysée 24 heures contre l'eau distillée renouvelée, et centrifugée. Le rendement en activité est de 90%.

100 cm³ de N° 2 sont additionnés goutte à goutte de 150 cm³ de sulfate d'ammonium saturé à 0°, de p_H 6,8 sous agitation moyenne. On centrifuge. Le précipité est élué 20 minutes par 30 cm³ de sulfate d'ammonium 0,55 sat. de p_H 6,8; la liqueur est jetée. Le résidu est élué avec 30 cm³ de sulfate d'ammonium 0,4 sat.; la liqueur contient 33% des protéines et 66% de l'activité (sol. N° 3); enrichissement 2 fois, Gp = 2.

Tandis que les préparations moins purifiées perdent plus ou moins leur activité, cette solution est stable au froid. Elle est désactivée en 4 jours par dialyse contre l'eau distillée. La dessiccation par évaporation dans le vide désactive l'enzyme; une solution active, chauffée à 60°, perd son activité au bout d'une heure. La sensibilité envers la variation du p_H est démontrée par la fig. 2; un séjour d'une heure à 18° de l'enzyme dans une solution du p_H de l'abscisse donne l'activité indiquée sur la courbe. Pour le dosage de l'activité, le p_H 6 est rétabli. Nos résultats confirment ceux de *Green et Stumpf*.

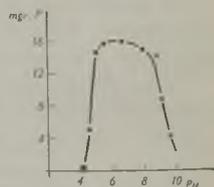


Fig. 2.

Le produit N° 3 contient encore une phosphatase s'attaquant au glycérophosphate, mais non pas au glucose-1-phosphate. La solution de glucose-1-phosphate soumise à l'action de N° 3 ne donne pas de coloration bleue à l'iode avant qu'une quantité appréciable de phosphore soit libérée. Nous croyons qu'il se forme d'abord un amylose de poids moléculaire bas (dextrine) et ne donnant pas la réaction à l'iode.

Laboratoires de Chimie inorganique et organique de l'Université de Genève.

¹⁾ *D. E. Green et P. K. Stumpf*, *J. Biol. Chem.* **140**, XLVII (1941).

²⁾ Nous préparons une telle solution comme suit: sursaturation à chaud par du sulfate d'ammonium crist. pur., en un grand béccher contenant de l'eau distillée; abandonner une nuit; filtrer les cristaux. L'ajustage du p_H se fait par NH₃ n de la manière suivante: pour p_H 6, 0,45% en volume de NH₃; pour p_H 6,8, 1% en volume de NH₃. La solution est gardée à 0°.

97. Recherches sur l'amidon. XXVII.

Prescription pour la préparation de glucose-1-phosphate

par P. Bernfeld, Cl. de Traz et Ch. Gautier.

(1 IV 44)

Après avoir préparé plusieurs fois du glucose-1-phosphate par phosphorolyse enzymatique de l'amidon d'après *Cori*¹⁾, *Kiessling*²⁾ et *Hanes*³⁾, nous croyons utile de rapporter la prescription détaillée que nous utilisons maintenant. Elle se distingue dans quelques détails des méthodes déjà décrites et s'est montrée à la portée de tout le monde.

Solution de phosphorylase.

1,5 kg. de pommes de terre pelées, passées dans la machine à hacher et centrifugées, donnent 450 cm³ de jus brun. Le jus est additionné lentement et sous agitation à 0° de 320 cm³ d'une solution saturée de sulfate d'ammonium, ajustée au p_H 6,8 par quelques gouttes d'ammoniaque. On centrifuge; le précipité est jeté. On ajoute 320 cm³ de la solution de sulfate d'ammonium; le précipité est recueilli par centrifugation et redissout dans 100 cm³ d'eau distillée froide et dialysé 24 heures dans un tube de cellophane contre l'eau courante (température au maximum 5° C.). Le précipité formé lors de la dialyse est éliminé par centrifugation, et jeté. La solution se conserve au frigidaire pendant plusieurs jours.

L'activité de l'enzyme est contrôlée d'après la méthode décrite dans le travail précédent⁴⁾; 1 cm³ de la solution libère 1,35 mgr. de phosphore.

Solution de phosphate potassique de p_H 6,9. On dissout à chaud 124,5 gr. de KH₂PO₄ Merck puriss. (0,915 mol.-gr.) dans 400 cm³ d'eau et on y ajoute la solution de 34,2 gr. (0,610 mol./gr.) de KOH dans 100 cm³ d'eau distillée. On refroidit à 0° C., et on contrôle le p_H.

Préparation de l'empois d'amidon 4% et phosphorolyse.

80 gr. de fécule de pommes de terre sont suspendus dans 100 cm³ d'eau froide et introduits dans 3,5 litres d'eau de 90° sous forte agitation. On maintient la température à 90° pendant 10 minutes sous agitation. Après refroidissement à 55° exactement on ajoute une solution filtrée et dialysée de 800 mgr. de Fermasol Standard⁵⁾ dans 100 cm³ d'eau. On maintient la température à 55° pendant environ 10 minutes. La viscosité baisse très fortement, mais la réaction bleue à l'iode persiste. Cette dégradation supprime la cristallisation (« rétrogradation ») de l'amylose et facilite la phosphorolyse.

On désactive alors l'amylase en chauffant rapidement jusqu'à 90°, refroidit et mélange à température ordinaire cet empois, la solution-tampon de phosphates, la solution d'enzyme et une solution de 2,5 gr. de fluorure de potassium dans 10 cm³ d'eau (pour inhiber les phosphatases). On abandonne le tout pendant 24 heures à la température ordinaire, après avoir ajouté quelques gouttes de toluène.

On suit la disparition de P libre par la méthode de *King* en le dosant au début et après 24 heures; la moyenne de nos résultats était: 28,4 gr. de P libre avant et 22,5 gr. de P libre après la réaction (rapporté au total).

1) C. F. Cori et G. T. Cori, Proc. Soc. exptl. Biol. Med. (Am.) **34**, 702 (1936).

2) W. Kiessling, Bioch. Z. **298**, 421 (1933).

3) C. S. Hanes, Proc. Roy. Soc. [B] **128**, 421 (1939).

4) K. H. Meyer et Cl. de Traz, Helv. **27**, 840 (1944).

5) Fermasol Standard de la «Schweiz. Ferment A.-G., Bâle» est un produit commercial d'amylase de pancréas contenant des sels.

Désactivation de la phosphorylase, élimination des phosphates et de l'amidon.

On alcalinise par NH_4OH jusqu'au pH 8,5 et chauffe rapidement par portions de 500 cm^3 à 85°C . (Il faut en tout $36,5 \text{ cm}^3 \text{ NH}_4\text{OH}$ à 14%, puis encore 3 cm^3 pendant la chauffe pour maintenir le pH à 8,5). On maintient la température pendant 5 minutes à 85° , on refroidit rapidement et on réunit le tout.

On contrôle la disparition de l'activité: sur un échantillon, on précipite les phosphates par de l'acétate de magnésium en milieu ammoniacal au pH 8,5, on neutralise au pH 6,8 et on conserve la solution pendant 24 heures. Si la teneur en P lié n'a pas diminué, la phosphorylase a bien été désactivée.

On ajoute alors d'acétate de magnésium en solution aqueuse par petites portions (en vérifiant chaque fois avec un indicateur approprié (papier Lyphan) que le pH ne tombe pas au-dessous de 8,5) jusqu'à ce que tous les phosphates aient été précipités (16—17 gr. Mg^{++}). On lave le précipité de phosphates 2 fois avec 300 cm^3 d'eau légèrement ammoniacale. On dose le P libre (il doit être 0) et le P total (après hydrolyse dans de l'acide perchlorique n. pendant 15 minutes à 100°). Nous trouvons 3,35 gr. de P correspondant à 40 gr. de $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_5\text{--O--PO}_3\text{K}_2$, 2 H_2O .

La solution est concentrée dans le vide à $\frac{1}{4}$ de son volume. Pour éviter une hydrolyse de l'ester par une action trop prolongée de la température élevée, on évapore en petites portions (500 cm^3) dans un bain d'eau ne dépassant pas 35° . Par suite du départ de l'ammoniac un pH de 5,5—6,5 s'établit. On ajoute alors une solution aqueuse filtrée et dialysée de 4 gr. de « Fermasol Standard » dans 100 cm^3 d'eau et abandonne pendant 24 heures.

Précipitation du sel de baryum de l'ester.

On ajoute un excès de 10% (par rapport à la quantité calculée d'après la teneur en P) de $(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2\text{Ba}, \text{H}_2\text{O}$ en solution aqueuse à 30% (env. 100 cm^3). On introduit alors en mince filet et sous forte agitation du méthanol pur (7 vol. pour 4 vol. de la solution); on centrifuge, on lave le précipité 3 fois au méthanol dilué (7 méth. + 4 H_2O). Le précipité est dissous dans 400 cm^3 d'eau, le résidu épuisé 3 fois avec 50 cm^3 d'eau est jeté. On dose la teneur en Ba et en P; les dosages doivent concorder. (Nous trouvons au total 2,5 gr. P et 11 gr. Ba.)

Préparation du sel potassique.

La quantité de K_2SO_4 exactement calculée pour précipiter le Ba^{++} est dissoute et ajoutée lentement à température ordinaire sous forte agitation. On centrifuge, lave le précipité, et contrôle l'absence de Ba^{++} et de SO_4^{--} .

On concentre dans le vide jusqu'à environ 350 cm^3 en observant les mêmes précautions que la première fois.

Le sel potassique de l'ester est alors précipité très lentement et sous agitation par 4 volumes d'acétone pour 1 volume de solution. Le produit brut ainsi obtenu est filtré, lavé à l'acétone à 80%, séché dans le vide et chauffé dans un ballon dans le vide de la trompe à eau pendant 15 minutes à 70°C . pour désactiver des traces d' α -amylase. Rendement: environ 30 gr.

Le produit brut est dissous dans 200 cm^3 d'eau à 35° et agité pendant 5 minutes avec du charbon actif (3 gr.) lavé préalablement à l'eau distillée. On filtre et on obtient une solution tout à fait limpide colorée en jaune pâle. On concentre dans le vide à 35° et sous 10 mm. Hg dans un ballon à col large de 500 cm^3 jusqu'à ce que des cristaux commencent à se déposer sur les parois du ballon. On interrompt la concentration et on ajoute avec précaution et goutte à goutte de l'acétone jusqu'au léger trouble persistant et on laisse reposer une nuit à la glacière. Les cristaux parfaitement blancs sont filtrés, lavés à l'acétone, puis à l'éther, et séchés à l'air. (Rendement 14,5 gr.) Les eaux-mères sont évaporées jusqu'au début de cristallisation, additionnées d'acétone jusqu'à persistance du trouble et laissées une nuit à la glacière (4,5 gr.). Si on traite les deuxièmes eaux-mères de la même façon, on obtient encore quelques cristaux moins purs.

98. Propriétés des polymères en solution XVII.
Analyse thermodynamique de systèmes binaires à un
composant caténiforme

par Kurt H. Meyer et A. J. A. van der Wyk.

(1 IV 44)

Il y a quelque temps, nous avons publié un résumé des propriétés thermodynamiques de systèmes binaires¹⁾. Le présent travail a pour but de compléter ce résumé par des données numériques concernant des systèmes dont l'un des composants est constitué par une substance à longues molécules en forme de chaîne que l'on peut donc nommer le *composant caténiforme*, par opposition à l'autre composant qui est un liquide à molécules quelconques et que nous appellerons le *solvant*. Les grandeurs qui se rapportent au solvant porteront l'indice 1, celles qui se rapportent au composant caténiforme l'indice 2. Le poids moléculaire du solvant est ainsi désigné par M_1 , celui de l'autre composant par M_2 .

Nous utiliserons la notation suivante:

- $\overline{\Delta F}_1$ l'énergie libre partielle par moléculegramme (« mole ») de solvant: c'est donc le changement de l'énergie libre de 1 mole de solvant lorsqu'on l'ajoute à une quantité infiniment grande d'un mélange de composition déterminée, à température et pression constantes.
- Δf_1 l'énergie libre partielle par gramme de solvant: c'est donc la variation de l'énergie libre de 1 gr. de solvant lorsqu'on l'ajoute à un poids infiniment grand de mélange.
- $\overline{\Delta H}_1$ l'enthalpie partielle ou contenu de chaleur partielle par mole de solvant (variation du contenu de chaleur de 1 mole de solvant lorsqu'on l'ajoute à une quantité infinie de mélange de composition déterminée, à T et p constantes).
- Δh_1 l'enthalpie partielle ou contenu de chaleur partielle par gramme de solvant.
- $\overline{\Delta S}_1$ l'entropie partielle de mélange ou de dilution par mole de solvant.
- \overline{s}_1 l'entropie partielle de mélange par gramme de solvant.
- $\Delta s_1(\text{id})$ l'entropie partielle de mélange du solvant dans un mélange idéal de la même composition que celui du cas réel étudié.
- $\Delta S_1(\text{exc}) = \overline{\Delta S}_1 - \Delta s_1(\text{id})$: l'excès d'entropie partielle par mole de solvant.
- $\Delta s_1(\text{exc}) = \overline{s}_1 - \Delta s_1(\text{id})$: l'excès d'entropie partielle par gramme de solvant.

Les grandeurs $\overline{\Delta F}_2$, $\Delta f_2 \dots$ etc. se définissent exactement de la même façon en changeant le terme « solvant » en « composant caténiforme ».

La composition du mélange est indiquée par:

w_1 et w_2 , les fractions pondérales des deux composants, de sorte que $w_1 + w_2 = 1$; ou bien par N_1 et N_2 , les fractions molaires des deux composants, de sorte que $N_1 + N_2 = 1$.

Entre ces grandeurs, il existe évidemment les relations suivantes:

$$N_1 = \frac{w_1/M_1}{w_1/M_1 + w_2/M_2} ; N_2 = \frac{w_2/M_2}{w_1/M_1 + w_2/M_2}$$

¹⁾ K. H. Meyer et A. J. A. van der Wyk, Helv. 23, 488 (1940).

Calcul des grandeurs partielles du composant caténiforme.

Les grandeurs partielles $\Delta\bar{F}_2$ etc., ou Δf_2 etc. ne sont pas accessibles à une détermination directe, car le composant dissous n'a pas de tension de vapeur mesurable. Dans des systèmes binaires à un composant caténiforme de poids moléculaire élevé, on peut seulement déduire de la mesure de la pression osmotique ou de l'abaissement de la tension de vapeur les valeurs de $\Delta\bar{F}_1$ ou Δf_1 . De la variation avec la température de ces valeurs, on peut ensuite calculer $\Delta\bar{S}_1$ ou Δs_1 et donc aussi $\Delta\bar{H}_1$ ou Δh_1 . Les grandeurs thermodynamiques qui se rapportent au composant 2 peuvent cependant être obtenues lorsque l'on connaît les grandeurs correspondantes du solvant dans tout le domaine des concentrations: on peut alors appliquer le théorème de Gibbs d'après lequel on a:

$$\frac{\partial \Delta\bar{F}_1}{\partial N_1} = - \frac{N_2}{N_1} \frac{\partial \Delta\bar{F}_2}{\partial N_1} \quad \text{ou} \quad \frac{\partial \Delta f_1}{\partial w_1} = - \frac{w_2}{w_1} \frac{\partial \Delta f_2}{\partial w_1}$$

et des relations de forme identique entre $\Delta\bar{S}_1$ et $\Delta\bar{S}_2$ et entre $\Delta\bar{H}_1$ et $\Delta\bar{H}_2$. En effet, puisque $\Delta\bar{F}_2 = 0$ pour $N_1 = 0$ (ou $N_2 = 1$: composant dissous pur), on peut calculer successivement toutes les valeurs de $\Delta\bar{F}_2$ en partant de ce point¹).

Systèmes de faible tonalité thermique.

Si les molécules des deux composants du système se comportent comme des sphères indéformables, toutes de la même grandeur, si elles sont donc interchangeable, la statistique classique permet de calculer:

$$\Delta\bar{S}_1 = -R \ln N_1 \quad ; \quad \Delta\bar{S}_2 = -R \ln N_2$$

Cette valeur de l'entropie est réalisée dans les solutions «idéales»; nous l'appellerons *entropie idéale*. Les solutions réelles possèdent en général des valeurs de $\Delta\bar{S}_1 \neq -R \ln N_1$; la différence $\Delta\bar{S}_1 - \Delta\bar{S}_1(\text{id}) = \Delta\bar{S}_1 + R \ln N_1 = \Delta\bar{S}_1(\text{exc})$ est désignée par *excès d'entropie*; cet excès peut aussi bien être positif que négatif.

Nous avons observé que dans un certain nombre de systèmes qui contiennent un composant caténiforme, l'entropie de mélange est beaucoup plus grande que l'entropie idéale; par contre, le système tétrachloroéthane/triacétate de cellulose (dans un certain domaine des concentrations) n'a pas seulement une entropie de mélange plus faible que la valeur idéale, mais celle-là prend même des valeurs négatives²).

Afin de mettre en évidence les particularités de ces systèmes, nous allons d'abord examiner le comportement de plusieurs systèmes de faible tonalité thermique.

¹) cf. Ch. G. Boissonas, Helv. 22, 541 (1939).

²) O. Hagger et A. J. A. van der Wyk, Helv. 23, 484 (1940).

Des systèmes suivants :

bromure de propyle — valérate butylique
 benzène — valérate butylique
 bromure de propyle — sébaçate dibutylique
 benzène — sébaçate dibutylique

Broensted et *Colmant*¹⁾ ont déterminé l'énergie libre de mélange et *Boissonnas*²⁾ la chaleur de mélange par voie calorimétrique. Des résultats expérimentaux de *Broensted* et *Colmant* nous avons calculé les $\Delta \bar{F}_i$ des tableaux 1 et 2 ci-dessous; les valeurs des chaleurs partielles de mélange ont été calculées et mises à notre disposition par *M. Boissonnas*, à qui nous exprimons notre vive reconnaissance. Les valeurs expérimentales ont été portées dans un diagramme en fonction de N_2 et nous avons tracé des courbes lisses $\Delta \bar{F}_i$ et $\Delta \bar{H}_i$ ($i = 1$ ou 2).

Tableau 1.

Unités: calories par mole.

N_1	$-\Delta \bar{F}_1$	$\Delta \bar{H}_1$	$T\Delta \bar{S}_1$ (exc)	$-\Delta \bar{F}_2$	$\Delta \bar{H}_2$	$T\Delta \bar{S}_2$ (exc)
A: Bromure de propyle/valérate de butyle (18°)						
0	∞	-105	30	0	0	0
0,1	1437	- 90	20	61,4	- 0,5	0
0,2	1025	- 80	12	131	- 3	0,5
0,3	777	- 73	5	213	- 5	3
0,4	595	- 61	5	310	- 11	5
0,5	450	- 49	5	429	- 21	5
0,6	329	- 28	5	577	- 46	5
0,7	227	- 13	5	768	- 74	5
0,8	139	- 3	4,5	1035	- 106	5
0,9	64	- 1	2	1478	- 120	27
1	0	0	0	∞	- 126	60
B: Benzène/valérate de butyle (18°).						
0	∞	- 26	122	0	0	0
0,1	1462	- 17	110	62	- 1	1
0,2	1044	- 10	100	133	- 2	2,5
0,3	790	- 6	90	216	- 3	6
0,4	604	- 2	75	316	- 4	15
0,5	456	+ 2	58	437	- 8	29
0,6	333	+ 7	45	588	- 16	45
0,7	229	+ 8	31	783	- 16	72
0,8	140	+ 7	18	1054	- 14	107
0,9	64	+ 3	8	1501	+ 13	162
1	—	0	0	∞	+ 70	315

¹⁾ *J. N. Broensted* et *P. Colmant*, *Z. physikal. Ch.* [A] **168**, 381 (1934).

²⁾ *Ch. G. Boissonnas*, *Helv.* **20**, 768 (1937).

Tableau 2.

N_1	$-\Delta\bar{F}_1$	$\Delta\bar{H}_1$	$T\Delta\bar{S}_1(\text{exc})$	$-\Delta\bar{F}_2$	$\Delta\bar{H}_2$	$T\Delta\bar{S}_2(\text{exc})$
A. Bromure de propyle/sebaçate dibutylique (18°)						
0,0	∞	-128	200	0	0	0
0,1	1615	-116	170	62,3	-0,5	1,5
0,2	1186	-109	145	135	-2	5
0,3	919	-89	128	223	-8	13
0,4	717	-70	113	331	-18	18
0,5	550	-51	98	469	-34	35
0,6	405	-37	68	646	-52	70
0,7	278	-29	45	884	-65	118
0,8	165	-21	19	1220	-91	185
0,9	73	-11	4	1774	-155	264
1,0	0	0	0	∞	-180	342
B. Benzène/sebaçate dibutylique (18°)						
0,0	∞	-112	300	0	0	0
0,1	1685	-101	245	63	-1	2
0,2	1243	-96	210	138	-3	10
0,3	966	-88	180	229	-5	20
0,4	756	-84	135	342	-6	46
0,5	582	-80	99	485	-11	76
0,6	430	-66	73	670	-26	109
0,7	296	-49	51	922	-59	145
0,8	177	-18	32	1283	-150	192
0,9	76	-5	15	1874	-224	290
1,0	0	0	0	∞	-270	575

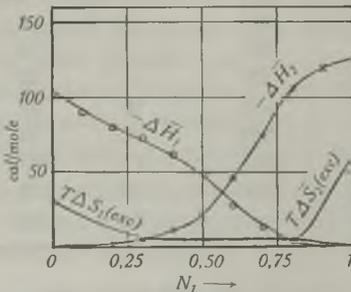


Fig. 1a.

Bromure de propyl/valérate de butyle.

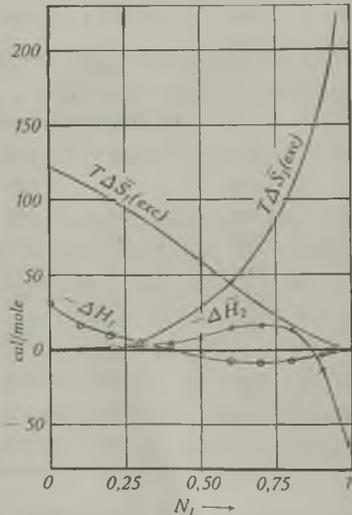


Fig. 1b.

Benzène/valérate de butyle.

Les valeurs de $T\Delta\bar{S}_i$ ont été obtenues comme différences des ordonnées entre les courbes de $\Delta\bar{H}_i$ et $\Delta\bar{F}_i$; de ces valeurs nous avons calculé $\Delta\bar{S}_i(\text{exc}) = \Delta\bar{S}_i + R \ln N_i$ (fig. 1a et b, 2a et b).

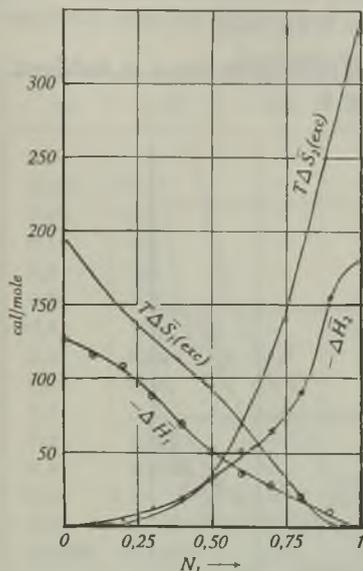


Fig. 2a.

Bromure de propyle/sébaçate dibutylique.

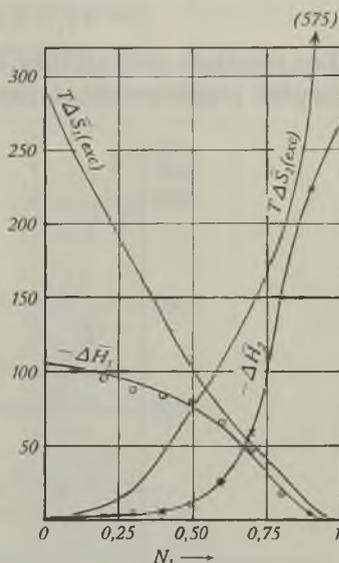


Fig. 2b.

Benzène/sébaçate dibutylique.

Tableau 3.

Tétrachlorure de carbone/thapsiate dioléylique (20°).

$\Delta H \approx 0$ et donc $-\Delta F \approx T\Delta S$. En cal. par mole.

N_1	$-\Delta\bar{F}_1$	$-\Delta\bar{F}_1(\text{id})$	$-\Delta\bar{F}_1(\text{exc})$	$-\Delta\bar{F}_2$	$-\Delta\bar{F}_2(\text{id})$	$-\Delta\bar{F}_2(\text{exc})$
0	∞	∞	620	0	0	0
0,1	1952	1341	611	67	61,4	5,5
0,2	1524	937	587	140	130	9,7
0,3	1235	701	534	236	208	27,5
0,4	970	534	436	379	297	82
0,5	750	404	346	550	404	146
0,6	552	297	255	806	534	272
0,7	388	208	180	1105	701	404
0,8	240	130	110	1510	937	513
0,9	108	61,5	47	2200	1341	860
0,95	50	29,9	20	2845	1745	1100
0,97	30	17,7	12	3315	2042	1273
0,99	8	5,85	2	4310	2682	1628
1,00	0	0	0	∞	∞	1905

Le système tétrachlorure de carbone/thapsiate dioléylique a été examiné par *K. H. Meyer et Lühdemann*¹⁾, qui n'ont pas trouvé de tonalité thermique mesurable, de sorte que pour ce système $\Delta \bar{F}_1$ est pratiquement égal à $-T \Delta \bar{S}_1$. Il s'ensuit que nous avons sensiblement

$$-\Delta \bar{F}_1 - T \Delta \bar{S}_1(\text{id}) = T \Delta \bar{S}_1(\text{exc})$$

Les résultats numériques ont été consignés dans le tableau 3 et représentés graphiquement par la fig. 3.

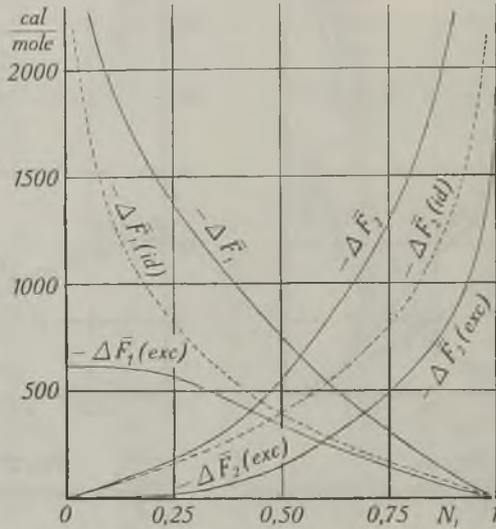


Fig. 3.

Système tétrachlorure de carbone/thapsiate dioléylique.

Dans la fig. 4 nous avons représenté les mêmes résultats expérimentaux mais rapportés à 1 gr. et en fonction de w_1 . Cela permet le rapprochement avec les figures qui ont trait aux systèmes dont le caoutchouc est le composant caténiforme.

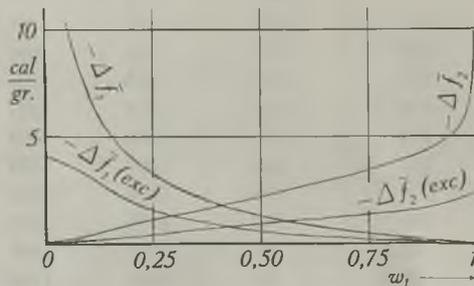


Fig. 4.

Système tétrachlorure de carbone/thapsiate dioléylique.

¹⁾ *K. H. Meyer et R. Lühdemann, Helv. 18, 307 (1935).*

Le système caoutchouc-toluène a été examiné par *K. H. Meyer, E. Wolff et Boissonnas*¹⁾; la tonalité thermique est très petite comme le montre le tableau 4. *Gee et Treloar*²⁾, dans un travail récent, on examiné d'une manière très complète le système benzène/caoutchouc. Le tableau 5 a été emprunté à leur publication.

Tableau 4. Toluène/caoutchouc.

w_1	$-\Delta\bar{f}_1$	$-\Delta\bar{h}_1$	$T\Delta\bar{s}_1$ (exc)	$-\Delta\bar{f}_2$	$-\Delta\bar{h}_2$	$T\Delta\bar{s}_2$ (exc)
0	∞	—	ca. 43	0	—	—
0,02	15,7	—	16—18	0,11	—	—
0,05	10,7	—	—	0,23	—	—
0,1	6,6	—	—	0,55	—	—
0,2	3,6	—	—	1,1	—	—
0,3	2,3	—	—	1,6	—	—
0,4	1,3	—	—	2,05	—	—
0,5	0,65	—	—	2,55	—	—
0,6	0,30	—	—	2,93	—	—
0,7	0,13	—	—	3,25	—	—
0,8	0,038	—	—	3,53	—	—
0,9	0,0065	—	—	3,60	—	—
0,95	$1,6 \times 10^{-4}$	4×10^{-4}	0,0020	3,70	—	—
0,99	8×10^{-5}	—	—	3,74	—	—
0,9999	29×10^{-8}	—	—	3,9	(~1*)	5

*) D'après les mesures de *Hock*.

Tableau 5. Benzène/caoutchouc.

w_1	$-\Delta\bar{f}_1$	$\Delta\bar{h}_1$	$T\Delta\bar{s}_1$ (exc)	$-\Delta\bar{f}_2$	$\Delta\bar{h}_2$	$T\Delta\bar{s}_2$ (exc)
0	∞	4,5	53	0	0	0
0,001	41,2	4,5	43,7	0,0076	10^{-5}	0,0076
0,01	23,8	4,3	27,9	0,075	10^{-3}	0,076
0,02	18,8	4,1	22,8	0,15	4×10^{-3}	0,15
0,05	12,4	3,5	15,9	0,37	$2,5 \times 10^{-2}$	0,39
0,1	8,0	2,7	10,7	0,71	9×10^{-2}	0,80
0,2	4,0	1,7	5,7	1,4	0,27	1,65
0,3	2,17	1,0	3,2	2,0	0,48	2,5
0,4	1,22	0,63	1,85	2,5	0,7	3,2
0,5	0,69	0,36	1,05	2,9	0,9	3,8
0,6	0,36	0,19	0,56	3,3	1,1	4,4
0,7	0,17	0,095	0,26	3,7	1,3	5,0
0,8	0,06	$3,7 \times 10^{-2}$	0,12	4,0	1,5	5,4
0,9	0,009	9×10^{-3}	—	4,2	1,6	5,8
0,99	$5,6 \times 10^{-5}$	7×10^{-5}	—	4,4	1,7	6,1
0,999	$2,3 \times 10^{-6}$	7×10^{-7}	2×10^{-6}	4,4	1,8	6,2
1,00	0	0	0	∞	1,8	6,2

1) *K. H. Meyer, E. Wolff et Ch. Boissonnas*, *Helv.* **23**, 430 (1940).

2) *G. Gee et L. G. R. Treloar*, *Faraday* **38**, 147 (1942).

Les grandeurs thermodynamiques moléculaires des systèmes qui contiennent un composant à poids moléculaire très élevé se prêtent mal à une représentation graphique. Il est beaucoup plus facile de dessiner les courbes de ces propriétés, rapportées à 1 gr. des substances et en fonction de la composition exprimée par la fraction pondérale w (fig. 5).

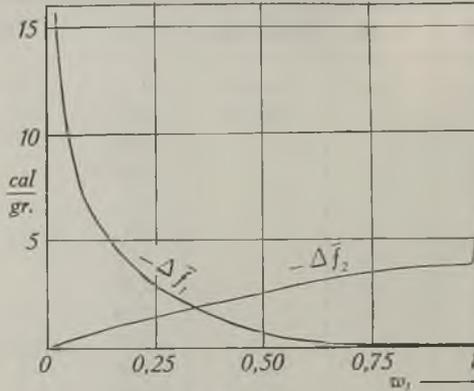


Fig. 5.
Système toluène/caoutchouc.

Interprétation des anomalies de l'entropie de mélange; le poids moléculaire apparent.

En comparant ces résultats (voir aussi le résumé tabl. 6) on constate que l'excès d'entropie est d'autant plus grand que le poids moléculaire du composant caténiforme est plus élevé, pour tous les systèmes à tonalité thermique faible ou nulle. Cet absence d'effets thermiques indique que l'excès d'entropie doit avoir une cause géométrique.

Tableau 6.
Valeurs limites.

	M_1	M_2	$\frac{\Delta \bar{H}_1}{\text{pour } N_1=0}$	$\frac{\Delta \bar{H}_2}{\text{pour } N_1=1}$	$T\Delta \bar{S}_1(\text{exc})$ pour $N_1 = 0$	$T\Delta \bar{S}_2(\text{exc})$ pour $N_1 = 1$
1. Benzène/valérate butylique	78	158	- 26	+ 70	122	315
2. Bromure de propyle/valérate butylique	123	158	-105	-126	30	60
3. Benzène/sébaçate dibutylique	78	314	-112	-270	300	575
4. Bromure de propyle/sébaçate dibutylique	123	314	-128	-180	200	342
5. Tétrachlor. de carbone/thapsiate dioléylique	154	787	0	0	620	1905

Tableau 6 (suite).

	$\Delta \bar{h}_1$ pour $w_1 = 0$	$\Delta \bar{h}_2$ pour $w_1 = 1$	$T\Delta \bar{S}_1(\text{exc})$ pour $w_1 = 0$	$T\Delta \bar{S}_2(\text{exc})$ pour $w_1 = 1$
1. Benzène/valérate butylique	- 0,33	+ 0,44	+ 1,56	+ 2,00
2. Bromure de propyle/valérate butylique	- 0,85	- 0,80	+ 0,24	+ 0,38
3. Benzène/sébaçate dibutylique	- 1,44	- 0,86	+ 3,8	+ 1,8
4. Bromure de propyle/sébaçate dibutylique	- 1,0	- 0,57	+ 1,6	+ 1,1
5. Tétrachlor. de carbone/thapsiate dioléylique	0	0	+ 4,0	+ 2,4
6. Benzène/caoutchouc	+ 4,5	+ 1,8	ca. 53	+ 6,2
7. Toluène/caoutchouc	+ 3	+ 1,0	ca. 43	+ 5

Nous avons pu montrer¹⁾ que l'on peut trouver une explication statistique de ce comportement si l'on compare la solution à un réseau quasi-solide, dont les points sont occupés par les molécules du solvant pour une part, et pour le reste par les chaînons des molécules du composant caténiforme, les deux sortes de particules étant interchangeables.

Le nombre d'arrangements possibles des molécules du solvant dans un tel système tend à devenir indépendant de la longueur des chaînes et donc du poids moléculaire du composant caténiforme à concentration croissante de ce dernier. Il en résulte que $\Delta \bar{S}_1$ devient également indépendant du poids moléculaire et ne dépend que du poids du chaînon. Ce chaînon doit, dans une certaine mesure, être indépendant cinétiquement des chaînons voisins, parce que nous supposons qu'il peut changer de place avec une molécule du solvant sans qu'il en résulte d'autres changements dans le système.

K. H. Meyer et *Lühdemann* avaient désigné ces chaînons par les noms « d'unités cinétiques de la molécule caténiforme » et de « kinetisch wirksame Teilchen ». *Flory*²⁾ les appelle « chain-elements », *Powell*, *Clark* et *Eyring*³⁾ les nomment « segments », *Huggins*⁴⁾ « submolécules ». Le poids de ces unités, que nous appellons « poids moléculaire apparent » M_2^* du composant caténiforme peut être calculé à l'aide de l'entropie $\Delta \bar{S}_1$ extrapolée à $w_1 \rightarrow 0$ à partir des données expérimentales, par l'intermédiaire de la « fraction molaire apparente » N_1^*

1) *K. H. Meyer*, *Helv.* **23**, 1063 (1940).

2) *J. P. Flory*, *J. chem. Physics* **9**, 660 (1941).

3) *R. E. Powell*, *G. Clark* et *H. Eyring*, *J. chem. Physics* **9**, 268 (1941).

4) *M. C. Huggins*, *J. chem. Physics* **9**, 440 (1941).

(«scheinbarer Molenbruch» d'après *Meyer et Lühdemann*, «effective molfraction» d'après *Huggins*) de la façon suivante :

$$\lim_{w_1 \rightarrow 0} \Delta \bar{S}_1 = -R \ln N_1^*$$

$$\lim_{w_1 \rightarrow 0} N_1^* = \lim_{w_1 \rightarrow 0} \left(\frac{w_1/M_1}{w_1/M_1 + w_2/M_2^*} \right) = \frac{M_2^*}{M_1} w_1$$

Les relations suivantes existent entre l'excès d'entropie, le poids moléculaire et le poids moléculaire apparent du composant caténiforme :

$$\Delta \bar{S}_1 (\text{exc}) = \Delta \bar{S}_1 - \Delta \bar{S}_1 (\text{id}) = R \ln \frac{N_1}{N_1^*}$$

$$\lim_{w_1 \rightarrow 0} \Delta \bar{S}_1 (\text{exc}) = R \ln \frac{M_2}{M_2^*}$$

Dans le tableau 7 nous avons réunis les résultats de ces calculs pour les systèmes traités ci-dessus.

Tableau 7.

	M ₂		M ₂ [*]
Valérate butylique . .	158	dans le benzène	128
		» » bromure de propyle	150
sébaçate dibutylique . .	314	» » benzène	175
		» » bromure de propyle	222
thapsiate dioléylique . .	787	» » CCl ₄	271
caoutchouc mastiqué . .	~ 250 000	» » toluène	ca. 400
		» » benzène	ca. 160

Essais de théories quantitatives.

En se basant sur l'interprétation statistique de l'excès d'entropie, *Huggins* et *Flory* ont essayé de trouver des expressions quantitatives.

Huggins trouve que, si chaque molécule caténiforme est composée de x submolécules, dont chacune peut échanger sa place dans le réseau avec une molécule du solvant, l'entropie de mélange sera donné par

$$-\Delta \bar{S}_1 = R[\ln \varphi_1 + (1 - 1/x) \varphi_2]$$

où φ_1 et φ_2 sont les fractions en volume des deux composants. *Flory* introduit en outre la possibilité que chaque submolécule peut se substituer à β molécules du solvant et obtient :

$$-\Delta \bar{S}_1 = \frac{R}{\beta} [\ln \varphi_1 + (1 - 1/x) \varphi_2]$$

Gee et Treloar ont comparé l'équation de *Flory* aux résultats expérimentaux obtenus par eux avec le système benzène/caoutchouc, et constatent que cette équation est capable de les traduire assez bien.

En appliquant l'équation de *Flory* aux résultats obtenus avec le système tétrachlorure de carbone/thapsiate dioléylique, nous obtenons aussi une concordance assez bonne (tabl. 8).

Tableau 8.

Tétrachlorure de carbone/thapsiate dioléylique.

Comparaison des valeurs expérimentales de $T\Delta\bar{s}_1$ à celles calculées à l'aide de la formule de *Flory*. Valeurs de $\beta = 1,286$ et $x = 10,54$ obtenues en substituant les valeurs expérimentales pour $\varphi_1 = 0,2$ et $\varphi_1 = 0,7$.

φ_1	$T\Delta\bar{s}_1$ calc.	$T\Delta\bar{s}_1$ observ.
0,015	9,72	12,1
0,05	6,28	7,5
0,1	4,37	4,7
0,2	2,60	2,6
0,3	1,67	1,6
0,4	1,09	1,1
0,5	0,71	0,67
0,6	0,44	0,42
0,7	0,25	0,25
0,8	0,12	0,14
0,9	0,07	0,065
0,95	0,02	0,035

Comme *Gee* et *Treloar* l'ont déjà remarqué, l'équation de *Flory* est inexacte dans le domaine des solutions diluées. Aussi est-il bien difficile d'accorder cette équation avec la loi de *Raoult* à dilution infinie ($\varphi_2 \rightarrow 0$) où cette loi est valable pour toute solution. Cela montre que des théories telles que celles de *Flory* ne peuvent pas être envisagées comme la solution définitive du problème.

Interprétation statistique de $\Delta\bar{S}_2$ (exc).

En langage statistique la valeur positive de $\Delta\bar{S}_2$ (exc) se traduit par l'excès du nombre des possibilités d'arrangement des molécules caténiformes dans la solution: ce nombre doit être plus grand que celui qui résulte du calcul d'un état de mélange classique. En d'autres termes: dans la phase pure, certains arrangements des chaînes doivent être préférés, de sorte qu'une certaine régularité prend naissance; en passant de la phase pure à la solution, ces régularités, dont on ne peut pas encore préciser la nature, doivent disparaître.

Systèmes à forte chaleur de mélange.

L'isotherme (pression de vapeur comme fonction de la composition) du système eau/gélatine, déterminé par *Katz*¹⁾ nous a fourni $\Delta\bar{f}_1$; *Rosenbohm*²⁾ a mesuré les chaleurs d'absorption, dont nous avons

¹⁾ *J. Katz*, d'après *H. Freundlich*, *Kapillarchemie*, 4^e éd. 564 (1932).

²⁾ *Rosenbohm*, d'après *H. Freundlich*, *Kapillarchemie*, 4^e éd., 582 (1932).

déduit $\Delta \bar{h}_1$. Dans un domaine étendu des concentrations $\Delta \bar{h}_1$ est fortement négatif (dégagement de chaleur). Les valeurs des propriétés thermodynamiques des systèmes contenant un composant caténiforme à poids moléculaire élevé sont sensiblement indépendantes du poids moléculaire sauf dans la région de grande dilution ($w_1 \rightarrow 1$). Il est donc permis de calculer $T\Delta \bar{s}_1$ à l'aide de ces données, malgré le fait que les gélatines employées par les deux auteurs n'avaient probablement pas le même poids moléculaire.

Dans la région des fortes dilutions *Frankel*¹⁾ a mesuré des pressions osmotiques à différentes températures. Il résulte de ces déterminations que $\Delta \bar{h}_1$ dans cette région est positif: $\Delta \bar{h}_1$ doit donc changer de signe à une concentration intermédiaire.

Les courbes de la fig. 6 représentent au moins l'allure générale de $\Delta \bar{h}_i$ et $T\Delta \bar{s}_i$. Nous pouvons distinguer les caractères suivants:

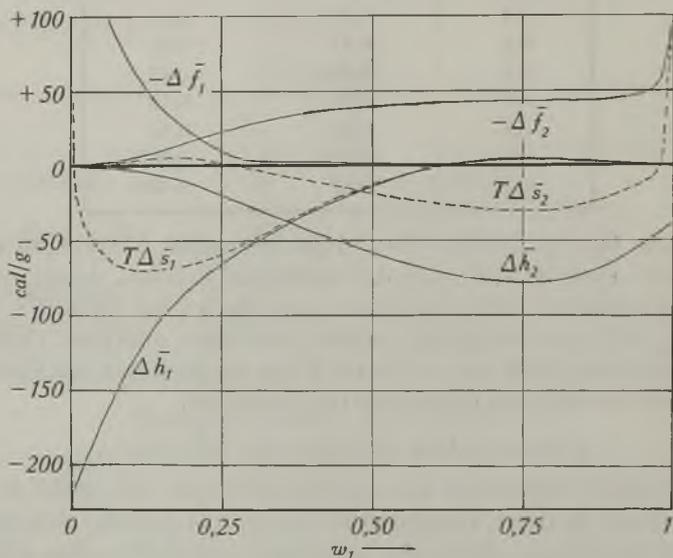


Fig. 6.
Système eau/gélatine.

a) ($\Delta \bar{h}_1$) et ($\Delta \bar{h}_2$). Lorsque l'on ajoute un peu d'eau à la gélatine sèche, celle-ci passe à l'état de gel hydratisé en dégageant de la chaleur. Ensuite, en ajoutant plus d'eau, on constate une absorption de chaleur qui paraît nécessaire à la dissolution du gel et finalement à la dissociation des micelles en molécules. L'évolution de chaleur que l'on peut mesurer lorsqu'on dissout de la gélatine sèche dans une assez grande quantité d'eau se compose donc d'une chaleur d'hydratation (correspondant au passage à la forme gélatinisée cristallisée) et d'une cha-

¹⁾ *M. Frankel*, *Bioch. Z.* **240**, 149 (1931).

leur de fusion et de dissociation, de signe contraire. $\Delta\bar{h}_2$ aura un maximum lorsque ce deuxième terme est nul, ce qui arrive avant que le premier terme s'annule. On peut réaliser ce cas en introduisant un peu de gélatine sèche dans une grande quantité de la solution saturée.

b) ($\Delta\bar{s}_1$). L'entropie partielle de mélange de l'eau devient rapidement négative. Même à faible concentration, les molécules de l'eau sont donc moins libres dans la solution que dans l'eau pure. Cette valeur négative de l'entropie de mélange ne peut avoir des causes purement géométriques; nous sommes plutôt obligés d'admettre des liaisons très fortes entre les molécules de l'eau et la gélatine, qui entravent les premières. Nous avons déjà discuté ce cas (système tétrachloroéthane-acétylcellulose).

c) Ce n'est que dans les solutions extrêmement diluées que $T\Delta\bar{s}_1$ acquiert des valeurs positives et peut-être même supérieures aux valeurs idéales. Nous retrouvons alors des conditions comparables à celles qui prévalent dans les solutions athermiques.

d) ($\Delta\bar{f}_1$). L'allure de cette courbe ne traduit pas immédiatement la différence fondamentale qui existe entre le système considéré ici et les systèmes athermiques.

CONCLUSIONS.

En considérant l'ensemble des données dont nous disposons actuellement, nous voyons que dans tous les systèmes athermiques à un composant caténiforme, on a trouvé un excès d'entropie, dont la cause *essentiellement géométrique* a été indiquée plus haut. Si, par contre, la dilution est accompagnée d'un dégagement de chaleur relativement important, cet excès d'entropie tend à disparaître et peut même décroître à tel point que l'entropie de dilution elle-même devient négative. Ce dernier comportement est analogue à celui des systèmes exothermiques à petites molécules, comme ceux examinés par *Scatchard*¹⁾ (chloroforme/éthanol p. ex.). Il s'explique par la naissance d'une sorte de composé, c'est-à-dire par l'établissement de liaisons entre les deux espèces moléculaires en présence; ce phénomène est accompagné d'une diminution du nombre des degrés de liberté.

Ainsi on peut dire que dans ces derniers cas l'*excès d'entropie d'origine géométrique, caractéristique des molécules caténiformes, a été annulé ou même dépassé par la solvation*. Par contre la décomposition en ces deux termes de l'entropie de dilution mesurée ne paraît pas faisable. On ne peut donc guère arriver à des conclusions géométriques en se basant sur des données expérimentales concernant l'entropie de dilution, sauf dans le cas d'une solution athermique. Il est encore bien plus imprudent de vouloir tirer de telles conclusions de la seule connaissance de l'énergie libre. Ce dernier procédé qui a été appliqué

¹⁾ G. Scatchard et C. L. Raymond, Am. Soc. 60, 1278, 3099 (1938).

récemment par *Powell* et *Eyring*¹⁾ revient à négliger complètement l'interaction intense et nettement spécifique entre les molécules du solvant et des groupes des molécules dissoutes.

Les mêmes considérations sont évidemment valables pour le phénomène de *gonflement*, c'est-à-dire pour l'absorption de liquides par des substances à grandes molécules caténiformes. Dans certains cas extrêmes, comme p. ex. le système toluène/caoutchouc, le gonflement est déterminé uniquement par la tendance à la diffusion réciproque des molécules du solvant et des chaînons. Dans d'autres cas, plus fréquents, comme les systèmes eau/gélatine ou tétrachloroéthane/triacétate de cellulose, ce sont par contre des forces d'attraction spécifiques qui ont la prépondérance. Cette constatation revêt un certain intérêt: tandis qu'on a commencé par supposer que le gonflement soit dû à des forces d'attraction, on semble actuellement vouloir négliger complètement ces forces spécifiques, et attribuer la cause du gonflement et de la dissolution uniquement à la tendance à la diffusion. Dans les lignes ci-dessus, nous croyons avoir établi qu'il est indispensable de tenir compte de la variabilité d'un cas à l'autre de ces phénomènes.

Laboratoires de Chimie inorganique et organique
de l'Université de Genève.

99. Lösungsgleichgewichte in wässrigen Systemen.

(4. Mitteilung²⁾).

Das System $\text{CO}_2\text{-NH}_3\text{-H}_2\text{O}$ bei $20^\circ\text{--}50^\circ$

von A. Guyer und T. Piechowicz.

(3. IV. 44.)

Die Unstimmigkeit zwischen den von *H. Schütze* und *T. Piechowicz*²⁾ bestimmten Löslichkeitswerten des Ammoniumcarbaminats unter Sättigung an Ammoniak, und den von *E. Jänecke*³⁾ angegebenen Grenzen des Ammoniumcarbaminatfeldes, hat uns veranlasst, das System $\text{CO}_2\text{-NH}_3\text{-H}_2\text{O}$ eingehender zu untersuchen. Es wurden die Gleichgewichte zwischen den beiden Ästen der 1 Atm.-Isobare (Siedekurve) im Temperaturbereich $20^\circ\text{--}50^\circ\text{C}$ neu bestimmt. Der linke Ast der Isobare (KL, vgl. Fig. 1) wird weiter unten kurz als CO_2 -Sättigungskurve, der rechte Ast (DE) als NH_3 -Sättigungskurve bezeichnet, was natürlich nicht bedeuten soll, dass die mit den ent-

¹⁾ *Powell* et *Eyring*, *Advances in Colloid Science*, Interscience Publishers New-York 1942.

²⁾ 3. Mitt. Helv. 26, 242 (1943).

³⁾ Z. El. Ch. 35, 716 (1929).

sprechenden Lösungen im Gleichgewicht stehende Gasphase reines Kohlendioxyd bzw. reines Ammoniak sei. Die NH_3 -Sättigungskurve wurde von *Schütze* und *Piechowicz* (l. c.) bestimmt. Über den Verlauf der CO_2 -Sättigungskurve war bis jetzt nur so viel bekannt, dass sie im Sättigungsfeld des Ammoniumhydrogencarbonates (NH_4HCO_3) liegen muss.

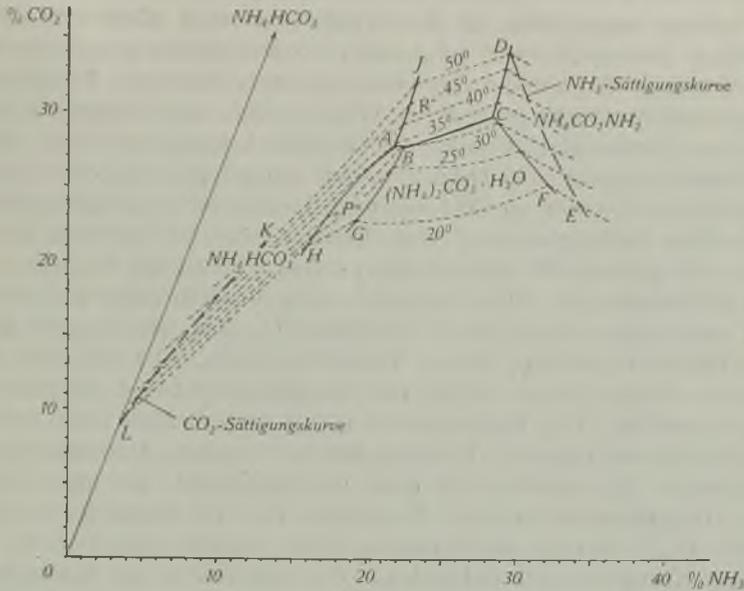


Fig. 1.

Die Löslichkeit von Ammoniumhydrogencarbonat wurde von *H. C. Dibbitts*¹⁾, *P. P. Fedotieff*²⁾, *Nishizawa*³⁾, *E. Terres* und *H. Weiser*⁴⁾, *Toporescu*⁵⁾, *P. P. Fedotieff* und *A. Kolossoff*⁶⁾, *C. Bonnier*⁷⁾, *E. Terres* und *H. Behrens*⁸⁾, *E. Jänecke*⁹⁾ und von *S. I. Wolfkowitzsch*, *A. P. Belopolski* und *B. A. Lebedew*¹⁰⁾ bei Temperaturen zwischen $-3,9^\circ$ und 120° untersucht.

Dibbitts fand in den unter Druck hergestellten und nach Entspannung analysierten Proben immer einen Überschuss an Ammoniak; die Analysenresultate wurden auf die ursprüngliche, unter Druck stehende Lösung umgerechnet. *Terres* und *Weiser* haben die Iso-

¹⁾ J. pr. [2] 10, 417 (1874).

²⁾ Z. physikal. Ch. 49, 162 (1904).

³⁾ J. Soc. Chem. Ind. Japan 23, 25 (1920), zitiert nach Intern. Critical Tables, Bd. IV, 326.

⁴⁾ Z. El. Ch. 27, 177 (1921).

⁷⁾ Ann. chim. [10] 5, 72 (1926).

⁵⁾ C. r. 174, 870 (1922); 175, 268 (1922).

⁸⁾ Z. physikal. Ch. 139, 714 (1928).

⁶⁾ Z. anorg. Ch. 130, 39 (1923).

⁹⁾ Z. El. Ch. 35, 332 (1929).

¹⁰⁾ J. prikl. Chim. 4, 177 (1931); C. 1932, I. 367.

thermen der Löslichkeit von Ammoniumhydrogencarbonat bei verschiedenen Ammoniakkonzentrationen bestimmt und diese Isothermen bis zum Schnittpunkt mit der Geraden $0-\text{NH}_4\text{HCO}_3$ (Fig. 1) extrapoliert. *Jänecke* bestimmte in zugeschmolzenen Röhren die Temperaturen, bei welchen die $\text{NH}_4\text{HCO}_3-\text{H}_2\text{O}$ -Mischungen bekannter Zusammensetzungen homogene Lösungen geben. In allen oben zitierten Arbeiten wurde die Löslichkeit als Zusammensetzung einer Lösung angegeben, in der Ammoniak und Kohlendioxyd in demselben Verhältnis wie in festem Ammoniumhydrogencarbonat enthalten sind. Es wurde also vorausgesetzt, dass sich Ammoniumhydrogencarbonat kongruent im Wasser löst, und dieser Gedanke wurde von *Terres* und *Weiser* mit Nachdruck ausgesprochen. Schon die Untersuchungen von *Dibbits* haben jedoch gezeigt, dass bei 15° der Dampfdruck einer aus Wasser und Ammoniumhydrogencarbonat hergestellten Lösung etwa 1 Atm. beträgt, und bei höheren Temperaturen viel grössere Werte erreicht; dabei enthält die Gasphase fast reines Kohlendioxyd. Dies bedeutet aber, dass in einer nicht unter Druck stehenden Lösung das Verhältnis $\text{CO}_2:\text{NH}_3$ ein anderes als im festen Bodenkörper ist; dieses Verhalten kann, obwohl sich dabei kein neuer Bodenkörper bildet, nur als inkongruente Löslichkeit bezeichnet werden. Die Inkongruenz ist in diesem Fall nicht wie gewöhnlich mit der Lage des Gleichgewichts: Lösung—Bodenkörper I—Bodenkörper II, sondern mit dem Gleichgewicht: Lösung—Bodenkörper—Gasphase verbunden. Es ist klar, dass die Inkongruenz dieser Art nur in Systemen vorkommen kann, welche mindestens zwei flüchtige Komponenten enthalten. Im Gegensatz zur Inkongruenz erster Art kann sie durch Druckvergrößerung behoben werden.

Die Löslichkeit des Ammoniumhydrogencarbonats bei Atmosphärendruck ist bis jetzt nicht untersucht worden. Alle Tabellen enthalten nur die Zusammensetzungen der kongruenten Lösungen, die praktisch geringe Bedeutung haben; sie sind durch die auf der Geraden $0-\text{NH}_4\text{HCO}_3$ (Fig. 1) liegenden Punkte dargestellt. Wie aus dem Diagramm ersichtlich, weicht die Kurve KL, welche die Löslichkeit von Ammoniumhydrogencarbonat unter Atmosphärendruck darstellt, von dieser Geraden bei höheren Temperaturen stark ab. Bei 20° ist die Abweichung noch nicht viel grösser als der Versuchsfehler, daher können die Gleichgewichtsbestimmungen, welche bei 20° ohne Berücksichtigung der inkongruenten Löslichkeit von Hydrogencarbonaten ausgeführt worden sind¹⁾, als annähernd richtig erachtet werden.

Der Schnittpunkt der CO_2 -Sättigungskurve (KL) mit der Geraden $0-\text{NH}_4\text{HCO}_3$ liegt bei ca. 15° . Nach einem von *Jänecke*²⁾ angegebenen Diagramm (welches aber mit keinen Zahlenangaben belegt

¹⁾ z. B. H. Schütze, T. Piechowicz, W. Pustelnik, Helv. 26, 237 (1943).

²⁾ Z. El. Ch. 35, 727 (1929).

worden ist) sollte dieser Schnittpunkt bei ca. 60° liegen. Danach sollte sich Ammoniumhydrogencarbonat bis 60° ohne Überdruck kongruent lösen, was aber nicht nur mit unseren Bestimmungen, sondern auch mit allen früheren Beobachtungen im Widerspruch steht.

Das Gebiet zwischen den CO₂- und NH₃-Sättigungskurven wurde zweimal, und zwar von *Terres* und *Weiser*¹⁾ und von *Jänecke*²⁾ untersucht. Die ältere Literatur über die in diesem System auftretenden Salze ist in der Arbeit von *Terres* und *Weiser* (l. c) und in *Gmelin's* Handbuch³⁾ zusammengestellt. *Terres* und *Weiser* haben in Übereinstimmung mit früheren Angaben von *Divers*⁴⁾ folgende Salze als stabile Bodenkörper gefunden: NH₄HCO₃ (Ammoniumhydrogencarbonat), (NH₄)₂CO₃ · H₂O (Ammoniumcarbonat), NH₄CO₂NH₂ (Ammoniumcarbaminat), und zwei Doppelsalze: (NH₄)₂CO₃ · 2NH₄HCO₃ · H₂O (Ammoniumcarbonat-hydrogencarbonat) und NH₄HCO₃ · NH₄CO₂NH₂ (Ammoniumhydrogencarbonat-carbaminat). Nach *Jänecke* existiert nur ein Doppelsalz (Ammoniumcarbonat-hydrogencarbonat), dem er die Formel (NH₄)₂CO₃ · 2NH₄HCO₃ (wasserfrei) gibt. Das andere Doppelsalz soll nach *Jänecke* nur infolge der falschen Auswertung der Analysenergebnisse gefunden worden sein.

Jänecke untersuchte seine Proben in zugeschmolzenen Glasröhren. Es ist das wahrscheinlich die beste Methode, um die Gleichgewichte bei sehr hohen Dampfdrucken, wie sie in diesem System bei höheren Temperaturen vorkommen, zu untersuchen; sie verunmöglicht aber die ständige mikroskopische Kontrolle des Bodenkörpers. Die Bestimmung der Zusammensetzung der CO₂-NH₃-Verbindungen durch die chemische Analyse ist dadurch schwierig, dass sich alle diese Salze an der Luft leicht zersetzen; sie sind ausserdem inkongruent löslich und ihre gesättigten Lösungen, besonders bei hohen Temperaturen, sind sehr konzentriert. Wenn dazu ein Salz, wie gerade das *Terres'sche* Ammoniumhydrogencarbonat-carbaminat, nur in sehr kleinen Krystallen erhalten wird, so können die Analysenfehler sehr gross werden, sodass dann die Analyse nicht als entscheidender Beweis der Identität von zwei Salzen betrachtet werden darf.

Die in vorliegender Arbeit angewandte Methode gab die Möglichkeit, nicht nur am Ende des Versuches, sondern auch in jedem beliebigen Moment eine Probe des Bodenkörpers zu entnehmen und mikroskopisch zu untersuchen. Im Laufe der Versuche wurde davon sehr oft Gebrauch gemacht, um das allfällige Auftreten eines neuen Bodenkörpers festzustellen. Wenn nach kleiner Änderung der Ver-

¹⁾ Z. El. Ch. 27, 177 (1921).

²⁾ Z. El. Ch. 35, 716 (1929); s. auch Z. El. Ch. 33, 518 (1927); 35, 332 (1929); 36, 645 (1930); 38, 9 (1932).

³⁾ 8. Aufl., Syst.-Nr. 23 (Ammonium), S. 327—357.

⁴⁾ J. pr. [1] 105, 478 (1868).

suchsbedingungen (Ammoniakkonzentration oder Temperatur) eine deutliche Änderung im mikroskopischen Bild des Bodenkörpers erfolgt, so kann mit Sicherheit behauptet werden, dass in dem betreffenden Konzentrations- bzw. Temperaturintervall eine Grenze von zwei Sättigungsfeldern mit verschiedenen Bodenkörpern vorliegt. Alle Grenzen der im Diagramm (Fig. 1) angegebenen Sättigungsfelder wurden nach dieser Methode untersucht und die Richtigkeit der *Terres*'schen Angaben über die Existenz von zwei verschiedenen Doppelsalzen wurde zweifelsfrei bestätigt. Auf die analytische Nachprüfung der Zusammensetzung der Bodenkörper wurde vorläufig verzichtet. Es kann daher nicht entschieden werden, ob die Formeln von *Terres* und *Weiser* richtig sind. Im Folgenden wird das Ammoniumcarbonat-hydrogencarbonat als Salz „P“, Ammoniumhydrogencarbonat-carbaminat als Salz „R“ bezeichnet.

Die neuen Gleichgewichtsbestimmungen wurden von fünf zu fünf Grad ausgeführt, was die Grenzen der Sättigungsfelder viel genauer festzulegen erlaubt, als es nach den Untersuchungen von *Terres* und *Weiser* möglich war. Die Dreisalzpunkte (Umwandlungspunkte) wurden als Schnittpunkte der Zweisalzzlinien festgelegt. Es wurde in Übereinstimmung mit *Terres* und *Weiser* gefunden, dass das „P“-Feld bei 34° (nach *Terres* bei 33°, nach *Jänecke* bei 85°) und das $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ -Feld bei 31° (nach *Terres* bei 33°, nach *Jänecke* bei 43°) vollständig verschwindet. Das „R“-Feld erscheint bei 29° (nach *Terres* bei 33°).

Die Sättigungsfelder der Salze „P“ und „R“ haben zwischen 29° und 34° eine kurze gemeinsame Grenzlinie. Die direkte Überführung des Salzes „P“ in „R“ und umgekehrt, wie sie im Laufe der Versuche mehrere Male ausgeführt worden ist, liefert den besten Beweis dafür, dass zwei verschiedene Bodenkörper und nicht nur etwa zwei verschieden ausgebildete Krystallformen derselben Substanz vorliegen. Die beiden Salze sind mikroskopisch leicht zu unterscheiden: Salz „P“ krystallisiert in grossen sechseckigen Blättchen (Fig. 2), die vollkommen dem Photobild von *Jänecke* entsprechen, Salz „R“ krystallisiert in kleinen, unvollkommen ausgebildeten Krystallen (Fig. 4). Die Flüssigkeiten, die diese Krystalle enthalten, erscheinen milchig weiss, was schon makroskopisch eine einwandfreie Erkennung des Salzes ermöglicht. Weiter ist für diese Krystalle charakteristisch, dass sie eine auffallend kleinere Lösungsgeschwindigkeit aufweisen, als andere in diesem System auftretenden Salze, welche viel grössere Krystalle bilden. Salz „R“ verhält sich in dieser Hinsicht ähnlich wie einige andere fein krystallisierende und nur bei höheren Temperaturen beständige Salze, wie z. B. Kieserit oder Langbeinit.

Ausser den oben besprochenen Salzen wurde noch ein Salz „S“ gefunden, dem aber wahrscheinlich kein stabiles Sättigungsfeld zu-

kommt. Dieses Salz „S“ krystallisiert in kurzen, sehr dünnen Nadeln (Fig. 5); es fällt meistens primär bei der Darstellung des Salzes „R“ aus, um nach einigen Stunden in dieses selbst überzugehen. Seine Zusammensetzung ist unbekannt. Jedenfalls ist es nicht identisch mit $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, welches wohl manchmal auch in ziemlich dünnen Nadeln krystallisiert; es wurde aber mehrere Male die direkte Umwandlung von Ammoniumcarbonat in Salz „S“ beobachtet.



Fig. 2.
Salz „P“.



Fig. 3.
 $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

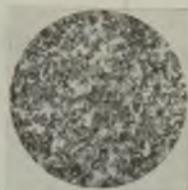


Fig. 4.
Salz „R“.



Fig. 5.
Salz „S“.



Fig. 6.
 $\text{NH}_4\text{CO}_2\text{NH}_2$.

Vergrößerung 12 ×.

Experimenteller Teil.

Für die Gleichgewichtsbestimmungen diente immer, wie in den früheren Versuchsreihen¹⁾, ein Dreihalskolben mit Rührer und Quecksilberschluss. Das Gasableitungsrohr wurde mit einem Quecksilberventil versehen. Dank dieser Einrichtung war die Gasphase im Versuchskolben immer von der Aussenatmosphäre abgesperrt und gleichzeitig war mit der Aussenluft Druckausgleich hergestellt. Bei der Bestimmung der CO_2 - bzw. NH_3 -Sättigungskurve wurde durch den Kolben ein langsamer Strom von Kohlendioxyd oder Ammoniak geleitet und so die Luft vollständig verdrängt. Bei anderen Bestimmungen wurde kein Gas zugeführt; das Gleichgewicht zwischen der flüssigen und gasförmigen Phase stellt sich in diesem Fall von selbst ein, und solange die Bodenkörper im Überschuss vorhanden sind, ist die Zusammensetzung der Lösung vom Volumen der Gasphase unabhängig.

Die Salze wurden in fester Form in die Lösung eingetragen oder im Versuchsgefäss aus Ammoniumhydrogencarbonat und Ammoniak hergestellt. Die Erreichung des erwünschten Gleichgewichtes mit zwei Bodenkörpern war oft mit grossen Schwierigkeiten verbunden: die Umsetzungen, besonders bei niedrigen Temperaturen, verlaufen sehr träge, wobei starke Übersättigungen auftreten. Es erforderte manchmal mehrere Tage, bis die Einstellung des stabilen Gleichgewichtes gelungen war; nachher wurde die Lösung mit beiden Bodenkörpern noch ca. 12 Stunden lang gerührt. Die Probenahme erfolgte

¹⁾ Helv. 26, 237 (1943) und 26, 242 (1943).

nach der früher beschriebenen Art¹⁾. Der Barometerstand betrug während der Versuche im Mittel 720 mm Hg.

Die Versuchsergebnisse sind in den Tabellen I und II zusammengestellt. Tabelle I gibt die Löslichkeit des Ammoniumhydrogencarbonats unter Atmosphärendruck an. Tabelle II enthält die Zusammensetzungen der Zweisalzlösungen und der beiden CO₂- und NH₃-Sättigungskurven. Die CO₂-Sättigungskurve ist mit der Löslichkeitskurve des Ammoniumhydrogencarbonats unter Atmosphärendruck identisch.

Tabelle I.

°C	Zusammensetzung der Lösung			
	%		M/1000 M H ₂ O	
	NH ₄ HCO ₃	NH ₃	NH ₄ HCO ₃	NH ₃
20	17,4	0,26	48,1	3,4
25	19,2	0,57	54,6	7,5
30	21,6	0,96	63,4	13,2
35	24,4	1,55	75,2	22,1
40	28,0	2,27	91,5	34,5
45	32,2	3,29	113,4	53,9
50	36,8	4,48	142,9	80,8

Die in den Tabellen I und II angegebenen Zahlen wurden durch Interpolation aus den Messwerten erhalten. Sie unterscheiden sich aber von den unmittelbar aus den Versuchen gewonnenen Zahlen nur in wenigen Fällen um 0,3—0,4%, meistens ist die Differenz kleiner als 0,1% (auf das Gesamtgewicht der Probe gerechnet). Die Ergebnisse sind in das Diagramm (Fig. 1) in Gewichtsprozenten eingetragen, um den Vergleich mit den Diagrammen von *Terres* und *Weiser* zu erleichtern.

Tabelle II.

Kurve	Bodenkörper	°C	Zusammensetzung der Lösung			
			%		M/1000 M H ₂ O	
			CO ₂	NH ₃	CO ₂	NH ₃
K-L	NH ₄ HCO ₃ (CO ₂ -Sättigungskurve)	20	9,7	4,0	46	49
		25	10,7	4,7	52	59
		30	12,0	5,6	60	72
		35	13,6	6,8	70	90
		40	15,6	8,3	84	115
		45	17,9	10,2	102	150
		50	20,5	12,4	125	196
A-H	NH ₄ HCO ₃ + „P“	20	21,1	16,0	137	269
		25	21,7	16,3	143	278
		30	22,5	16,8	151	293
		33	27,0	20,8	212	422
A-J	NH ₄ HCO ₃ + „R“	35	27,9	21,8	227	459
		40	29,2	22,4	247	490
		45	30,6	22,8	268	518
		50	32,0	23,2	292	548

¹⁾ Helv. 26, 237 (1943) und 26, 242 (1943).

Tabelle II (Fortsetzung).

Kurve	Bodenkörper	°C	Zusammensetzung der Lösung			
			%		M/1000 M H ₂ O	
			CO ₂	NH ₃	CO ₂	NH ₃
B-G	„P“ + (NH ₄) ₂ CO ₃ · H ₂ O	20	22,7	19,1	160	347
		25	26,4	21,7	208	443
A-B	„P“ + „R“	30	27,8	22,3	228	473
B-C	„R“ + (NH ₄) ₂ CO ₃ · H ₂ O	30	27,9	23,2	233	502
C-F	(NH ₄) ₂ CO ₃ · H ₂ O + NH ₄ CO ₂ NH ₂	20	25,3	32,1	243	798
		25	27,5	30,2	266	757
		30	29,4	28,7	287	725
C-D	„R“ + NH ₄ CO ₂ NH ₂	35	30,8	28,7	311	750
		40	31,9	29,0	334	785
		45	33,0	29,3	358	822
		50	34,1	29,5	383	858
D-E	NH ₄ CO ₂ NH ₂ (NH ₃ -Sättigungskurve)	20	23,9	34,3	234	868
		25	25,9	33,2	259	858
		30	27,7	32,2	283	851
		35	29,4	31,4	307	848
		40	31,0	30,7	331	849
		45	32,5	30,1	356	854
50	34,0	29,6	382	863		

In der Tabelle III sind graphisch ermittelte Zusammensetzungen der drei invarianten Dreisalzpunkte angegeben.

Tabelle III.

Punkt	Bodenkörper	°C	Zusammensetzung der Lösung			
			%		M/1000 M H ₂ O	
			CO ₂	NH ₃	CO ₂	NH ₃
A	NH ₄ HCO ₃ + „P“ + „R“	34	27,7	21,7	224	454
B	„P“ + „R“ + (NH ₄) ₂ CO ₃ · H ₂ O	29	27,7	22,4	227	475
C	„R“ + (NH ₄) ₂ CO ₃ · H ₂ O + NH ₄ CO ₂ NH ₂ .	31	29,8	28,4	292	719

Im Laufe der Versuche wurden für alle hier vorkommenden Salze genaue Darstellungsvorschriften ausgearbeitet, die hier kurz zusammengestellt seien; sie stellen interessante praktische Anwendungen des Gleichgewichtsdiagramms dar.

Für alle CO₂—NH₃-Verbindungen ist das heute leicht zugängliche Ammoniumhydrogencarbonat das geeignetste Ausgangsmaterial. Natürlich kann man auch alle Salze aus gasförmigem Kohlendioxyd und Ammoniak darstellen, welches Verfahren aber viel weniger bequem ist. Für alle unten angegebenen Verfahren lassen sich die Salz- und Laugenmengen sowie die Ausbeuten aus den Gleichgewichtszahlen in bekannter Weise genau berechnen. Die Umsetzungen wurden immer in derselben Einrichtung ausgeführt, welche auch zu den Gleichgewichtsbestimmungen diente.

Salz „P“. In gesättigte Ammoniumhydrogencarbonat-Lösung mit überschüssigem festem Salz wird gasförmiges Ammoniak eingeleitet. Am Anfang geht viel Salz in Lösung, bis die Zusammensetzung der Zweisalzzlinie AH (Fig. 1) erreicht wird. Wenn sich die ersten Krystalle des Salzes „P“ gebildet haben, wird in die Umsatzlauge eine grössere Menge festes Ammoniumhydrogencarbonat eingetragen und durch Einleiten von Ammoniak in Salz „P“ umgewandelt. Nach der Abtrennung des Doppelsalzes durch Filtration kann die Mutterlauge für weitere Umsetzungen dienen. Die Umsetzung erfolgt glatt bei Zimmertemperatur; jedenfalls soll die Temperatur nicht höher als 30° sein. Die Beendigung der Reaktion stellt man mikroskopisch fest. Die Kontrolle ist am Ende des Prozesses unentbehrlich, denn zu lange eingeleitetes Ammoniak kann das Doppelsalz teilweise oder vollständig in neutrales Ammoniumcarbonat überführen. Die Mutterlauge, welche mehr Ammoniak enthält, als der Linie AH entspricht, kann ohne Verdünnung mit Wasser für weitere Umsetzungen nicht verwendet werden, denn in einer solchen Lauge wird Ammoniumhydrogencarbonat mit einer Kruste bedeckt, welche die Umsetzung ausserordentlich verzögert. Salz „P“ kann auch aus allen anderen Salzen (mit Ausnahme von Ammoniumhydrogencarbonat) durch Zersetzung mit einer berechneten Menge Wasser hergestellt werden.

Ammoniumcarbonat kann aus Ammoniumhydrogencarbonat direkt nicht hergestellt werden, denn dieses wird in den mit Ammoniumcarbonat im Gleichgewicht stehenden Lösungen momentan überkrustet. Es muss zuerst eine gewisse Menge von Salz „P“ hergestellt werden, welches dann mit Ammoniak in Ammoniumcarbonat umgesetzt wird. Im übrigen ist die zweite Stufe des Verfahrens der ersten gleich.

Man kann auch neutrales Ammoniumcarbonat darstellen, indem man die an Salz „R“ oder Ammoniumcarbaminat gesättigten und eventuell diese Salze in fester Form enthaltenden Lösungen zu einer grösseren Menge kalter (ca. 20°) Mutterlauge mit kleiner Ammoniakkonzentration (ca. 20%) zugibt. Nach einigen Stunden krystallisiert Ammoniumcarbonat in grossen, leicht filtrierbaren und ziemlich beständigen Säulen aus. Nach der Filtration kann man einen Teil der Mutterlauge wieder auf die höhere Temperatur erwärmen, mittels Ammoniumhydrogencarbonat und Ammoniak auf die ursprüngliche Konzentration bringen und den ganzen Prozess wiederholen. Die Mengenverhältnisse müssen so gewählt werden, dass nach der Umsetzung nicht zuviel Salz entsteht, da sonst alles zu einer feuchten Krystallmasse erstarrt.

Salz „R“. Es wird in gesättigte Ammoniumhydrogencarbonat-Lösung mit überschüssigem festem Salz bei 40° Ammoniak eingeleitet. Nach der Erreichung der Grenze des „R“-Feldes (AJ) scheidet sich das Salz „S“ aus, die Flüssigkeit wird trübe. In diesem Moment muss die Einleitung von Ammoniak unterbrochen werden, sonst erstarrt die Flüssigkeit in kurzer Zeit vollständig. Infolge der verzögerten Ausscheidung der „S“-Krystalle entsteht im Kolben in einigen Minuten ein dicker Brei, der das Rühren fast verunmöglicht. Nach einigen Stunden geht aber das Salz „S“ in „R“ über, und die Masse wird wieder leichtflüssig. Jetzt kann man weiter Ammoniumhydrogencarbonat zufügen und Ammoniak einleiten, bis die gewünschte Menge des Salzes „R“ gebildet worden ist. Wenn sich im Umsatzkolben vom Anfang an Salz „R“ befindet, kann die Bildung des Salzes „S“ ausbleiben. Salz „R“ kann auch aus neutralem Ammoniumcarbonat dargestellt werden, indem dieses zu einer bei 40° gesättigten Lösung zugegeben wird. Eine andere Methode beruht auf der Zersetzung des Ammoniumcarbaminats mit Lösungen, welche weniger Ammoniak enthalten, als der Zweisalzzlinie CD entspricht.

Ammoniumcarbaminat. Zuerst wird eine Lösung hergestellt, welche mit Salz „R“ bei ca. 40° im Gleichgewicht steht. Hierauf wird Ammoniak eingeleitet, bis sich das Salz „R“ in Ammoniumcarbaminat umwandelt. In diese Lösung wird Ammoniumhydrogencarbonat eingetragen und mittels Ammoniak in Carbaminat umgesetzt, bis die gewünschte Salzmenge gebildet ist. Die Krystalle des Ammoniumhydrogencarbonates werden in dieser Lösung nicht überkrustet und die Umsetzung verläuft ohne Schwierigkeiten. Bei Zimmertemperatur dagegen bedeckt sich Ammoniumhydrogencarbonat in ammoniakgesättigten Lösungen mit einer Kruste, welche die Reaktion stark verzögert. Die Anwendung von neutralem Ammoniumcarbonat als Zwischenprodukt führt auch

nicht zum Ziel, da sich ein metastabiles Gleichgewicht zwischen diesem Salz und der ammoniakgesättigten Lösung einstellt, welches über mehrere Tage beständig ist. Auch bei 50° wird ein sehr beständiges metastabiles Gleichgewicht zwischen dem Salz „R“ und der ammoniakgesättigten Lösung erhalten. Daher eignet sich zur Durchführung dieser Umsetzung nur das Temperaturintervall 35–40°. Die in der älteren Literatur vielfach angegebenen Methoden zur Darstellung des Ammoniumcarbamates durch Einleiten von Ammoniak und Kohlendioxyd in Alkohol usw., oder durch trockene Vereinigung von Gasen, bieten gegenüber der hier beschriebenen Methode keine Vorteile.

Technisch-chemisches Laboratorium
der Eidgen. Technischen Hochschule, Zürich.

100. Über die säureamidartige Selbstkondensation der 1, 3, 5-Amino-sulfo-benzoesäure.

(3. Mitteilung über Sulfo-carbonsäuren¹⁾)

von Paul Ruggli und Hans Dahn.

(21. IV. 44.)

In einer früheren Arbeit²⁾ wurde die Aufgabe gestellt, wasserlösliche organische Verbindungen von annähernd polymer-homologem Charakter aufzubauen, um namentlich bei den niederen Gliedern einer Reihe den „reinen“ Einfluss der Molekulargrösse zu studieren. Bei den meisten in der Literatur beschriebenen Reihen nimmt nämlich die Löslichkeit mit steigender Molekulargrösse ab, so dass die Änderung der Eigenschaften — z. B. des adsorptiven Verhaltens — auch auf Löslichkeitsunterschiede zurückgeführt werden kann. Um eine gewisse Konstanz der Löslichkeit zu erreichen, soll daher jeder Baustein der Molekel seine eigene Sulfogruppe mitbringen. In diesem Sinne wurde bereits vor längerer Zeit eine Reihe wasserlöslicher Polyazofarbstoffe aus hintereinander gekuppelten J-Säure-Molekeln (2-Amino-5-naphtol-7-sulfosäure) untersucht³⁾.

In den erwähnten neueren Arbeiten⁴⁾ wurde das Problem an möglichst einfachen farblosen Verbindungen präparativ in Angriff genommen, indem zwei bis drei Molekeln Nitro- bzw. Amino-sulfo-benzoesäure(1,3,5) säureamidartig verknüpft wurden. Man kam so zur „dimeren Aminosäure“ (VII) und zur „trimeren Nitrosäure“ (IX)⁵⁾. Solche Körper unterscheiden sich von den Peptiden durch

¹⁾ 1. und 2. Mitteilung, P. Ruggli und F. Grün, Helv. 24, 197 und 9E (1941).

²⁾ Helv. 24, 9E (1941).

³⁾ P. Ruggli und A. Zimmermann, Helv. 14, 127 (1931); P. Ruggli und P. Jensen, Helv. 18, 624 (1935). Wasserlöslich sind auch die Poly-acrylate von H. Staudinger und Mitarbeitern. ⁴⁾ Helv. 24, 9E (1941).

⁵⁾ Die Ausdrücke dimer und trimer sind nicht streng korrekt, seien aber der Kürze halber beibehalten.

den aromatischen Rest und durch die Sulfogruppe; letztere bedeutet allerdings eine erhebliche Erschwerung der Arbeitstechnik.

Nun bringt die Darstellung von Carbonsäure-amiden bei Substanzen mit mehreren funktionellen Gruppen experimentelle Schwierigkeiten mit sich, die bereits für den einfachen Fall der Acylierung von Amino-sulfosäuren¹⁾ bekannt sind und auch in unserer letzten Mitteilung zutage treten. Es war daher die Aufgabe der vorliegenden Untersuchung, für das Problem der säureamidartigen Verknüpfung von Nitro- und Amino-sulfo-benzoesäure weitere präparative und analytische Beiträge zu liefern.

Da eine nachträgliche Sulfonierung wegen der Gefahr einer Spaltung der Amidgruppe nicht in Frage kommt, war die erste Verknüpfung dieser Art durch Einwirkung des zu diesem Zwecke neu dargestellten 1,3,5-Nitro-sulfo-benzoylchlorids (III) auf Amino-sulfo-benzoesäure (IV) durchgeführt worden.

Hierzu war eine besondere Studie über die Darstellung von Carbonsäurechloriden in Gegenwart einer Sulfogruppe vorangegangen. Während nun die Darstellung des m-Sulfo-benzoylchlorids²⁾ mit Thionylchlorid bei entsprechender Vorsicht sicher gelingt, ist die Darstellung des Nitro-sulfo-benzoylchlorids (III) sehr schwierig und von manchen Zufälligkeiten abhängig, so dass wir nach weiteren Methoden gesucht haben, um ohne diese Substanz zum Ziel zu kommen.

Unser neuer Weg verfolgt eine Anregung, die aus einer früheren Beobachtung³⁾ hervorgeht, dass nämlich die leicht zugänglichen Sulfochloride der Sulfo-benzoesäure und vor allem der Nitro-sulfo-benzoesäure (I) durch Pyridin in Komplexe (II) übergeführt werden, die dem Carbonsäure-chlorid-Typus⁴⁾ angehören (I → II).

Wir stellten fest, dass diese Umlagerung durch Pyridin nicht nur bei 70°, sondern sogar bei -10° quantitativ vor sich geht, was durch den anschliessenden Umsatz mit Anilin zu Nitro-sulfo-benzanilid bewiesen wurde. Auch die letztere Umsetzung verläuft schon in der Kälte, besser aber beim Erwärmen.

Zur Darstellung des Nitro-benzoesäure-sulfochlorids (I) bewährte sich nur die Teilhydrolyse des Dichlorids⁵⁾, da m-Nitro-benzoesäure oder Nitro-sulfo-benzoesäure von Chlorsulfonsäure auch bei 130° nicht angegriffen werden.

¹⁾ B. Josephson, *Bioch. Z.* **264**, 441 (1933).

²⁾ P. Ruggli und F. Grün, *Helv.* **24**, 9E (1941); vgl. auch Ch. Gränacher, H. Brünnger und F. Ackermann, *Helv.* **24**, 40E (1941).

³⁾ *Helv.* **24**, 18E (1941).

⁴⁾ Ein Versuch zur Erklärung dieser Übertragung des Säurechloridcharakters in Gegenwart von Tertiärbasen findet sich in der Diss. H. Dahn.

⁵⁾ M. S. Shah und Ch. T. Bhatt, *Soc.* **1933**, 1373.

Um sicher zu sein, dass aus Nitro-benzoesäure-sulfochlorid (I) und Amino-sulfo-benzoesäure (IV) in Pyridin das Carbonamid (V) entsteht, wurde zum Vergleich das isomere Sulfonamid (VI) durch Koppelung beider Komponenten ohne Pyridin dargestellt. Mit wässrigem Alkali liess sich die Sulfonamidverknüpfung nach *Schotten-Baumann* durchführen, und zwar wurde Strontiumhydroxyd verwendet, um den Alkaliüberschuss entfernen und die entstehenden Körper trennen zu können. Arbeitet man dabei auf völligen Verbrauch der Amino-sulfo-benzoesäure (IV) hin (Verschwinden der Diazotierbarkeit), so sind bei diesem *Schotten-Baumann*-Verfahren je nach der Konzentration 2,8 bis 4 Mol Sulfochlorid (I) nötig; in konzentrierter Lösung genügt die kleine Menge. Die Trennung des Koppelungsproduktes (VI) von der aus überschüssigem Chlorid entstandenen Nitro-sulfo-benzoesäure gelang durch Umkrystallisieren der Strontiumsalze aus Wasser-Alkohol.

Das so erhaltene Sulfonamid-Koppelungsprodukt (VI) unterscheidet sich wesentlich vom isomeren Carbonamid (V). Ersteres bildet beim Eindunsten der wässrigen Lösung seines Strontiumsalzes einen Lack oder eine wachsartige Masse, während das Salz des letzteren gut krystallisiert. Auch von den Benzyl-thiuroniumsalzen¹⁾ krystallisiert nur das des Carbonamids (V).

Noch charakteristischer sind die Unterschiede zwischen den Aminen, die aus den entsprechenden Nitrokörpern (V, VI) durch Reduktion mit Eisen(II)-sulfat und Strontiumhydroxyd leicht zugänglich sind. Die Amino-sulfo-benzoyl-amino-sulfo-benzoesäure (VII) ist eine in Wasser recht schwer lösliche, sehr gut krystallisierende Verbindung, während das isomere Sulfonamid (VIII) hygroskopisch und in Wasser äusserst leicht löslich ist (obwohl es nur eine Sulfogruppe enthält!).

Bei den aus den Aminen gewonnenen Diazoverbindungen, die beide oberhalb 100° stabil sind, liegen die Löslichkeitsverhältnisse gerade umgekehrt. Die Diazoverbindung des Sulfonamids ist auch in heissem Wasser nur sehr schwer löslich, während das Carbonamid-isomere sich schon in der Kälte leicht löst.

Koppelung des Säurechlorid-Pyridin-Komplexes (II) mit Amino-sulfo-benzoesäure.

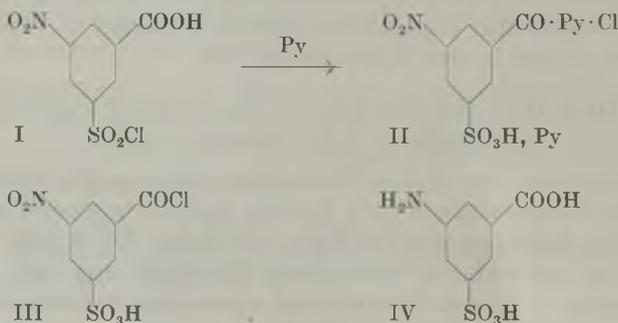
Die Reaktion von 1,3,5-Nitro-benzoesäure-sulfochlorid (I) mit Amino-sulfo-benzoesäure (IV) in Pyridin wurde eingehend untersucht, um die besten Bedingungen für diese schwierige Acylierung zu finden. Man kann sie entweder in homogener Pyridinlösung oder in heterogenem System, d. h. mit Pyridin und wässrigem Strontiumhydroxyd durchführen.

¹⁾ *El. Chambers* und *G. W. Watt*, *J. Org. Chem.* **6**, 377 (1941).

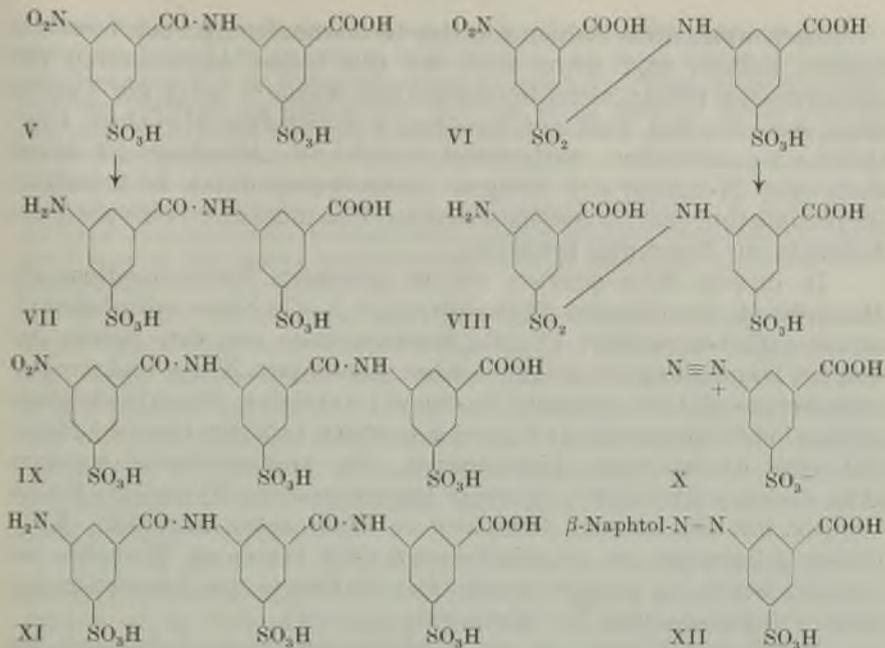
Die Koppelung in homogener Pyridinlösung zur Nitro-sulfo-benzoyl-amino-sulfo-benzoesäure, d. h. zum „dimeren Nitrokörper“ (V), wurde vor allem mit äquivalenten Mengen der Komponenten bei grossem Überschuss an Pyridin durchgeführt. Dabei wurde die Acylierung schrittweise am Verschwinden der Amino-sulfo-benzoesäure verfolgt, indem man von Zeit zu Zeit gleiche Proben der Reaktionsflüssigkeit diazotierte, mit β -Naphthol kuppelte und den roten Azofarbstoff kolorimetrisch bestimmte. Diese Prüfung zeigte, dass für den Umsatz des Chlorids mit Amino-sulfo-benzoesäure — abweichend von dem leicht verlaufenden Umsatz mit Anilin — Erwärmen nötig ist, und zwar im Optimum 3-stündiges Kochen. In diesem Falle liess sich bei äquimolekularen Mengen der Komponenten eine Koppelung von 80 % erzielen. Ein grösserer Überschuss an Säurechlorid verbesserte zwar den Umsatz an Aminkomponente, ohne ihn jedoch auf 100 % zu treiben. Dies hängt mit der schweren Acylierbarkeit der Amino-sulfo-benzoesäure zusammen¹⁾; andererseits dürfte auch der Säurechlorid-Pyridin-Komplex (II) empfindlich sein.

Zur Koppelung im heterogenen System, d. h. mit Pyridin-Strontiumhydroxyd wurde der Pyridinkomplex des Säurechlorids (II) zweckmässig in Dioxan dargestellt und in die wässrige Lösung des Strontiumsalzes der Amino-sulfo-benzoesäure eingetragen. Auch hier wurde keine vollständige Acylierung erreicht, nicht einmal bei Anwendung von 3,5 Mol Säurechlorid. Dass hier die Empfindlichkeit des Komplexes (II) störend wirkt, geht aus der Tatsache hervor, dass die Acylierung der Amino-sulfo-benzoesäure mit Nitro-benzoesäure-sulfochlorid (I) in Alkali zum isomeren Sulfonamid (VI) bei genügendem Überschuss an Säurechlorid, wie oben erwähnt, vollständig verläuft. Dass andererseits die Pyridin-Strontiumhydroxyd-Methode als solche durchaus brauchbar ist, zeigte ein Versuch mit Benzoylchlorid-Pyridin, Anilin und Natronlauge, der unter erheblich ungünstigeren Bedingungen (äquimolekulare Mengen und Umsatz bei Zimmertemperatur) schon 62% Umsatz ergab.

Zur Sicherheit wurde auch die Verseifungsgeschwindigkeit des Koppelungsproduktes, d. h. des „dimeren Nitrokörpers“ (V) unter analogen Bedingungen der heterogenen Reaktion bestimmt. Die Spaltung erfolgt so langsam, dass eine solche Verseifung als Grund für die unvollständige Acylierung nicht in Betracht kommt.



¹⁾ B. Josephson, loc. cit.



Löslichkeit und Trennungsversuche.

Es wurde nun versucht, die Nitro-sulfo-benzoyl-amino-sulfo-benzoessäure (V) von den monomeren Körpern (Nitro- und Amino-sulfo-benzoessäure) über die Strontiumsalze zu trennen. Wir hofften dabei auf Grund früherer mehr qualitativer Löslichkeitsbestimmungen den dimeren Nitrokörper (V) als schwerer löslich abtrennen zu können. Erneute Löslichkeitsbestimmungen haben aber gezeigt, dass die Amino-sulfo-benzoessäure als Strontiumsalz ganz aussergewöhnlich zur Bildung stark übersättigter Lösungen neigt. Nur an kalt bereiteten Lösungen¹⁾, die man zwei Tage mit dem Bodenkörper schüttelt, kann man zuverlässige Werte erhalten. Wir fanden für die mono-, di- und trimere Säure (IV, VII, XI) die folgenden Löslichkeiten.

	100 cm ³ bei 20° gesättigte Lösung enthalten	
	Strontiumsalz	freie Säure
Monomeres (IV) . .	12 g	0,7 g
Dimeres (VII) . .	13 g	0,7 g
Trimeres (XI) . .	14 g	0,7 g

¹⁾ Heiss bereitete Lösungen bleiben nach Erkalten auch in Gegenwart von Impfkristallen längere Zeit übersättigt.

Auch wenn diese Zahlen nur der Grössenordnung nach bewertet werden sollten, und wenn auch bei den freien Aminosäuren der isoelektrische Punkt nicht berücksichtigt wurde¹⁾, zeigt die Tabelle doch, dass das Ziel, Polymer-homologe mit ungefähr gleicher Löslichkeit darzustellen, weitgehend erreicht ist. Allerdings ist damit auch eine Trennung der fertigen Aminosäuren durch fraktionierte Krystallisation praktisch ausgeschlossen. Man muss daher eine passende Vorstufe zur Trennung benutzen.

In diesem Sinn prüften wir in grösseren Versuchsreihen die Möglichkeit, den dimeren Nitrokörper, d. h. die Nitro-sulfo-benzoyl-amino-sulfo-benzoesäure (V) als Strontiumsalz von den Salzen der von der Darstellung her beigemischten monomeren Nitro- und Amino-sulfo-benzoesäure zu trennen. Zu einem positiven Resultat führte schliesslich folgender Weg: in dem genannten ternären Gemisch findet sich eine diazotierbare Komponente, die Amino-sulfo-benzoesäure (IV), die ein sehr stabiles „inneres“ Diazoniumsalz (X) bildet²⁾. Dieses kuppelt mit alkalischem β -Naphthol zu einem roten Farbstoff (XII), dessen Adsorption an Aluminiumoxyd oder besser an Tierkohle bei verschiedenem p_H geprüft wurde. Das Optimum der Adsorption lag beim Umschlagspunkt des Kongorots ($p_H = 4$).

Der Farbstoff lässt sich mit Tierkohle entfernen, wobei auch das überschüssige β -Naphthol eliminiert wird. Nun sind neben Strontium- und Pyridiniumchlorid nur noch die Strontiumsalze der Nitro-sulfo-benzoesäure und der Nitro-sulfo-benzoyl-amino-sulfo-benzoesäure (V) in Lösung. Hier ist der Löslichkeitsunterschied zur Trennung ausreichend, da die dimere Verbindung schwerer löslich ist.

Der dimere Nitrokörper (V) lässt sich entweder mit Eisen(II)-sulfat und Strontiumhydroxyd³⁾ oder noch besser katalytisch mit Wasserstoff und Raney-Nickel zum dimeren Amin, d. h. zur Amino-sulfo-benzoyl-amino-sulfo-benzoesäure (VII) reduzieren, deren Reinheit durch potentiometrische Titration der Aminogruppe mit Natriumnitritlösung bestätigt wurde.

Aus der dimeren Aminosäure (VII) wurde durch erneute Einwirkung von Nitro-benzoesäure-sulfochlorid in Pyridin der trimere Nitrokörper (IX) als Strontiumsalz dargestellt und zur trimeren Aminosäure (XI) hydriert.

Um die prinzipiellen Möglichkeiten⁴⁾ zur „Selbstkoppelung“ solcher Amino-sulfo-carbonsäuren weiter auszubauen, wurden noch weitere Wege geprüft, die im wesentlichen

¹⁾ Die Frage des isoelektrischen Punktes scheint bei Amino-sulfosäuren vom Typus der Sulfanilsäure noch in der Schwebe zu sein. Vgl. *O. Blüh*, Z. physikal. Ch. **106**, 341 (1923); Z. physikal. Ch. [B] **27**, 263, 270 (1934); *W. Carr*, *W. J. Shutt*, *Faraday* **35**, 585 (1939).

²⁾ Die Diazoverbindung wurde bereits von *M. S. Shah* und *Ch. T. Bhatt*, *Soc.* **1933**, 1374 dargestellt, doch fanden wir den Schmelzpunkt nicht bei 137°, sondern bei 170°.

³⁾ *P. Ruggli* und *F. Grün*, *Helv.* **24**, 22E (1941).

⁴⁾ Eine Diskussion weiterer Wege findet sich in der Dissertation *H. Dahn* (Basel 1944).

auf den Ersatz der Nitro- oder Aminogruppe durch andere Stickstoffgruppen hinauslaufen. Ein Versuch, die sehr stabile Diazoverbindung der Amino-sulfo-benzoesäure (X) mit Thionylchlorid in ihr Carbonsäurechlorid zu verwandeln, führte infolge des elektro-negativen Charakters der Diazogruppe nicht zum Erfolg. Auch der Ersatz durch den Rest eines Azofarbstoffs bot wenig Aussicht. Es wurde daher versucht, die Bildung des Carbonsäurechlorids bei einer Acylamino-sulfo-benzoesäure durchzuführen. Nach erfolgter Koppelung mit Amino-sulfo-benzoesäure wäre dann die nachträgliche Verseifung der Acylamino-gruppe erforderlich. In der Tat wurde festgestellt, dass z. B. die Hydrolyse der Acetaminogruppe in der Acetamino-sulfo-benzoesäure durch Strontiumhydroxyd auf dem Wasserbad über fünfmal rascher verläuft als die der Säureamidgruppe in der Amino-sulfo-benzoylamino-sulfo-benzoesäure (VII).

Über die Methoden zur Unterscheidung und Identifizierung dieser wasserlöslichen Polymer-homologen sei noch folgendes gesagt. Eine Schwierigkeit liegt darin, dass sich die einzelnen Glieder in der Analyse prozentual wenig unterscheiden. Infolge der starken und unübersichtlichen elektrolytischen Dissoziation in dem einzigen Lösungsmittel Wasser kommt eine Ergänzung durch osmotische Molekulargewichtsbestimmungen nicht in Frage. Wir suchten daher nach geeigneten Derivaten.

Für die Reihe der Nitrokörper bieten sich solche in Gestalt der Benzyl-thiuroniumsalze¹⁾. Durch Einwirkung von Benzyl-thiuroniumchlorid $[C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot S \cdot C(NH_2)_2]^+Cl^-$ liess sich das Di-benzyl-thiuroniumsalz der Nitro-sulfo-benzoesäure, das Tri-salz der Nitro-sulfo-benzoyl-amino-sulfo-benzoesäure (V) und das Tetra-salz des trimeren Nitrokörpers (IX) in krystallisierter Form darstellen. Bei den Amino-sulfo-carbonsäuren waren die analogen Salze nur in ölicher Form zu erhalten. Hingegen sind die Diazoverbindungen zur Unterscheidung unserer Aminosäuren brauchbar. Ihr erstes Glied, die 1,3,5-Diazo-sulfo-benzoesäure (X) hat einen charakteristischen Schmelzpunkt (170°), während sich die Diazoverbindungen des dimeren und trimeren Amins (VII und XI) zersetzen, ohne zu schmelzen. Der Stickstoffgehalt dieser leicht darstellbaren Diazokörper bildet ein scharfes Kriterium zur Unterscheidung.

Die beste und sicherste Kennzeichnung beruht jedoch auf der Titration der Aminogruppe mit Natriumnitritlösung, namentlich wenn zur Charakterisierung des Umschlagpunktes das potentiometrische Verfahren²⁾ verwendet wird. Je kleiner in einer gewogenen Menge der Amingehalt gefunden wird, desto höher ist die Molekulargrösse. So konnte bei nicht ganz einheitlichen Präparaten von Amino-sulfo-benzoyl-amino-sulfo-benzoesäure (VII) der Gehalt an monomerer Amino-sulfo-benzoesäure (IV) ermittelt werden³⁾.

Der Gehalt an Aminogruppe kann auch nach Diazotieren und Kuppeln mit β -Naphthol kolorimetrisch durch Vergleich mit einer

¹⁾ E. Chambers und G. W. Watt, J. Org. Chem. 6, 377 (1941).

²⁾ E. Müller, Elektrometrische Massanalyse, S. 191 (1926).

³⁾ Wir danken Herrn Prof. H. Erlenmeyer für die freundliche Überlassung seiner Apparatur für potentiometrische Messungen.

bekanntem Farbstofflösung bestimmt werden, wobei sich aus Einwage und Farbstärke das Molekulargewicht ergibt. Dies wird dadurch ermöglicht, dass die Azofarbstoffe der bisher untersuchten Polymerhomologen für das Auge qualitativ den gleichen Farbton besitzen. Der Vergleich mit der oben erwähnten potentiometrischen Titration ergab gute Übereinstimmung, doch ist letztere sicherer und genauer.

Die Untersuchung der drei zu vergleichenden Amino-sulfo-säuren (IV, VII, XI) in adsorptiver Hinsicht wurde bisher nur in orientierenden Vorversuchen durchgeführt. Die Chromatographie an Aluminiumoxyd konnte mangels Sichtbarkeit nur an den Azofarbstoffen (XII und Analoge) versucht werden. Die freien Farbsäuren wurden sehr stark, ihre Natriumsalze sehr schwach adsorbiert; auf den verwendeten kurzen Säulen wurde keine deutliche Trennung beobachtet. Gegen Baumwolle waren die Aminosäuren und ihre Farbstoffe in schwach sodaalkalischer Lösung (ohne besonderen Salzzusatz) nicht substantiv. Die Adsorptionen waren schwach und die Zahlen schlecht reproduzierbar; durch kaltes Wasser wurde alles wieder entfernt. Die Versuche zeigten jedenfalls, dass keine auffälligen Unterschiede existieren, wie man sie bei so verschiedener Molekulargröße zu erwarten pflegt; wahrscheinlich beruht dies auf der sehr ähnlichen Löslichkeit. Dass sich bei exakterer Methodik (z. B. mit einer langen chromatographischen Säule) trotzdem feinere Unterschiede ergeben werden, soll nicht bezweifelt werden. Selbstverständlich darf man nicht verallgemeinern; die Löslichkeit ist zwar ein wichtiger Faktor, doch ist die Konstitution (Art der Gruppen, Zahl und Lage der Doppelbindungen, Länge konjugierter Systeme) viel wesentlicher. Auch der Einfluss des Molekulargewichts darf nicht für alle Fälle von der Hand gewiesen werden (vgl. Mono- und Disazofarbstoffe). Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit war nur, einer Verallgemeinerung oder Überschätzung des Einflusses der Molekulargröße an sich entgegenzutreten.

Experimenteller Teil.

1, 3, 5-Nitro-sulfo-benzoesäure.

Zur Darstellung dieser Substanz wurde die von *P. Ruggli* und *F. Grün*¹⁾ benutzte Vorschrift für grössere Ansätze modifiziert²⁾.

Für das neutrale Strontiumsalz³⁾ ist die leichte Bildung übersättigter Lösungen charakteristisch. Die Löslichkeit bei 20° ist etwa 1 : 4. Zu Trennungszwecken wurde auch die Fällbarkeit der Lösungen durch Alkohol bestimmt. Eine Lösung von 1 g Salz in 2,5 cm³ Wasser wird durch 2,5 cm³ Alkohol beträchtlich gefällt. Lösungen von 1 g in 5, 7, 10 cm³ Wasser erfordern hierzu 15, 40, 100 cm³ Alkohol.

Das saure Strontiumsalz (Dihydrat) krystallisiert aus salzsauren Lösungen auch bei Anwesenheit überschüssiger Strontiumionen.

(C ₇ H ₄ O ₇ NS) ₂ Str, 2 H ₂ O	Ber. Sr 14,23	H ₂ O 5,23%
	Gef. „ 14,21; 14,01	„ 4,80%

¹⁾ Helv. 24, 14E (1941).

²⁾ Diss. *H. Dahn*, Basel 1944.

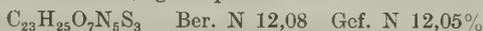
³⁾ Helv. 24, 15E (1941).

Di-pyridinsalz. Aus einer warmen Lösung von 1,25 g Säure in 2 cm³ Pyridin scheiden sich beim Erkalten gelbliche Krystalle ab, die aus 5 cm³ Alkohol unter Zusatz eines Tropfens Pyridin umkrystallisiert werden. Beim Trocknen über CaCl₂ in Gegenwart von Pyridin erhält man 0,85 g farblose Krystalle, die analysiert wurden.



Die Substanz gibt bei etwa 160° Pyridin ab (Gasentwicklung). Der Rückstand schmilzt bei 202—203° und ist offenbar das saure Pyridinsalz, da die freie Säure bei 152° schmilzt.

Di-(benzyl-thiuronium)-salz. 1 g Nitro-sulfo-benzoessäure wird in 5 cm³ Wasser gelöst, mit 2-n. Sodalösung gegen Methylorange neutralisiert und unter Eiskühlung zu einer Lösung von 1,6 g Benzyl-thiuroniumchlorid (S-Benzyl- ψ -thioharnstoffhydrochlorid)¹⁾ in 8 cm³ Wasser gegeben. Sofort fällt ein weisses Öl aus, das beim Reiben krystallin wird. Die farblosen Krystalle werden aus 50proz. Alkohol umgelöst und im Vakuum getrocknet. Ausbeute 0,7 g, Smp. 173—174°.



Zur Darstellung des 1, 3, 5-Nitro-benzoessäure-sulfochlorids wurde die Vorschrift von *Shah* und *Bhatt*²⁾ für grössere Ansätze modifiziert. Vgl. Diss. *H. Dahn*, Basel 1944.

Prüfung auf Anwesenheit von Dichlorid. Eine kleine Probe Sulfochlorid wird mit dem gleichen Volumen Anilin gut verrührt und einige Sekunden auf kleiner Flamme bis zur Homogenität erhitzt. Nach Erkalten gibt man unter Rühren halbkonzentrierte Salzsäure im Überschuss zu der braunen Schmelze. Nach Abgiessen der Lösung wird die verbleibende Substanz mit 2-n. Natronlauge von Zimmertemperatur behandelt. Falls hierbei ungelöste Flocken zurückbleiben (Dianilid), war noch Dichlorid anwesend. Seine genaue Menge kann durch Extraktion mit Äther³⁾ bestimmt werden.

Die Darstellung des Sulfochlorids wurde auch durch Behandlung der Nitro-sulfo-benzoessäure mit Chlorsulfonsäure und Hydrolyse erreicht, doch bot dieses Verfahren keine Vorteile.

1, 3, 5-Amino-sulfo-benzoessäure (IV).

Die bisher mit Ammoniumsulfid durchgeführte Reduktion⁴⁾ der Nitro-Verbindung lässt sich sehr glatt auf katalytischem Wege ausführen. 10 g Nitro-sulfo-benzoessäure wurden in 50 cm³ Wasser gelöst und nach Neutralisation mit 2-n. Sodalösung mit *Raney-Nickel* in einer Wasserstoffatmosphäre (50 Atm.) bei 80° geschüttelt⁵⁾. Nach zwei bis drei Stunden war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen, worauf nach Ansäuern, Einengen und Erkalten die Aminosäure reichlich auskrystallisierte.

Ihre Löslichkeit wurde durch 14stündiges Schütteln⁶⁾ von 0,2 g mit 10 cm³ Wasser bei 20° und Eindampfen einer gewogenen Menge des Filtrats als 1 : 140 bestimmt. Die grosse Neigung zur Übersättigung verbietet Löslichkeitsbestimmungen mit vorher erwärmten Lösungen.

Neutrales Strontiumsalz. Bei diesem früher als „äusserst leicht löslich“ erwähnten⁷⁾ und daher nicht untersuchten Salz ergab die Löslichkeitsbestimmung bei 20° 1 g in 8,3 cm³ Lösung.

Zu Trennungszwecken wurde die Fällbarkeit durch Alkohol bestimmt. Aus 20proz. wässriger Lösung werden bei 20° durch das dreifache Volum Alkohol 35% ausgefällt.

¹⁾ *E. Chambers* und *G. W. Watt*, *J. Org. Chem.* **6**, 377 (1941); vgl. dort die ältere Literatur.

²⁾ *Soc.* **1933**, 1373. ³⁾ Diss. *F. Grün*, Basel 1941, S. 71.

⁴⁾ *M. S. Shah* und *Ch. T. Bhatt*, *Soc.* **1933**, 1373.

⁵⁾ Die Hydrierung kann auch ohne Druck ausgeführt werden.

⁶⁾ Zur Löslichkeitsbestimmung vgl. die Angaben von *A. A. Noyes*, *Z. physikal. Ch.* **9**, 609 (1892); *Th. Paul*, *Z. physikal. Ch.* **14**, 110 (1894).

⁷⁾ *P. Ruggli* und *F. Grün*, *Helv.* **24**, 18E (1941).

Aus 30proz. Lösung fallen durch ein gleiches Volum Alkohol bei 0° 60% aus. Nach Umlösen aus wässrigem Alkohol wurde die Substanz vier Wochen bis zur Gewichtskonstanz an der Luft stehen gelassen. Die farblosen, sehr feinen Krystalle sind das Dihydrat.

$C_7H_5O_5NSSr, 2 H_2O$ Ber. Sr 25,86 H₂O 10,63%
Gef. „ 25,55 „ 11,34%

Mono-pyridinsalz. 1,1 g Amino-sulfo-benzoesäure werden mit 2 cm³ Pyridin verrührt, worauf die Masse allmählich erstarrt. Sie wird aus 8 cm³ Alkohol unter Zusatz eines Tropfens Pyridin umkrystallisiert und die farblosen Krystalle in pyridinhaltiger Atmosphäre über Calciumchlorid getrocknet.

$C_7H_7O_5NS, C_5H_5N$ Ber. N 9,46 Gef. N 9,06%

Beim Erwärmen beginnt bei 176—178° eine starke Sinterung unter Pyridinabgabe.

Das Benzyl-thiuroniumsalz ist ölig, was mit dem Verhalten vieler anderer Aminosulfosäuren übereinstimmt.

Fluoreszenz. Unter der Analysenquarzlampe zeigt die 1,3,5-Amino-sulfo-benzoesäure sowie ihr Strontiumsalz eine bläuliche, das Pyridinsalz eine gelbe Fluoreszenz. Die andern in dieser Arbeit beschriebenen Körper zeigen in reinem Zustand keine Fluoreszenz.

1,3,5-Diazo-sulfo-benzoesäure (X).

Die von *Shah* und *Bhatt*¹⁾ durch Einleiten von nitrosen Gasen ausgeführte Diazotierung kann einfacher durch Schütteln der wässrigen Suspension von Amino-sulfo-benzoesäure mit dem Doppelten der berechneten Menge Amylnitrit bewerkstelligt werden. Die Diazoverbindung wurde aber auch nach dem gewöhnlichen Verfahren erhalten. Der mit Alkohol und Äther gewaschene Krystallbrei kann auf dem Wasserbad getrocknet werden; Ausbeute 82%. Die farblosen Krystalle zersetzen sich bei etwa 170° unter Gasentwicklung und teilweisem Schmelzen.

Azofarbstoff (XII) aus Diazo-sulfo-benzoesäure und β -Naphtol; adsorptives Verhalten.

Die saure Suspension der Diazoverbindung aus 1 g Amino-sulfo-benzoesäure wird mit Pyridin bis zum Verschwinden der Kongo-acidität abgestumpft. Dann gibt man 1 g β -Naphtol, in 5 cm³ Pyridin gelöst, hinzu und schüttelt die rote Lösung zwei Stunden. Durch Ansäuern und Einengen kann der Farbstoff als rotes Pulver isoliert werden.

Da der Farbstoff zwecks Eliminierung der Amino-sulfo-benzoesäure aus Gemischen dargestellt worden war, wurde sein adsorptives Verhalten untersucht. Eine Säule von Aluminiumoxyd (aktiviert nach *Ruggli* und *Jensen*²⁾) adsorbiert nur die freie hellrote Farbsäure in scharfer Zone, während das dunkelrote Natriumsalz hindurchgeht. Letzteres wird adsorbiert, wenn die Säule mit verdünnter Salzsäure vorbehandelt war. Tierkohle adsorbiert besser als Aluminiumoxyd, aber ebenfalls nur die Farbsäure, welche in alkalischer Lösung wieder eluiert wird. Zur vollständigen Adsorption einer Aufschlammung von 0,25 g Farbstoff in 20 cm³ Wasser waren 2 g Tierkohle erforderlich; die Adsorption erfolgte durch zweistündiges Schütteln. Bei Anwesenheit anderer Verbindungen (Nitro-sulfo-benzoesäure) ist die Adsorption weniger vollständig.

Einfluss des p_H auf die Adsorption. 10 cm³ 2proz. Farbstofflösung wurden bei verschiedenem p_H mit einer ungenügenden Menge Tierkohle drei Stunden geschüttelt und der Farbstoff im Filtrat kolorimetrisch bestimmt. Die beste Adsorption wurde bei p_H ca. 4, d. h. beim Umschlagspunkt des Kongorots gefunden.

Zum Vergleich wurde Nitro-sulfo-benzoesäure (20 mg in 1 cm³ Wasser) mit einer Spatelspitze Tierkohle geschüttelt und der nicht adsorbierte Teil im Filtrat durch schätzungsweise Titration mit Titantrichlorid bestimmt. Es waren trotz grossem Überschuss an Tierkohle nur 25% adsorbiert, so dass eine präparative Trennung von Nitro- und Amino-sulfo-benzoesäure (letztere als Farbstoff adsorbiert) möglich ist.

¹⁾ Soc. 1933, 1374.

²⁾ Helv. 18, 624 (1935).

1-Nitro-3-carboxy-benzol-5-sulfonyl-1', 3', 5'-amino-sulfo-benzoesäure (VI).

Die Verknüpfung der beiden Molekeln durch eine Sulfonamidgruppe lässt sich nach *Schotten-Baumann* ausführen, wobei man zweckmässig Strontiumhydroxyd verwendet. 4,5 g Amino-sulfo-benzoesäure werden in 30 cm³ Wasser von 70–80° suspendiert und unter Rühren mit gepulvertem Strontiumhydroxyd bis zur Lösung versetzt. Unter weiterem Erwärmen im Wasserbad auf die genannte Temperatur gibt man abwechselnd weiteres Strontiumhydroxyd und festes¹⁾ 1,3,5-Nitro-benzoesäure-sulfochlorid (I) in ungefähr gleichen Raumteilen hinzu, so dass die Flüssigkeit schwach alkalisch bleibt. Die Lösung färbt sich gelb und trübt sich durch Bildung von etwas Strontiumcarbonat. Von Zeit zu Zeit wird ein Tropfen durch Diazotierung und Kuppelung mit β -Naphthol auf vorhandene Aminosäure geprüft. Nach Zugabe von 15 g Sulfochlorid und 30 g Strontiumhydroxyd ist die Amino-sulfo-benzoesäure vollständig als Sulfamid (VI) gekoppelt und die Diazotierungsprobe negativ.

Die berechnete Menge wären 5,4 g Sulfochlorid, also wurden praktisch 2,75 Mol statt 1 Mol verbraucht. Der Verbrauch an Sulfochlorid hängt übrigens von der Konzentration ab; bei Gegenwart von mehr Wasser braucht man mehr Sulfochlorid. Die obigen Angaben stellen ein Optimum dar; bei noch grösserer Konzentration wird das System inhomogen.

Die Lösung enthält jetzt neben 13,5 g Strontiumsalz der gekoppelten Säure (VI) infolge Hydrolyse des Sulfochlorid-Überschusses noch etwa 15 g Strontiumsalz der Nitro-sulfo-benzoesäure, die entfernt werden müssen. Nachdem zunächst das überschüssige Strontiumhydroxyd durch Einleiten von Kohlendioxyd usw. als Carbonat entfernt und mit heissem Wasser ausgewaschen ist, dampft man das Filtrat auf 50 cm³ ein, fällt mit 50 cm³ Alkohol und bringt den Niederschlag durch Aufkochen wieder in Lösung. Nach Stehen über Nacht bei 0° wird das fein krystalline Strontiumsalz der gekoppelten Säure (VI) abgesaugt.

Zur Reinigung wird es wieder in 50 cm³ heissem Wasser gelöst und nach Behandlung mit Tierkohle wie oben mit 50 cm³ Alkohol versetzt. (Ein Kontrollversuch hatte gezeigt, dass das Strontiumsalz der Nitro-sulfo-benzoesäure unter diesen Bedingungen in Lösung bleibt.) Das erhaltene Strontiumsalz von (VI) unterscheidet sich übrigens vom Salz des isomeren Carbonamids (V) dadurch, dass es aus rein wässriger Lösung nicht krystallisiert, sondern als Lack erhalten wird.

Der mit Alkohol gefällte Niederschlag wird auf Ton im Exsikkator getrocknet und bildet ein gelbliches Krystallpulver, Ausbeute 9,3 g oder 69% der Theorie. Die Substanz enthält zunächst 8 Mol, nach Trocknen auf dem Wasserbad 3 Mol Krystallwasser; das letztere Präparat ist etwas hygroskopisch. Die Substanz verkohlt erst bei hoher Temperatur.

$C_{28}H_{14}O_{22}N_4S_4Sr_3, 8 H_2O$	Ber. Sr 20,28	H ₂ O 11,14%
	Gef. „ 20,31; 20,45	„ 12,04%

Auf dem Wasserbad getrocknetes Präparat:

$C_{28}H_{14}O_{22}N_4S_4Sr_3, 3 H_2O$	Ber. Sr 21,94	H ₂ O 4,87%
	Gef. „ 21,84; 21,94	„ 4,72%

Wasserfreies Präparat:

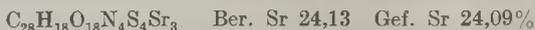
$C_{28}H_{14}O_{22}N_4S_4Sr_3$	Ber. Sr 22,87	Gef. Sr 22,77%
--------------------------------	---------------	----------------

Die freie Säure (VI) kann durch genaue Zerlegung des Strontiumsalzes mit Schwefelsäure erhalten werden, krystallisiert aber nicht. Auch das Benzyl-thiuroniumsalz ist ölig.

¹⁾ Ein vorheriges Lösen des Sulfochlorids in Dioxan erwies sich als unnötig.

1-Amino-3-carboxy-benzol-5-sulfonyl-1', 3', 5'-amino-sulfo-
benzoesäure (VIII).

Die Reduktion der Nitrosäure (VI) wurde ähnlich wie bei der isomeren Carbonamid-Verbindung¹⁾ mit Eisen(II)-sulfat und Strontiumhydroxyd durchgeführt²⁾. Das Strontiumsalz wurde beim Erkalten der eingedampften Lösung als wachsartige Masse erhalten, die auf Ton in ein Pulver ohne deutliche Krystallform übergang. Die Analyse des lufttrockenen Salzes¹⁾ stimmte auf das Hexahydrat, durch Erhitzen wurde das wasserfreie Salz erhalten.



Durch Behandlung des Strontiumsalzes mit der berechneten Menge Schwefelsäure wurde auch die freie 1-Amino-3-carboxy-benzol-5-sulfonyl-1', 3', 5'-amino-sulfo-benzoesäure als nicht deutlich krystalline, ziemlich hygroskopische und in Wasser äusserst leicht lösliche Substanz erhalten, die (abweichend vom Carbonamid-Isomeren (VII)) bei 120 bis 130⁰ sintert, dann wieder fest wird und erst oberhalb 300⁰ verkohlt.

Die Diazotierung dieser Säure³⁾ ergibt einen fein krystallinen Niederschlag von 1-Diazo-3-carboxy-benzol-5-sulfonyl-1', 3', 5'-amino-sulfo-benzoesäure, der auch in heissem Wasser — abweichend von der Diazoverbindung des Carbonamid-Isomeren — sehr schwer löslich und daher leicht rein zu erhalten ist. Sie kuppelt leicht mit alkalischem β -Naphтол zu einem roten Farbstoff.



Umlagerung des Sulfochlorids (I) durch Pyridin
(Übergang von I in II).

In Ergänzung der früheren Versuche⁴⁾ wurde die Reaktion auch bei tiefer Temperatur ausgeführt. 0,5 g Sulfochlorid (I) wurden unter Kühlung mit Eis-Kochsalz in 1 cm³ absolutes Pyridin bei -10⁰ eingetragen und mit 1 cm³ Pyridin nachgespült. Nach halbstündigem Stehen war das Addukt (II) ausgefallen. Man versetzte nun mit einer Lösung von 0,5 g Anilin in 3 cm³ Äther. Die Aufarbeitung⁵⁾ ergab ausschliesslich Nitro-sulfo-benzanilid (als Anilinsalz), ein Zeichen, dass die Umlagerung des Chlorids auch bei tiefer Temperatur vor sich geht.

A. Einhorn und F. Hollandt⁶⁾ haben eine Darstellung von Säurechloriden mit Hilfe von Phosgen in Pyridin beschrieben. Auch wir konnten eine derartige Übertragung der Säurechloridgruppe auf die Nitro-sulfo-benzoesäure feststellen. 2 g dieser Säure wurden in 10 cm³ heissem Pyridin gelöst und nach Erkalten mit 2,5 cm³ 25proz. Phosgen-Toluol-Lösung versetzt. Nach Beendigung der heftigen Reaktion wurden 0,5 cm³ Anilin zugegeben und eine Stunde gekocht. Nach Erkalten goss man in 100 cm³ Wasser, machte mit Salzsäure kongosauer und ätherte aus. Aus der wässrigen Lösung wurde das Nitro-sulfo-benzanilid (als Anilinsalz der Sulfogruppe) vom Smp. 254⁰ gewonnen⁷⁾. So war auch hier die Bildung des Komplexes (II) bewiesen. Die Ätherlösung enthielt weder Diphenylharnstoff noch Nitro-sulfo-benzoesäure-dianilid, ein Zeichen, dass weder die Sulfogruppe noch das Phosgen an der Anilidbildung beteiligt waren.

1, 3, 5-Nitro-sulfo-benzoyl-1', 3', 5'-amino-sulfo-benzoesäure (V).

10 g Nitro-benzoesäure-sulfochlorid (I) werden in 10 cm³ frisch destilliertes Pyridin eingetragen. Unter starker Selbsterwärmung tritt Lösung ein, beim Erkalten erstarrt die Masse zu braunen Krystallen. Zu diesen gibt man eine Lösung bzw. Suspension von

¹⁾ P. Ruggli und F. Grün, Helv. 24, 22E (1941).

²⁾ Genauere Angaben in der Diss. H. Dahn, Basel 1944.

³⁾ Genauere Angaben in der Diss. H. Dahn, Basel 1944.

⁴⁾ P. Ruggli und F. Grün, Helv. 24, 18E (1941).

⁵⁾ Diss. F. Grün, Basel 1941, S. 71.

⁶⁾ A. 301, 112 (1898).

⁷⁾ P. Ruggli und F. Grün, Helv. 24, 17E (1941).

8,2 g Amino-sulfo-benzoesäure (berechnete Menge) in 10 cm³ Pyridin von Zimmertemperatur. Die Mischung wird drei Stunden unter Rückfluss zu gelindem Sieden erwärmt; bei dieser Temperatur (etwa 110°) ist sie eine homogene braune Lösung, während sich unter 80° Pyridinsalze ausscheiden. Nach Erkalten gibt man zu der erstarrten Masse 22 g festes Strontiumhydroxyd (+ 8 H₂O) (geringer Überschuss) sowie 50 cm³ Wasser und löst alles durch Erwärmen. Die Lösung wird in einen Destillierkolben gebracht und das Pyridin im Wasserbad von 70° im Vakuum abdestilliert. Wenn 30—40 cm³ Pyridin-Wasser übergegangen sind, macht sich starke Neigung zum Schäumen bemerkbar, so dass man die Destillation¹⁾ unterbricht, da die geringen Reste Pyridin nicht stören.

In diesem Stadium lassen sich 20% der Aminosäure als nicht umgesetzt nachweisen. Die Lösung, welche durch etwas Strontiumcarbonat getrübt ist, wird durch Einleiten von Kohlendioxyd, Aufkochen, Absaugen und Auswaschen mit heissem Wasser von Strontiumhydroxyd befreit.

Die im Filtrat noch anwesenden 1,5—2 g Amino-sulfo-benzoesäure (Strontiumsalz) müssen jetzt durch Überführung in den Azofarbstoff und dessen Adsorption entfernt werden. Dazu versetzt man die erkaltete Lösung (Volum 100 cm³) mit 10 cm³ konz. Salzsäure und 5 cm³ Amylnitrit (etwa 4 Mol) und lässt unter gelegentlichem Schütteln drei Stunden stehen. Darauf entfernt man überschüssiges Amylnitrit und Amylalkohol durch zweimaliges Ausschütteln mit je 30 cm³ Äther. In der wässrigen Diazolösung wird die Säure mit 15 cm³ Pyridin neutralisiert und durch Zugabe von 2 g β -Naphтол in 5 cm³ Pyridin die Kupplung vollzogen. Nach dreistündigem Stehen wird die tiefrote Lösung mit konz. Salzsäure (etwa 20 cm³) auf Kongoumschlag (p_H etwa 4) gestellt und mit 10 g entgaster Tierkohle verrührt oder geschüttelt. Nach sechs Stunden wird filtriert; das hellrote Filtrat (150 cm³) enthält noch etwas Azofarbstoff, der zunächst nicht weiter beachtet wird. Da die grossen Mengen von Pyridinhydrochlorid die Krystallisation behindern, wird nach Zugabe von 20 g Strontiumhydroxyd wenigstens ein Teil des Pyridins abdestilliert. Nachdem etwa 40 cm³ wässriges Pyridin übergegangen sind, unterbricht man die Destillation.

Die Lösung enthält nun neben sehr leicht löslichem Strontiumchlorid und Pyridinhydrochlorid den dimeren und etwas monomeren Nitrokörper als Strontiumsalze, die durch Krystallisation getrennt werden müssen. Dazu engt man den Destillationsrückstand auf 60 cm³ ein. Beim Erkalten krystallisieren dann etwa 20 g eines noch viel Strontiumchlorid enthaltenden Produktes, das sich durch Umlösen aus 80 cm³ Methanol-Wasser (1 : 1) reinigen lässt. Man erhält so 6 g durch etwas Azofarbstoff rot gefärbten dimeren Nitrokörper (V) als Strontiumsalz, frei von Nitro-sulfo-benzoesäure; Ausbeute etwa 25%. Der noch anhaftende Azofarbstoff kann erst bei der nächsten Stufe (Reduktion mit Eisen-(II)-hydroxyd) durch Adsorption restlos entfernt werden.

Die Variablen dieser Darstellungsmethode sind durch mehrere analytische Versuchsserien als zweckmässig festgelegt worden. Eine zweite Methode, welche statt der Adsorption eine langwierige fraktionierte Krystallisation benutzt, ist in der Diss. H. Dahn beschrieben.

Da die Analysenzahlen der früher²⁾ auf anderm Wege dargestellten und analysierten Substanz kein genügendes Kriterium für eine einheitlich „dimere“ Molekulargrösse bedeuten, wurde die Einheitlichkeit am sichersten durch Reduktion zum „dimeren Amin“ (VII) und dessen potentiometrische Titration mit Nitritlösung bestimmt.

Die Beständigkeit der Carbonamidbrücke gegen Hydrolyse ist verhältnismässig gut. Nach einstündigem Kochen mit der fünffachen Menge Strontiumhydroxyd in 5proz. Lösung waren 20%, nach dreistündigem Kochen mit Pyridinhydrochlorid in Pyridin etwa 6% gespalten.

Das auf dem üblichen Wege dargestellte Tri-benzyl-thiuroniumsalz schmilzt nach Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol bei 180°.



¹⁾ Diese Destillation in Gegenwart von Alkali stellt eine *Schotten-Baumann-Reaktion* dar, welche die Acylierung von 75 auf 80% verbessert.

²⁾ P. Ruggli und F. Grün, *Helv.* **24**, 22E (1941).

1, 3, 5-Amino-sulfo-benzoyl-1', 3', 5'-amino-sulfo-benzoesäure (VII).

Die Darstellung des Strontiumsalzes dieser Verbindung aus dem Salz des dimeren Nitrokörpers (V) wurde auf dem früher beschriebenen Wege¹⁾ mit Eisen(II)-sulfat und Strontiumhydroxyd vorgenommen. Etwa vorhandener Azofarbstoff wird dabei adsorptiv entfernt, so dass diese Methode die beste bleibt.

Befriedigend verlief aber auch die katalytische Hydrierung. 2,3 g Strontiumsalz des Nitrokörpers (V) wurden in 120 cm³ Wasser gelöst, mit einer Spatelspitze Raney-Nickel versetzt und unter Atmosphärendruck bei einer Anfangstemperatur von 60^o²⁾ durch Aufnahme der berechneten Menge (150 cm³) Wasserstoff beendet. Beim Einengen auf 10 cm³ und Fällen mit 10 cm³ Alkohol erhielt man 1,5 g pulveriges Strontiumsalz des dimeren Amins.

Die Löslichkeit des Salzes wurde durch zweitägiges Schütteln von 0,6 g mit 2 cm³ Wasser von 20^o, Filtration und Eindampfen bestimmt. 1 g ist in 7,6 cm³ Lösung enthalten.

Die freie Säure (VII) wurde aus dem Strontiumsalz dargestellt, indem man dieses in der fünffachen Menge warmen Wassers löste und mit verdünnter Schwefelsäure bis zum Aufhören der Fällbarkeit versetzte³⁾ und kochte, bis der Niederschlag fein pulverig geworden war. Nach Abfiltrieren und Waschen mit heissem Wasser wurden die Filtrate eingengt und die beim Abkühlen ausfallenden Krystalle auf dem Wasserbad getrocknet. So wurden z. B. aus 6,7 g Strontiumsalz mit 27,5 cm³ n. Schwefelsäure nach Einengen bis auf 20 cm³ 1,95 g krystallisierte Säure erhalten. 1 g löst sich in 129 cm³ Wasser von 20^o. Die trockene Säure verkohlt oberhalb 320^o.

Die Reinheit der dimeren Aminosäure (VII) wurde durch Titration der Aminogruppe mit 0,1-n. Natriumnitritlösung, und zwar am genauesten potentiometrisch bestimmt⁴⁾. Nach Herstellung eines 100proz. Standard-Präparates konnten weitere Präparate auch kolorimetrisch verglichen werden, indem man gewogene Mengen löste, diazotierte und mit β -Naphтол kuppelte. Der Vergleich erfolgte in alkalischer Lösung. Wegen Gleichheit der Farbnuance sind auch die Farbstoffe aus monomerem und dimerem Amin (IV und VII) kolorimetrisch vergleichbar und ergeben bei äquimolekularen Mengen gleiche Farbstärke. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich eine Amino-sulfo-benzoyl-amino-sulfo-benzoesäure, die aus vorschriftsmässig dargestelltem Nitrokörper (V) durch Reduktion mit Eisen(II)-sulfat und Strontiumhydroxyd erhalten wurde, nach allen Methoden als frei von monomerer Amino-sulfo-benzoesäure erweist.

2,807 mg Subst. gaben 0,161 cm³ N₂ (15^o; 748 mm)

0,1144 g Subst. verbrauchten 3,42 cm³ 0,0813-n. NaNO₂-Lösung

C₁₄H₁₂O₉N₂S₂ Ber. N 6,73% Mol.-Gew. 416

Gef. „ 6,69% „ 413

Ihre Löslichkeit wurde in der angegebenen Weise durch Schütteln von 0,2 g Säure in 10 cm³ Wasser bestimmt. 4 cm³ gesättigte Lösung enthalten 26—31 mg bei 20^o; 100 cm³ enthalten also etwa 0,7 g.

1, 3, 5-Diazo-sulfo-benzoyl-1', 3', 5'-amino-sulfo-benzoesäure.

(Inneres Diazoniumsalz von VII).

0,1 g dimeres Amin (VII) werden in 1,5 cm³ Wasser mit vier Tropfen 2-n. Salzsäure und drei Tropfen 2-n. Natriumnitritlösung versetzt und auf Eis gestellt. Die farblosen

¹⁾ Helv. 24, 22 E (1941).

²⁾ Eine kalt begonnene Hydrierung verläuft zu langsam. Am raschesten verläuft natürlich die Hydrierung unter Druck; so war eine Hydrierung von 30 g mit 50 Atm. Wasserstoff bei 100^o in 6 Stunden beendet.

³⁾ Da die Fällung von Strontiumsulfat zum Schluss träge erfolgt, ist es zweckmässig, kleine Proben nebeneinander mit einem Tropfen verdünnter Schwefelsäure bzw. Bariumchlorid zu versetzen und aufzukochen.

⁴⁾ Vgl. Erich Müller, Elektrometrische Massanalyse, S. 191 (1926), und Diss. H. Dahn.

Krystalle sind weniger voluminös als beim monomeren Diazokörper (X). Sie werden abgesaugt, mit wenig Alkohol und Äther gewaschen und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet.

3,406 mg Subst. gaben 0,283 cm³ N₂ (15°; 748 mm)

C₁₄H₁₂O₉N₃S₂ Ber. N 9,81 Gef. N 9,69%

Bei langsamem Erhitzen sieht man keinen Schmelzpunkt¹⁾, sondern Verkohlung bei etwa 320°, wie das auch beim Amin (VII) der Fall ist. Die Zersetzung, welche schon bei tieferer Temperatur vor sich gegangen ist, kann beobachtet werden, wenn man die Probe in den auf 170° vorgeheizten Block bringt. Die Substanz wird unter Verpuffung in die Höhe geschleudert.

Azofarbstoff. Das feuchte Diazoniumsalz (aus VII) wird mit einem geringen Überschuss β-Naphtol in Pyridin versetzt eine Stunde stehen gelassen. Nach Ansäuern entfernt man das überschüssige Naphtol durch Ausäthern. Die saure Lösung gibt beim Kühlen eine feine hellrote Krystallisation, die aus wenig Wasser umkrystallisiert bei 237—238° schmilzt. Die Verbindung, die noch Pyridin gebunden enthält, löst sich in Wasser hellrot, in verdünnter Natronlauge dunkelrot, in konz. Schwefelsäure karminrot.

1, 3, 5-Nitro-sulfo-benzoyl-1', 3', 5'-amino-sulfo-benzoyl-
1'', 3'', 5''-amino-sulfo-benzoesäure (IX).

Die Koppelung von Nitrobenzoesäure-sulfochlorid (I) mit der dimeren Aminosäure (VII) erfolgte analog der Darstellung des dimeren Nitrokörpers in homogener Pyridinlösung, jedoch war die Koppelung nur bei kleinen Ansätzen vollständig.

1 g reine Amino-sulfo-benzoyl-amino-sulfo-benzoesäure (VII) wird in 5 cm³ Pyridin warm gelöst, portionsweise mit festem Nitro-benzoesäure-sulfochlorid (I) versetzt und auf 100—110° erwärmt. Nach Zugabe von 6 g Sulfochlorid ist die Diazotierbarkeit nahezu verschwunden (Verbrauch 10 Mol). Nach einstündigem Erwärmen lässt man den Ansatz erkalten.

Vier derartige Ansätze werden gemeinsam weiter verarbeitet. Man versetzt mit 33 g Strontiumhydroxyd (Überschuss) und 50 cm³ Wasser und destilliert bei 60—70° Badtemperatur das Pyridin im Vakuum ab. Der Rückstand wird durch Einleiten von Kohlendioxyd, Aufkochen, Abfiltrieren und Waschen des Strontiumcarbonats von überschüssigem Strontiumhydroxyd befreit. Das Filtrat, das jetzt neben 9,9 g der gesuchten Verbindung 33 g nitro-sulfo-benzoesaures Strontium (aus der Hydrolyse des Sulfochlorids) enthält, wird auf 45 cm³ eingengt. Der beim Erkalten ausgeschiedene Niederschlag wird abgesaugt, in 40 cm³ heissem Wasser gelöst, mit 40 cm³ Methanol versetzt und nach Aufkochen erkalten gelassen. Es fallen 12 g aus, die abfiltriert und aus 30 cm³ heissem Wasser nochmals umkrystallisiert werden. Man erhält nach Trocknen im Vakuum über Schwefelsäure 6 g hellgelbliche Krystalle von den schon beschriebenen Eigenschaften²⁾.

Das auf dem üblichen Wege dargestellte Tetra-benzyl-thiuroniumsalz schmilzt bei 179°. Mit dem Salz des Dimeren (Smp. 180°) gemischt tritt eine Schmelzpunktserniedrigung von 1° auf.

C₅₃H₅₅O₁₅N₁₁S₇ Ber. N 11,78 Gef. N 11,77%.

1, 3, 5-Amino-sulfo-benzoyl-1', 3', 5'-amino-sulfo-benzoyl-
1'', 3'', 5''-amino-sulfo-benzoesäure (XI).

Die Reduktion zum trimeren Aminokörper wurde wie beim Dimeren mit Eisen(II)-sulfat und Strontiumhydroxyd oder besser durch katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel durchgeführt.

0,25 g Strontiumsalz des trimeren Nitrokörpers (IX) werden in 10 cm³ Wasser gelöst und nach Zugabe von etwas Katalysator bei Atmosphärendruck hydriert. Nach Aufnahme von 17,3 cm³ Wasserstoff (ber. 16,7 cm³) ist die Hydrierung beendet. In der

¹⁾ Die monomere Diazoverbindung (X) schmilzt, wie erwähnt, bei etwa 170°.

²⁾ P. Ruggli und F. Grün, Helv. 24, 23E (1944).

farblosen, vom Nickel abfiltrierten Lösung ist mit Titantrichlorid keine Nitrogruppe mehr nachweisbar. Nach Einengen gibt die Lösung eine schöne farblose Krystallisation, die nach Absaugen auf dem Wasserbad getrocknet wird.

Grössere Ansätze werden zweckmässig unter 50 Atm. hydriert; bei 60—80° ist die Wasserstoffaufnahme nach 30 Minuten beendet. Gewöhnlich wurde auf die Isolierung des Strontiumsalzes verzichtet.

Die Löslichkeit des Strontiumsalzes in Wasser von 20° wurde durch Schütteln von 0,6 g in 2 cm³ Wasser und Rückstandsbestimmung der Lösung ermittelt. 2,0 cm³ enthalten 0,278 g; 1 g Salz löst sich also in 7,4 cm³.

Die freie Säure wurde aus dem Strontiumsalz dargestellt, indem man dieses in der fünffachen Menge warmen Wassers löste und mit verdünnter Schwefelsäure bis zum Aufhören der Fällbarkeit versetzte. Nach Absaugen des Strontiumsulfats und Einengen des Filtrats krystallisierten beim Erkalten die farblosen feinen Krystalle der trimeren Aminosäure (XI), die äusserlich nicht von der monomeren oder dimeren Säure zu unterscheiden sind. Die Säure verkohlt oberhalb 300°.

3,971 mg Subst. gaben	0,229 cm ³ N ₂	(16°, 735 mm)
0,1681 g Subst. verbrauchten	3,98 cm ³ 0,0813-n. NaNO ₂ -Lösung	
	C ₂₁ H ₁₇ O ₁₃ N ₃ S ₃	Ber. N 6,83% Mol.-Gew. 615
		Gef. „ 6,59% „ 520

Die Reinheit wurde durch potentiometrische Titration mit Nitritlösung bestimmt. Das gefundene scheinbare Molekulargewicht von 520 entspricht einem Gehalt von 90 Gewichtsprozent an Trimerem. Die Beimischung von 10% Amino-sulfo-benzoesäure bei diesem Präparat ist vielleicht auf unvollständige Trennung der Nitroverbindungen zurückzuführen.

Die Löslichkeit ergab sich zu 28 bzw. 31 mg in 4 cm³ bei 20° gesättigter Lösung.

1, 3, 5-Diazo-sulfo-benzoyl-1', 3', 5'-amino-sulfo-benzoyl-
1'', 3'', 5''-amino-sulfo-benzoesäure.

Die Diazotierung des trimeren Amins (XI) erfolgte analog der des Dimeren. Die farblosen Krystalle zersetzen sich bei etwa 170° und schmelzen darauf bei 210°. In Wasser ist die Verbindung ebenso leicht löslich wie ihre Homologen.

Azofarbstoff. Das feuchte Diazoniumsalz (aus XI) wird, wie beim Dimeren beschrieben, mit β -Naphtol in Pyridin gekuppelt. Man erhält sehr feine rote Krystalle, die aus wenig Wasser umkrystallisiert den Smp. 235—236° zeigen. Die Substanz enthält noch Pyridin. Ihre Farben in Wasser, verdünnter Natronlauge und konz. Schwefelsäure sind von denen des monomeren (XII) und dimeren Azofarbstoffes nicht zu unterscheiden.

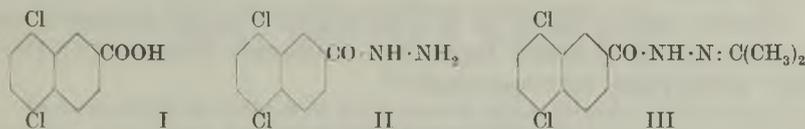
Universität Basel, Anstalt für organische Chemie.

101. Contribution à l'étude de l'acide 5,8-dichloro-2-naphtoïque et de la 5,8-dichloro-2-naphtylamine

par Henri Goldstein et Pierre Viaud.

(25 IV 44)

La synthèse de l'acide 5,8-dichloro-2-naphtoïque (I) a été effectuée par *Ekstrand*¹⁾. Nous décrivons la préparation de quelques nouveaux dérivés de cet acide.

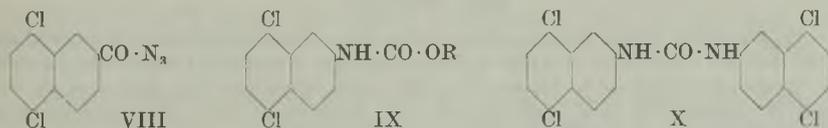


En traitant le 5,8-dichloro-2-naphtoate de méthyle par l'hydrate d'hydrazine, nous avons obtenu l'hydrazide II; par condensation avec l'acétone, l'aldéhyde benzoïque, l'aldéhyde p-nitro-benzoïque et l'acétophénone, cette hydrazide a donné respectivement les hydrazones III, IV, V et VI.



Sous l'action de l'iode, en solution alcoolique, l'hydrazide II se transforme par oxydation en bis(5,8-dichloro-2-naphtoyl)-hydrazine (VII).

En traitant l'hydrazide II par l'acide azoteux, nous avons obtenu la 5,8-dichloro-2-naphtazide (VIII). Chauffée avec les alcools méthylique et éthylique, cette azide a donné les uréthanes correspondants (IX).

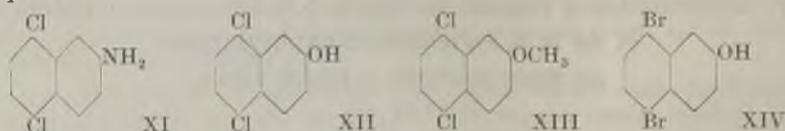


Par chauffage avec le benzène anhydre, l'azide VIII se transforme en isocyanate correspondant; toutefois, nous n'avons pas réussi à isoler ce composé, car il réagit peu à peu avec l'humidité de l'air en donnant la bis(5,8-dichloro-2-naphtyl)-urée (X). La même substance a été obtenue par chauffage de l'azide VIII avec de l'acide acétique glacial.

En chauffant l'azide VIII avec l'anhydride acétique, puis en saponifiant le produit obtenu, nous avons isolé la 5,8-dichloro-

¹⁾ B. 17, 1605 (1884); J. pr. [2] 43, 419 (1891).

2-naphtylamine (XI)¹⁾, identique au composé préparé d'après *Claus* et *Philipson*²⁾ par chloruration de la β -naphtylamine en milieu sulfurique.



Par réaction diazoïque, l'amine XI a été transformée en 5,8-dichloro-2-naphtol (XII)³⁾, qui a donné par méthylation l'éther méthylique XIII.

D'autre part, à partir de la 5,8-dibromo-2-naphtylamine⁴⁾, nous avons obtenu de la même façon le 5,8-dibromo-2-naphtol (XIV) et l'éther méthylique correspondant.

Partie expérimentale.

(Tous les points de fusion ont été corrigés.)

Acide 5, 8-dichloro-2-naphtoïque (I).

Nous avons légèrement modifié le mode opératoire décrit par *Ekstrand*⁵⁾, en procédant de la façon suivante:

On dissout 3 gr. de β -naphtonitrile⁶⁾ dans 7 cm³ d'acide acétique glacial, ajoute un peu d'iode et fait passer un courant de chlore sec pendant sept à huit heures, en maintenant la température entre 110 et 120°; pendant toute la durée de l'opération, le mélange est exposé à la lumière d'une forte lampe à incandescence. Le 5,8-dichloro-2-naphtonitrile cristallise par refroidissement; rendement: 45%. On purifie par recristallisation dans l'alcool dilué.

Le 5,8-dichloro-2-naphtonitrile a été saponifié par chauffage à reflux pendant trois heures avec une grande quantité d'un mélange à volumes égaux d'acide acétique glacial, d'acide sulfurique concentré et d'eau⁷⁾. On ajoute ensuite de l'eau pour compléter la précipitation de l'acide; le rendement de la saponification est quantitatif. Après recristallisation dans l'alcool et sublimation, on obtient l'acide 5,8-dichloro-2-naphtoïque sous la forme de fines aiguilles incolores fondant à 301°.

Ether méthylique.

On chauffe à reflux pendant trois heures 2 gr. d'acide 5,8-dichloro-2-naphtoïque, 50 cm³ d'alcool méthylique et 3 cm³ d'acide sulfurique concentré; l'acide entre en solution, tandis que l'éther-sel se dépose. On essore après refroidissement, lave avec du carbonate de sodium très dilué, puis avec de l'eau. Rendement: 85%. On cristallise dans l'alcool méthylique. — Aiguilles jaunâtres, fondant à 145,5°.

8,679 mgr. subst. ont donné 9,730 mgr. AgCl
 $C_{12}H_8O_2Cl_2$ Calculé Cl 27,81 Trouvé Cl 27,73%

¹⁾ Le mécanisme probable de la réaction a été indiqué précédemment dans le cas du dérivé dibromé correspondant; voir *Helv.* **23**, 811 (1940).

²⁾ *J. pr.* [2] **43**, 59 (1891).

³⁾ Cette transformation a été réalisée récemment, par une méthode différente, par la *Société pour l'Industrie chimique à Bâle*, brevet suisse 202 854 (1939).

⁴⁾ *Helv.* **23**, 816 (1940).

⁵⁾ *J. pr.* [2] **43**, 419 (1891).

⁶⁾ Cf. *Helv.* **17**, 1483 (1934).

⁷⁾ Cette méthode de saponification a été décrite, dans un cas analogue, par *Friedlaender* et *Weisberg*, *B.* **28**, 1843 (1895).

Chlorure.

On chauffe à reflux pendant une heure 0,2 gr. d'acide 5,8-dichloro-2-naphtoïque avec 5 cm³ de chlorure de thionyle, puis on élimine l'excès de réactif par évaporation.

On obtient le même composé en mélangeant intimement 0,2 gr. d'acide avec 0,5 gr. de pentachlorure de phosphore et chauffant au bain d'huile jusqu'à fusion; après refroidissement, on broie avec de la glace, essore et lave à l'eau glacée.

On purifie par dissolution dans le benzène, traitement au noir animal, évaporation du dissolvant et adjonction d'éther de pétrole. Rendement: 90%.

Petits cristaux jaunâtres, fondant à 102°, facilement solubles dans le benzène, plus difficilement dans l'éther de pétrole; la substance n'est décomposée que très lentement par l'eau, même à chaud.

12,191 mgr. subst. ont donné 19,790 mgr. AgCl
 $C_{11}H_5OCl_3$ Calculé Cl 41,00 Trouvé Cl 40,16%

Amide.

On broie 0,3 gr. de chlorure de 5,8-dichloro-2-naphtoyl avec 5 cm³ d'ammoniaque concentrée, laisse réagir deux heures à la température ordinaire, puis chauffe encore deux heures au bain-marie en remplaçant l'ammoniaque qui s'évapore; après refroidissement, on ajoute de l'eau, essore et cristallise dans l'alcool. — Aiguilles incolores, fondant à 224°.

Le produit est identique à l'amide préparée, d'après *Ekstrand*¹⁾, par saponification partielle du 5,8-dichloro-2-naphtonitrile; en effet, les deux échantillons fondent à la même température et leur mélange ne présente aucune dépression.

Anilide.

On traite 0,3 gr. de chlorure de 5,8-dichloro-2-naphtoyl par 2,5 cm³ d'aniline; la masse s'échauffe; on complète la réaction par chauffage au bain d'huile jusqu'à dissolution complète. Après refroidissement, on élimine l'aniline en excès par addition d'acide chlorhydrique dilué et essore. Rendement: 90%. On cristallise dans l'alcool. — Aiguilles incolores, fondant à 226°.

3,531 mgr. subst. ont donné 0,128 cm³ N₂ (26°, 750 mm.)
 $C_{17}H_{11}ONCl_2$ Calculé N 4,43 Trouvé N 4,08%

5,8-Dichloro-2-naphtoyl-hydrazine (II).

On mélange 2,5 gr. de 5,8-dichloro-2-naphtoate de méthyle avec 5 cm³ d'hydrate d'hydrazine et chauffe pendant deux heures à l'ébullition, à reflux, au bain d'huile. Après refroidissement, on ajoute de l'eau et essore. Rendement: 85%. On purifie par dissolution dans l'alcool chaud, filtration et précipitation par l'eau.

Produit incolore, fondant à 212°, soluble à chaud dans la plupart des dissolvants organiques; la substance se dépose facilement à l'état amorphe et nous n'avons pas réussi à l'obtenir sous forme cristalline; elle réduit à froid le nitrate d'argent ammoniacal.

2,792 mgr. subst. ont donné 0,263 cm³ N₂ (25,5°, 743 mm.)
 $C_{11}H_5ON_2Cl_2$ Calculé N 10,87 Trouvé N 10,53%

5,8-Dichloro-2-naphtoyl-hydrazine de l'acétone (III).

On chauffe 0,25 gr. de 5,8-dichloro-2-naphtoyl-hydrazine avec 20 cm³ d'acétone, à reflux, pendant une heure, puis on ajoute de l'eau chaude jusqu'à début de précipitation; la substance cristallise par refroidissement. Rendement: 90%. On recristallise dans l'acétone. — Aiguilles incolores, fondant à 192°.

2,953 mgr. subst. ont donné 0,249 cm³ N₂ (23,5°, 745 mm.)
 $C_{14}H_{12}ON_2Cl_2$ Calculé N 9,49 Trouvé N 9,51%

¹⁾ J. pr. [2] 43, 419 (1891).

5,8-Dichloro-2-naphtoyl-hydrzone de l'aldéhyde benzoïque (IV).

On chauffe à reflux pendant trois heures 0,25 gr. de 5,8-dichloro-2-naphtoyl-hydrzine, 30 cm³ d'alcool et 3 cm³ d'aldéhyde benzoïque, puis on ajoute de l'eau chaude jusqu'à début de précipitation; la substance cristallise par refroidissement. Rendement: 70%. On recristallise dans l'alcool. — Aiguilles incolores, fondant à 239°.

3,193 mgr. subst. ont donné 0,236 cm³ N₂ (17°, 722 mm.)

C₁₈H₁₂ON₂Cl₂ Calculé N 8,17 Trouvé N 8,26%

5,8-Dichloro-2-naphtoyl-hydrzone de l'aldéhyde p-nitro-benzoïque (V).

On chauffe à reflux pendant deux heures et demie 0,5 gr. de 5,8-dichloro-2-naphtoyl-hydrzine, 60 cm³ d'alcool et 0,3 gr. d'aldéhyde p-nitro-benzoïque; la substance cristallise par refroidissement, on ajoute de l'eau pour compléter la précipitation et essore. Rendement: 85%. On recristallise dans un grand volume d'alcool. — Aiguilles légèrement jaunâtres, fondant à 284°.

2,739 mgr. subst. ont donné 0,260 cm³ N₂ (26°, 750 mm.)

C₁₈H₁₁O₃N₃Cl₂ Calculé N 10,83 Trouvé N 10,70%

5,8-Dichloro-2-naphtoyl-hydrzone de l'acétophénone (VI).

On chauffe à reflux pendant trois heures 0,5 gr. de 5,8-dichloro-2-naphtoyl-hydrzine, 50 cm³ d'alcool et 2 cm³ d'acétophénone; la substance cristallise par refroidissement. Rendement: 55%. On recristallise dans l'alcool. — Aiguilles incolores, fondant à 204°.

3,153 mgr. subst. ont donné 0,211 cm³ N₂ (25,5°, 759 mm.)

C₁₉H₁₄ON₂Cl₂ Calculé N 7,85 Trouvé N 7,64%

N, N' - Bis(5,8-dichloro-2-naphtoyl)-hydrazine (VII).

On dissout 0,5 gr. de 5,8-dichloro-2-naphtoyl-hydrzine dans 50 cm³ d'alcool, ajoute à chaud, par petites portions, 0,25 gr. d'iode en solution alcoolique et chauffe à reflux pendant une heure. Il se produit un dégagement d'azote et la substance se dépose. On ajoute un peu de sulfite acide de sodium, afin d'éliminer l'iode en excès, et essore. Rendement: 53%. On cristallise dans l'acide acétique glacial. — Aiguilles incolores, fondant à 342°, très peu solubles dans les dissolvants usuels.

4,140 mgr. subst. ont donné 0,223 cm³ N₂ (16°, 720 mm.)

C₂₂H₁₂O₂N₂Cl₄ Calculé N 5,86 Trouvé N 6,03%

5,8-Dichloro-2-naphtazide (VIII).

On dissout 0,5 gr. de 5,8-dichloro-2-naphtoyl-hydrzine dans 40 cm³ d'acide acétique glacial et ajoute, en agitant énergiquement, 5 gr. de glace, puis 0,2 gr. de nitrite de sodium en solution aqueuse; l'azide précipite immédiatement. On ajoute encore un peu d'eau, essore et sèche sur de la porcelaine poreuse à l'abri de la lumière. Rendement: 98%. — Produit incolore, fondant vers 108° avec décomposition.

N-(5,8-Dichloro-2-naphtyl)-méthyl-uréthane (IX: R = CH₃).

On chauffe à reflux pendant quatre heures 0,5 gr. de 5,8-dichloro-2-naphtazide avec 10 cm³ d'alcool méthylique, puis on distille une partie de l'alcool et ajoute de l'eau jusqu'à début de précipitation; la substance cristallise par refroidissement. Rendement: 80%. On recristallise dans l'alcool méthylique dilué. — Petits cristaux légèrement brunâtres fondant à 161°.

3,063; 3,489 mgr. subst. ont donné 0,145; 0,165 cm³ N₂ (18°, 719 mm.; 16°, 711 mm.)

C₁₂H₉O₂NCl₂ Calculé N 5,19 Trouvé N 5,25; 5,22%

N-(5,8-Dichloro-2-naphtyl)-éthyl-uréthane (IX: R = C₂H₅).

On remplace dans la préparation précédente l'alcool méthylique par de l'alcool éthylique absolu. Rendement: 80%. On recristallise dans l'alcool éthylique, en présence de noir animal. — Aiguilles incolores, fondant à 141°.

4,142 mgr. subst. ont donné 0,180 cm³ N₂ (16°, 711 mm.)

C₁₃H₁₁O₂NCl₂ Calculé N 4,93 Trouvé N 4,80%

N, N'-Bis(5,8-dichloro-2-naphtyl)-urée (X).

On dissout 0,5 gr. de 5,8-dichloro-2-naphtazide dans 30 cm³ d'acide acétique glacial, filtre la solution et chauffe; il se produit un dégagement d'azote et le dérivé de l'urée cristallise; on prolonge le chauffage pendant une demi-heure, puis essore et lave avec de l'acide acétique glacial. Rendement: 72%. — Petits cristaux incolores, fondant vers 327°, insolubles dans les dissolvants usuels.

3,283 mgr. subst. ont donné 0,190 cm³ N₂ (16°, 724 mm.)

C₂₁H₁₂ON₂Cl₄ Calculé N 6,22 Trouvé N 6,51%

5,8-Dichloro-2-naphtylamine (XI).

On chauffe à reflux pendant trois heures 0,5 gr. de 5,8-dichloro-2-naphtazide avec 25 cm³ d'anhydride acétique; après refroidissement, on ajoute un grand volume d'eau et chauffe avec précaution, afin de décomposer l'anhydride en excès; le dérivé acétylé, qui précipite, est essoré. Pour saponifier ce dérivé, on chauffe à reflux avec 20 cm³ d'alcool et ajoute peu à peu 12 cm³ d'acide chlorhydrique concentré; après deux heures de chauffage, on ajoute de l'eau, afin de précipiter le chlorhydrate de l'amine. On essore, redissout dans l'eau chaude et met l'amine en liberté par addition de soude caustique ou d'ammoniaque. On cristallise dans l'éther de pétrole.

Nous avons, d'autre part, préparé la 5,8-dichloro-2-naphtylamine d'après *Claus et Philipson*¹⁾, en chlorant le sulfate de β-naphtylamine en suspension dans l'acide sulfurique à 80%, et nous avons constaté l'identité des deux produits.

Pour parfaire l'identification, nous avons transformé l'amine en dérivés acétylé²⁾ et benzoylé correspondants; les dérivés obtenus à partir des deux préparations d'amine sont respectivement identiques (p. de f. et mélange).

N-Benzoyl-5,8-dichloro-2-naphtylamine.

On dissout 0,2 gr. de 5,8-dichloro-2-naphtylamine dans 5 cm³ de pyridine, ajoute 1 cm³ de chlorure de benzoyle et chauffe à l'ébullition pendant dix minutes. On ajoute alors de l'eau et de la soude caustique, puis on chauffe, afin de décomposer le chlorure de benzoyle en excès. On essore, lave à l'eau et cristallise dans l'alcool en présence de noir animal. Le rendement est presque quantitatif. — Aiguilles incolores, fondant à 203°.

3,197 mgr. subst. ont donné 0,135 cm³ N₂ (17°, 720 mm.)

C₁₇H₁₁ONCl₂ Calculé N 4,43 Trouvé N 4,71%

5,8-Dichloro-2-naphtol (XII).

On dissout 0,5 gr. de 5,8-dichloro-2-naphtylamine dans 3 cm³ d'acide acétique glacial, ajoute 5 cm³ d'acide sulfurique concentré et 30 cm³ d'eau en refroidissant, afin d'obtenir une fine suspension du sulfate de l'amine, puis on introduit goutte à goutte une solution aqueuse de 0,2 gr. de nitrite de sodium, en maintenant la température au voisinage de 10°; la marche de la diazotation est suivie au moyen de papier amido-ioduré; le dia-

¹⁾ J. pr. [2] 43, 59 (1891). Nous avons ajouté au mélange un peu d'iode dissous dans quelques gouttes d'acide acétique glacial, ce qui facilite beaucoup la chloruration.

²⁾ *Claus et Philipson*, loc. cit.

zoïque cristallise sous forme d'aiguilles jaunes. On essore et introduit le diazoïque dans de l'eau bouillante additionnée d'acide sulfurique dilué; on prolonge le chauffage pendant une demi-heure, puis on filtre à chaud, afin d'éliminer une matière colorante rouge; le 5,8-dichloro-2-naphtol se dépose par refroidissement. Rendement: 25%. On purifie par sublimation. — Aiguilles incolores, fondant à 143°, solubles dans l'eau chaude et dans les alcalis.

3,500; 3,740 mgr. subst. ont donné 7,255; 7,740 mgr. CO₂ et 0,925; 0,980 mgr. H₂O

C ₁₀ H ₆ OCl ₂	Calculé C 56,35	H 2,84%
Trouvé „	56,53; 56,44	„ 2,96; 2,93%

5,8-Dichloro-2-méthoxy-naphtalène (XIII).

On dissout 0,2 gr. de 5,8-dichloro-2-naphtol dans 15 cm³ de soude caustique diluée, ajoute 2 cm³ de sulfate de méthyle et chauffe peu à peu jusqu'à l'ébullition; on essore après refroidissement. Le rendement est quantitatif. On cristallise dans l'alcool, en présence de noir animal. — Aiguilles incolores, fondant à 74°.

4,275; 4,225 mgr. subst. ont donné 5,400; 5,365 mgr. AgCl

C ₁₁ H ₅ OCl ₂	Calculé Cl 31,24	Trouvé Cl 31,25; 31,41%
---	------------------	-------------------------

5,8-Dibromo-2-naphtol (XIV).

Nous avons soumis la 5,8-dibromo-2-naphtylamine¹⁾ à la réaction diazoïque, en procédant comme il a été indiqué pour le dérivé dichloré correspondant. Rendement: 20%. On purifie par sublimation. — Aiguilles incolores, fondant à 147°, solubles dans l'eau chaude et dans les alcalis.

3,726 mgr. subst. ont donné 5,452 mgr. CO₂ et 0,690 mgr. H₂O

C ₁₀ H ₆ OBr ₂	Calculé C 39,75	H 2,00%
Trouvé „	39,91	„ 2,07%

5,8-Dibromo-2-méthoxy-naphtalène.

Nous l'avons obtenu, avec un rendement quantitatif, d'après la même méthode que le dérivé dichloré correspondant. — Aiguilles incolores, fondant à 83°.

6,604 mgr. subst. ont donné 7,924 mgr. AgBr

C ₁₁ H ₈ OBr ₂	Calculé Br 50,73	Trouvé Br 51,05%
---	------------------	------------------

Lausanne, Laboratoire de Chimie organique de l'Université.

102. Contribution à l'étude des dérivés nitro-aminés de l'acide o-bromo-benzoïque

par Henri Goldstein et Gaston Preitner.

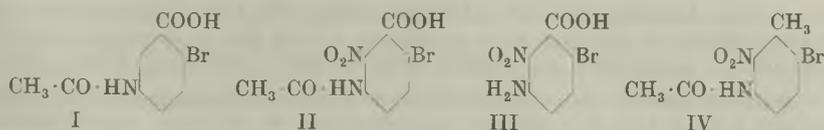
(25 IV 44)

Par nitration de l'acide 5-acétylamino-2-bromo-benzoïque (I)²⁾, nous avons obtenu l'acide 6-nitro-5-acétylamino-2-bromo-benzoïque

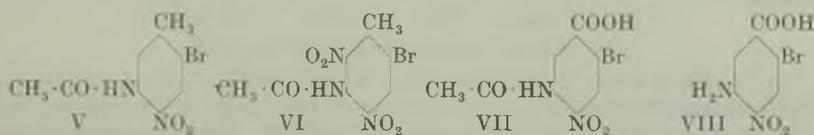
¹⁾ Helv. 23, 816 (1940).

²⁾ Bamberger, B. 57, 2089 (1924).

(II), qui a donné par saponification l'acide 6-nitro-5-amino-2-bromo-benzoïque (III).



Pour prouver que le groupe nitro est entré en position 6, nous avons préparé l'acide II par une méthode différente, qui nous a permis de confirmer la constitution admise. On savait depuis longtemps¹⁾ que la nitration du 5-acétylamino-2-bromo-toluène donne, comme produit principal, le 4-nitro-5-acétylamino-2-bromo-toluène (V) et qu'il se forme simultanément une certaine quantité de l'isomère 6-nitro (IV); nous avons, en outre, constaté la formation du dérivé dinitré (VI). Or, en oxydant le composé IV, nous avons obtenu l'acide II, identique au dérivé mentionné ci-dessus, ce qui prouve l'exactitude de la formule indiquée.



D'autre part, l'oxydation du composé V a conduit à l'acide 4-nitro-5-acétylamino-2-bromo-benzoïque (VII), qui a donné par saponification l'acide 4-nitro-5-amino-2-bromo-benzoïque (VIII).

Partie expérimentale.

(Tous les points de fusion ont été corrigés.)

Acide 5-acétylamino-2-bromo-benzoïque (I)²⁾.

Nous avons légèrement modifié la méthode décrite par *Bamberger*³⁾.

Dans un ballon muni d'un agitateur mécanique et d'un réfrigérant à reflux, on dissout 8 gr. de sulfate de magnésium cristallisé dans 300 cm³ d'eau, ajoute 4,56 gr. de 5-acétylamino-2-bromo-toluène pulvérisé, chauffe à l'ébullition et introduit peu à peu 11 gr. de permanganate de potassium dissous dans 200 cm³ d'eau; l'opération dure environ six heures. On décompose alors le permanganate en excès par addition d'alcool, alcalinise faiblement par l'ammoniaque, filtre à chaud et lave soigneusement le bioxyde de manganèse avec de l'eau bouillante. Par refroidissement de la solution, on récupère 0,2 gr. de produit de départ non transformé; on concentre à petit volume, filtre, puis précipite par l'acide chlorhydrique. Rendement: 75%. On cristallise dans l'eau, puis dans l'alcool et sèche à 100°. Prismes incolores, fondant à 197—199° (*Bamberger* indique, pour le composé anhydre, 196—197°).

1) *Neville et Winther*, B. **13**, 972 (1880); *Cohen et Dutt*, Soc. **105**, 513 (1914).

2) Autre désignation: *acide 6-bromo-3-acétylamino-benzoïque*.

3) B. **57**, 2089 (1924).

Acide 6-nitro-5-acétylamino-2-bromo-benzoïque (II).

Première méthode. On introduit lentement et en agitant, 0,52 gr. d'acide 5-acétylamino-2-bromo-benzoïque dans 0,8 cm³ d'acide azotique $d = 1,50$; l'opération dure environ vingt minutes; la substance entre en solution, à froid, puis le dérivé nitré précipite; on complète la précipitation par addition d'eau et essore. Rendement: 0,50 gr. (83%).

Deuxième méthode. On introduit 1,08 gr. de 6-nitro-5-acétylamino-2-bromo-toluène (voir plus loin) et 2 gr. de sulfate de magnésium dans 90 cm³ d'eau, chauffé à reflux et introduit peu à peu 2 gr. de permanganate de potassium dissous dans 50 cm³ d'eau; la réaction dure trois à quatre heures. On filtre à chaud et lave soigneusement le bioxyde de manganèse avec de l'eau bouillante; par refroidissement de la solution, on récupère une petite quantité de produit non transformé. On concentre à petit volume, alcalinise par l'ammoniaque, filtre, puis précipite par l'acide chlorhydrique.

On cristallise dans l'acide acétique glacial. Paillettes orangées, fondant vers 250° avec décomposition, peu solubles dans l'eau, solubles dans l'alcool et l'acide acétique glacial.

11,53 mgr. subst. ont donné 0,99 cm³ N₂ (22°, 717 mm.)

C₉H₇O₅N₂Br Calculé N 9,25 Trouvé N 9,37%

Les produits obtenus par les deux méthodes sont identiques (p. de f. et mélange); par saponification, les deux échantillons ont donné le même acide 6-nitro-5-amino-2-bromo-benzoïque.

Acide 6-nitro-5-amino-2-bromo-benzoïque (III).

On chauffe à reflux pendant une heure 0,6 gr. d'acide 6-nitro-5-acétylamino-2-bromo-benzoïque avec 3 cm³ de potasse caustique à 10%, puis on précipite par l'acide chlorhydrique concentré. On cristallise dans l'eau bouillante. Aiguilles orangées, fondant à 218°.

10,62 mgr. subst. ont donné 1,06 cm³ N₂ (27°, 717 mm.)

C₇H₅O₄N₂Br Calculé N 10,74 Trouvé N 10,71%

5-Acétylamino-2-bromo-toluène.

La bromuration de l'acétyl-m-toluidine a été effectuée par *Wroblewski*¹⁾, en solution aqueuse; nous avons travaillé en solution acétique.

On dissout 14,9 gr. d'acétyl-m-toluidine dans 100 cm³ d'acide acétique glacial et ajoute lentement 5 cm³ de brome, en agitant et en refroidissant; on précipite par addition d'eau. Rendement: 21,5 gr. (94%). On cristallise dans l'alcool dilué. Cristaux incolores, fondant à 103—104°, très solubles dans l'alcool et l'acide acétique glacial.

Nitration du 5-acétylamino-2-bromo-toluène.

Cette nitration a déjà été étudiée par *Neville* et *Winther*²⁾, puis par *Cohen* et *Dutt*³⁾. Nous avons procédé de la façon suivante:

On dissout 11,5 gr. de 5-acétylamino-2-bromo-toluène dans 100 cm³ d'acide acétique glacial, refroidit et introduit la solution, lentement et en agitant, dans 40 cm³ d'acide azotique $d = 1,52$, en maintenant la température au-dessous de 0°; l'opération dure environ une heure. On verse alors la solution dans un demi-litre d'eau froide; le produit brut, qui précipite, est constitué par un mélange de dérivés nitrés (14 gr.).

¹⁾ A. 168, 173 (1873).

²⁾ B. 13, 972 (1880).

³⁾ Soc. 105, 513 (1914).

On peut séparer les constituants de ce mélange en procédant par cristallisation fractionnée dans l'alcool dilué, ce qui permet d'isoler tout d'abord le dérivé 4-nitro; les eaux-mères alcooliques sont utilisées pour la récupération de l'isomère 6-nitro et du dérivé 4,6-dinitro. Mais il est préférable de travailler de la façon suivante:

On soumet le produit brut à la distillation avec de la vapeur d'eau; on isole ainsi le 4-nitro-5-acétylamino-2-bromo-toluène (V), qui est entraîné lentement; on le purifie ensuite par cristallisation dans l'alcool; rendement: 7 gr.; aiguilles jaunes, fondant à 126—127°.

Le résidu de l'entraînement à la vapeur d'eau est saponifié par chauffage avec de l'acide sulfurique à 70%, au bain-marie, pendant plusieurs heures, puis on ajoute de l'eau, alcalinise par l'ammoniaque et effectue plusieurs cristallisations dans l'alcool; on isole ainsi le 6-nitro-5-amino-2-bromo-toluène, sous forme de paillettes orangées fondant à 103°. Ce composé est alors réacétylé par chauffage au bain-marie avec de l'anhydride acétique en présence d'acétate de sodium; en ajoutant un grand volume d'eau, on précipite le 6-nitro-5-acétylamino-2-bromo-toluène (IV); après cristallisation dans l'alcool, il forme des prismes incolores fondant à 112°.

D'autre part, le résidu de l'entraînement à la vapeur d'eau, mentionné plus haut, contient aussi une petite quantité de 4,6-dinitro-5-acétylamino-2-bromo-toluène (VI), que l'on peut isoler par cristallisation fractionnée dans l'alcool dilué, puis dans l'acide acétique glacial; aiguilles incolores, fondant à 224—225°.

7,80 mgr. subst. ont donné 0,965 cm³ N₂ (24°, 715 mm.)

C₉H₉O₃N₃Br Calculé N 13,23 Trouvé N 13,38%

Acide 4-nitro-5-acétylamino-2-bromo-benzoïque (VII).

On oxyde le 4-nitro-5-acétylamino-2-bromo-toluène d'après la méthode décrite plus haut pour l'isomère 6-nitro. Rendement: 56%. On cristallise dans l'eau bouillante. Aiguilles jaunes, fondant à 208°, solubles dans l'eau chaude, l'alcool et l'acide acétique glacial.

10,13 mgr. subst. ont donné 0,855 cm³ N₂ (24°, 718 mm.)

C₉H₇O₅N₂Br Calculé N 9,25 Trouvé N 9,16%

Acide 4-nitro-5-amino-2-bromo-benzoïque (VIII).

On saponifie l'acide 4-nitro-5-acétylamino-2-bromo-benzoïque d'après la méthode décrite plus haut pour l'isomère 6-nitro. Rendement: 77%. On cristallise dans l'eau bouillante ou l'alcool dilué. Aiguilles orangées, fondant à 236,5°.

7,58 mgr. subst. ont donné 0,755 cm³ N₂ (23,5°, 718 mm.)

C₇H₅O₄N₂Br Calculé N 10,74 Trouvé N 10,83%

Lausanne, Laboratoire de Chimie organique de l'Université.

103. Über Konstitution und toxische Wirkung von natürlichen und neuen synthetischen insektenötönden Stoffen¹⁾

von P. Luger, H. Martin und P. Müller.

(27. IV. 44.)

Der Gedanke der Schädlingsbekämpfung ist uns allen, speziell in den Kriegsjahren, recht geläufig geworden. Wir müssen heute unsere Monokulturen vor den gerade dort in verheerendem Masse auftretenden Pilz- und Insektenschadlingen schützen und denken bei den letztern an die Kartoffelacker, die vom Coloradokafer heimgesucht werden, oder an die Obstgärten, denen die Blutenstecher oder die Obstmade zusetzen, an die Gemusepflanzungen mit ihren vielen Bodenschadlingen, oder an die Weintraube, die dem Heu- und Sauerwurm zum Opfer fällt, usw. In unserer Wohnung aber tun wir unser Möglichstes, die heute so wertvollen Wollsachen vor der Kleidermotte und dem noch viel gefährlicheren Teppichkafer zu schützen und die lästigen und gefährlichen Fliegen und Mücken zu vertilgen. Wenn wir aber von den als Krankheitsüberträger bekannten Wanzen und Läusen befallen werden, dann rufen wir von selbst nach einem wirk-samen Abwehrstoff! Damit sollen nur einige ganz wenige Beispiele genannt sein von den vielen Hunderten von Insektenarten, die vom Menschen als Schädlinge bezeichnet werden.

Die Natur selbst produziert ihre eigenen Abwehrstoffe. Wild wachsende Pflanzen, die sich natürlich nicht durch Abwehrbewegungen gegen tierische Schädlinge wehren können, bewaffnen sich z. B. mit Dornen und Haaren oder nehmen das ihnen eigene chemische Laboratorium zu Hilfe, indem sie Abwehrstoffe in Form von ab-stossenden Geschmackstoffen (Bitterstoffen) oder sogar Gifte pro-duzieren. Der Mensch arbeitet in der Abwehr dieser Schädlinge mit fast beschämend viel primitivern Mitteln als die Natur! Aufbauend auf physiologischen Gegebenheiten gebraucht er praktisch 3 Methoden in der Insektenbekampfung, nämlich den Weg über die Atemgifte, über die Frassgifte und über die Kontaktgifte. Entsprechend der ge-stellten Aufgabe wird die eine oder andere Methode angewandt.

Im Haushalt kennen wir als Atemgifte hauptsächlich den Campher, das Naphtalin und das p-Dichlorbenzol zur Mottenbe-kampfung, im Garten das Nicotin, das Methylbromid, das Acetonitril; zur Entwesung von Wohnräumen die gefährliche Blausäure oder das athylenoxyd. Wegen der Flüchtigkeit dieser Atemgifte bei gewöhnlicher Temperatur können damit die Schädlinge vertrieben oder, wenn

¹⁾ Vortrag, gehalten von P. Luger am 26. I. 44 vor der Basler Chemischen, Natur-forschenden und Medizinischen Gesellschaft.

die Dampfkonzentration eine genügend hohe ist, vergiftet werden. In Dampf- oder in Gasform dringen sie in die Tracheen der Insekten ein und finden damit den Weg in die Haemolymphe, oder, was in vielen Fällen ebenso sicher ist, sie lösen sich, über den Weg der Cuticula, direkt in der Nervensubstanz. Es ist ganz klar, dass die Wirkung dieser Atemgifte auf die Insekten nicht immer eine zuverlässige ist; jedenfalls für den Warmblüterorganismus bleibt sie in allen Fällen mehr oder weniger gefährlich. Wir messen im Verlaufe unserer Betrachtungen dieser Gruppe keine besondere Bedeutung bei und beschäftigen uns in der Folge nur mit den beiden Gruppen der frass- und der kontaktinsektiziden Substanzen.

Wenn wir in Figur 1 A und B die beiden generellen Typen der Mundwerkzeuge von Insekten betrachten, so frisst der A-Typus (Fresser) seine Nahrung aus dem Blatt heraus und wenn auf demselben ein Frassgift in Form einer dünnen Schicht liegt, nimmt er mit



Figur 1.

A = Fresswerkzeuge

B = Saugwerkzeuge

(Aus "The Chemistry and Toxicology of Insecticides" by Harold H. Shepard, pg. 16 (1940))

der Blattschubstanz das Gift auf. Damit ist die Vergiftung abhängig von der Menge der aufgenommenen Nahrung und von der Wirksamkeit des Giftes. Hohe Wirksamkeit braucht wenig Nahrungsaufnahme, um zur Vergiftung zu führen, niedere Wirksamkeit natürlich mehr.

Beim saugenden Typus B (Sauger) wird ohne weiteres klar, dass ein auf das Blatt aufgebracht Frassgift keine Wirkung haben kann. Das Insekt sticht in die Blattrippe (und somit durch den Giftbelag hindurch) und saugt den Pflanzensaft als Nahrung auf. Nur ein Kontaktgift (oder ein Atemgift) ist zur Bekämpfung anwendbar! Es kommt natürlich auch vor, dass die zur Imago B gehörige Larve dem A-Typus entspricht und im Larvenstadium mit Frassgiften bekämpft werden kann. (Zum B-Typus werden hier nicht nur saugende — z. B. gewisse Lepidopterenarten —, sondern auch leckende Insektenarten — z. B. Dipterenarten — gezählt.)

Die schematische Figur 2 macht verständlich, warum beim vorhin beschriebenen A-Typus (Fresser-Typus) als Eingangspforte für

die Giftaufnahme der Mund allein in Frage kommt und die Wirkung im Verdauungstraktus ihren Anfang nimmt.

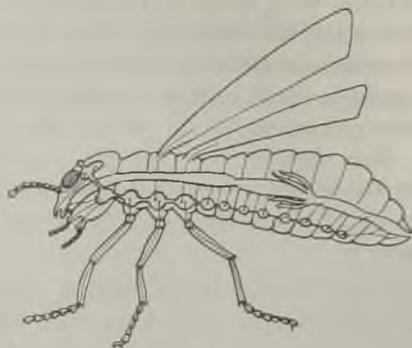


Fig. 2.

Ein Kontaktgift muss völlig anders wirken. Es gibt Berührungsgifte, die über den Weg des Tracheensystems — wie die Atemgifte — zur Wirkung kommen, andere, und das ist die Mehrzahl, dringen durch die Cuticula in den Körper ein, sei es nun durch die dünnen Wände an der Basis der vielen Poren, durch welche die Sinneshaare und Sinnesborsten (Tentakeln) austreten und die über den ganzen Körper — wenn auch nicht gleichmässig — verteilt sind, oder sei es durch die dünnen Intersegmenthäute der Chitincuticula. Über diese Wege gelangen die Gifte in die Nervensubstanz. Bei Fliegen- und Mückenarten und bei vielen Schmetterlingen sind der Rüssel sowie die Beinendigungen, evtl. die Tarsen, chemischen Stoffen (natürlichen und synthetischen) gegenüber besonders empfindlich und speziell die Füße sind als Träger von Geschmackssinnesorganen erkannt worden¹). Über diese „Zunge an den Füßen“ kann sich z. B. eine an einer Wand ruhig stehende Mücke ohne weiteres vergiften, falls die Unterlage ein Kontaktgift enthält. Die nachfolgenden Bilder und Ausführungen sollen verdeutlichen, warum diese eben erwähnten Organe günstige Eingangspforten für die Kontaktgifte schaffen.

Bei nochmaliger Betrachtung des schematischen Bildes Figur 2 erkennen wir unterhalb des Verdauungstraktus den in der Bauchseite des Insekts sich hinziehenden Ganglienstrang. Von den Kopfganglien führen Nervenstränge zu den Augen und zu den an Ober- und Unterlippe befindlichen Tastorganen. Die Brustganglien versorgen Beine und Füße, sowie die Flügel, die übrigen Ganglien senden Nervenleitungen an den Darmkanal usw. Auf eine weitere Beschreibung des Nervensystems wollen wir verzichten. Figur 3 (Tafel I) stellt die Spitze eines Unterlippentasters dar, Figur 4 ein Detail desselben, und zwar eine Tentakel mit zugehöriger Nervenendigung. Wir erkennen in beiden

¹) Minnich, E. D., Biol. Bull. Marine Biol. Lab., Wood's Hole 51, 166 (1926).

Figuren als oberste Schicht die dünne (dunkel gezeichnete) Epicuticula. Diese besteht aus Lipoiden und ist demnach wasserabstossend (fettiger Glanz des Insekts, Regenmantel!). Unter dieser Epicuticula befindet sich die Chitincuticula, die nicht nur aus Chitin aufgebaut ist, sondern auch Lipoide und Lipoproteine enthält. Die nicht gezeichnete Hypodermis folgt der Chitinpanzerung. Dient der in Figur 3 gezeigte Unterlippentaster der Übertragung mechanischer Reize, so sind die in Figur 5 und 6 (Tafel I) abgebildeten Sinneskegel (*Leydig'scher* Kegel und Grubenkegel) zur Vermittlung chemischer Reize vorhanden. Diese Sinneskegel sind offen, wobei aber wegen der Kleinheit der Poren stets das r^4 des *Poiseuille'schen* Gesetzes im Auge zu behalten ist. Immerhin dürfte in diesen Sinnesorganen der Nerv von aussen leichter zu erreichen sein als bei den Tastorganen. Wo auch das Kontaktgift zur Auswirkung gelangt, sei es nun als Nerven-Muskelgift oder als Zellatmungsgift, in jedem Fall muss diese Schranke der Epicuticula/Chitincuticula überwunden werden. Damit aber auch erkennen wir die erste grundsätzliche Forderung, die an ein Kontaktgift zu stellen ist: es muss lipoidlöslich sein. In diesem Falle übernimmt der wasserabstossende „Regenmantel“, die Epicuticula, die unglückliche Rolle, das lipoidlösliche Kontaktgift in den denkbar innigsten Kontakt mit der Chitincuticula zu bringen und das Eindringen des Giftes über deren Lipoide bzw. Lipoproteine in die Nervenendigungen zu ermöglichen. Diese knappe Darstellung ist für die späteren Ausführungen über die Kontaktgifte notwendig.

Wir wenden uns vorerst den Frassinsektiziden zu und beschränken unsere Ausführungen auf deren Wirkung auf die Larven der Wollschädlinge, insbesondere der Kleidermotte (*Tineola biseliella*). In einer früheren Arbeit¹⁾ über neue, sulfogruppenhaltige Mottenschutzmittel wurde hauptsächlich auf die Zusammenhänge hingewiesen, die zwischen Konstitution und Ziehvermögen bei Wollfarbstoffen sich ergeben haben und die Übertragung dieser Verhältnisse auf mottentötende farblose Farbstoffe gesucht, um auf den damit behandelten Stoffen eine grosse Dauerwirkung zu erreichen. Alle dort beschriebenen Produkte sind Frassgifte.

Nach unseren ersten Arbeiten (Ende der 20er Jahre) über derartige sulfogruppenhaltige, d. h. wasserlösliche Frassgifte, sahen wir bald ein, dass wir ohne ein eingehendes Studium der diesen Produkten zugrundeliegenden wasserunlöslichen mottengiftigen Substanzen unser Ziel kaum in absehbarer Zeit erreichen würden, und auf diese Weise kamen Arbeiten zustande, die später für die Schädlingsbekämpfung ganz allgemein von grossem Wert wurden und zugleich in das Gebiet der Desinfektion und der Chemotherapie führen sollten! Es hat keinen Sinn, all die krummen Wege aufzuzeichnen, die wir

¹⁾ Helv. 27, 71 (1944).

selbst gewandert sind und durch diese vielen Irrungen zu gehen, die oft ihren Grund darin hatten, dass wir doch zu wenig mit den physiologischen und biologischen Verhältnissen rechneten. Die anfängliche Beschränkung auf das Gebiet der Wollschädlinge, insbesondere der Kleidermotte, gab wohl eine gewisse Einseitigkeit, aber sie hatte den Vorteil, dass wir das ganze Jahr mit gleichmässigem biologischen Material untersuchen konnten und diese Methodik stets verlässliche Resultate gab. Die quantitative Testierung wasserunlöslicher organischer Substanzen kann wegen der stets gleichbleibenden Bedingungen der Wollimprägnierung mit Leichtigkeit durchgeführt werden, so dass alle diese Vorbedingungen grössere Täuschungen ausschliessen mussten.

Da statt jeweils einige Dutzend, unter verschiedenen biologischen Bedingungen lebende Insektenarten zu untersuchen, nur maximal 2—3 Arten von Keratinfressern (*Tineola*, *Attagenus*, *Anthrenus*) getestet wurden, haftet den Resultaten aus den ersten 5 Jahren diese Einseitigkeit an, denn heute wissen wir, welche ausgesprochene Spezifität ganz besonders organische Frassgifte gegenüber den verschiedenen Insektenarten zeigen können.

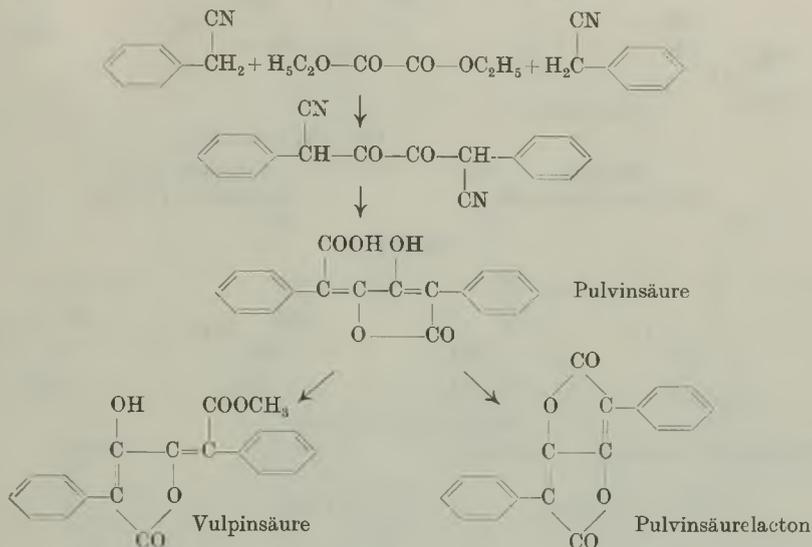
Die frühere Schädlingsbekämpfung hat mit Kanonen auf Spatzen geschossen, wie anders könnte man die Anwendung von Arsenik, von Calcium-, Kupfer- und Bleiarseniaten, oder von Barium-, Strontium- und Calciumsilicofluoriden bewerten! Die Phantasie wurde dann verfeinert, unzählige organische Verbindungen herangezogen, Farbstoffe wie Dinitro-naphtol, Malachitgrün, Krystallviolett, Methylenblau als wirksame Körper getestet und damit auch der Übergang gefunden zu Phenothiazin, Phenothioxin, Xanthon, Phtalonitril, Dinitro-kresol, Dinitro-hexyl-phenol, Dichlor-benzol-sulfamid usw.

Zur Zeit der Wiederaufnahme unserer Arbeiten im Jahre 1934 hatten wir die einige Jahre früher dargestellten Kondensationsprodukte von Isatin-5-sulfosäure mit 2 Mol Chlorphenolen als Mottengift in den Händen¹⁾, jedoch wurden die Verbindungen technisch nie hergestellt. Aus der verwirrenden Fülle der Literatur mit ihren völlig widersprechenden Befunden wurden wir nicht klug, und so wählten wir uns — wie man dies so oft tut — die Natur als Lehrmeisterin. Unter den Naturprodukten sind es besonders die von den Pflanzen produzierten verschiedenartigen Lactone, die im Tierkörper in vielen Fällen „irgend etwas können“, wiewohl es nun nicht gleich herzwirksame Glucoside der Digitalis- oder Strophanthusreihe zu sein brauchen. Auch andere Lactone polycyclischer Ringsysteme, wie die Saponine oder die etwas weniger komplizierten lactonringhaltigen Giftstoffe der Santonin- und Picrotoxin- oder der Imperatorinreihe waren uns zu wenig durchsichtig, und so begannen wir bei der Vulpinsäure unsere Betrachtungen

¹⁾ Helv. 27, 73 (1944).

anzustellen, einem in verschiedenen Flechtenarten, besonders in der *Cetraria vulpina* und im Wolfsmoos vorkommenden, gelb gefärbten insektengiftigen Produkt. Mit diesem Thema startete Herr Dr. *H. Martin* bei seinem Eintritt in die Firma. Wir stellten uns rasch die Verbindung her (Tabelle 1):

Tabelle 1.



Die Nachkontrolle ergab, dass diese Körper ausgezeichnet insektizid wirksam sind. Aber noch ein anderes Modell aus der Pflanzenwelt diente uns als Vorbild: das Rotenon, wichtigster Giftstoff (Insekten- und Fischgift) der Derriswurzel (id. mit „Cube“ in Peru, als Fischgift verwendet). Es hat neben dem Pyrethrum aus der dalmatinischen Kompositen *Chrysanthemum cinerariaefolium* weitaus die grösste praktische Bedeutung erlangt. Mit der Formulierung von *La Forge* und *Butenandt* des Rotenons konnten wir wohl etwas anfangen, jedoch sagte uns die Formel des Pyrethrins, die auf den prächtigen Arbeiten von *Staudinger* und *Ruzicka* beruht, vorläufig nicht viel (Tabelle 2).

Erst in jüngster Zeit sollten uns die Zusammenhänge klarer werden zwischen Konstitution und toxischer Wirkung. Darüber später. Ohne darauf Rücksicht zu nehmen, dass Rotenon ein Kontaktgift ist, wurden die Molekeln nach verschiedenen Richtungen theoretisch abgetastet, als γ -Lacton aufgefasst und auf Grund dieser Überlegungen und denjenigen an der Vulpin- und Pulvinsäure folgende Synthesen ausgeführt (Tabelle 3).

Tabelle 2.

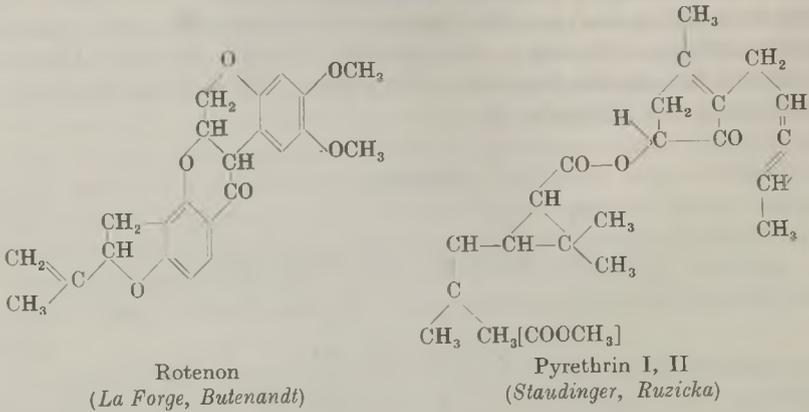
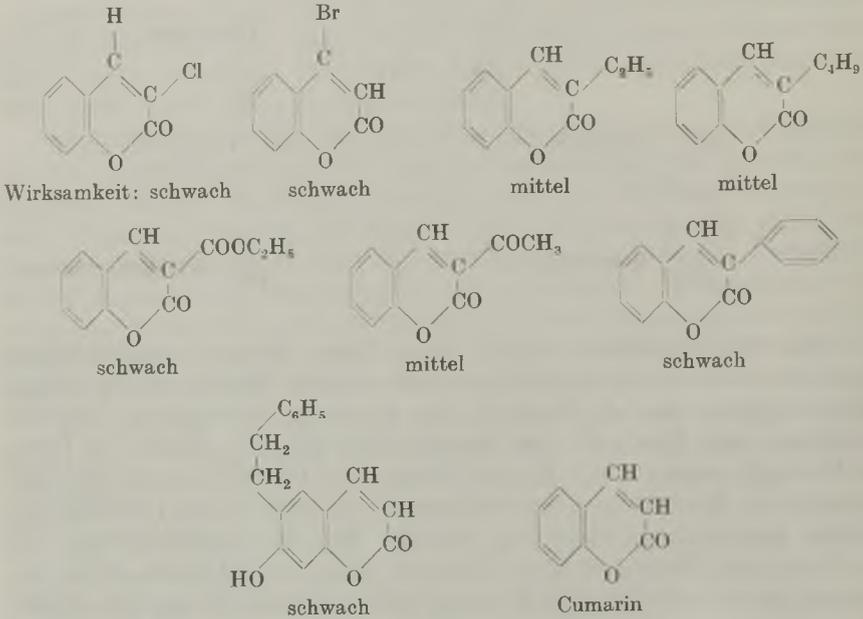


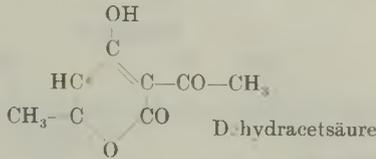
Tabelle 3.



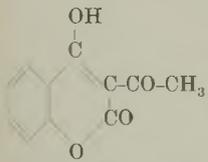
Diese untersuchten Cumarinderivate bereiteten eine Enttäuschung, denn ihre Wirksamkeit war eine schwache. Die Lactongruppe allein reicht demnach zur Entfaltung einer kräftigen toxischen Wirkung nicht aus, obschon bekannt ist, dass das einfache Cumarin, in relativ hoher Dosierung, auf Regenwürmer und Frösche narkotisch wirkt. Bei Warmblütern ist die toxische Wirkung vorherrschend (Steinklee!). Es sei aber im Zusammenhang mit den nachfolgenden Ausführungen hier schon auf die obigen 3 Verbindungen aufmerksam gemacht, welche mittlere Wirksamkeit zeigen.

Sehr gute Resultate erzielten wir bei einer chemisch verwandten Gruppe, und zwar ausgehend von der Dehydracetsäure und dann übergehend zu den weniger flüchtigen Benzotetrensäure-carbonsäureestern und den entsprechenden Methylketonen (Tabelle 4).

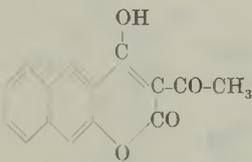
Tabelle 4.



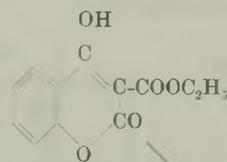
Wirkung: sehr gut



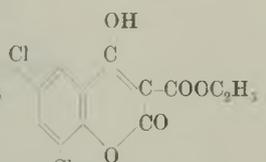
sehr gut



sehr gut

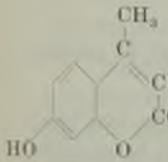


sehr gut

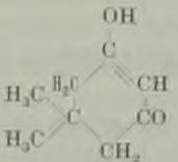


sehr gut

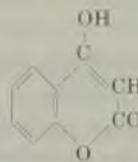
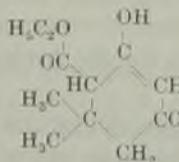
Benzotetrensäurederivate



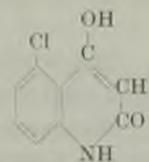
β -Methyl-oxycumarin
schwach



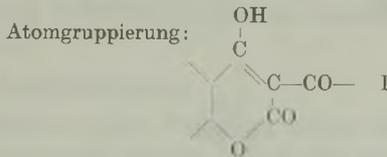
Dimethyl-dihydroresorcin-carbonester
schwach



Benzotetrensäure
schwach!



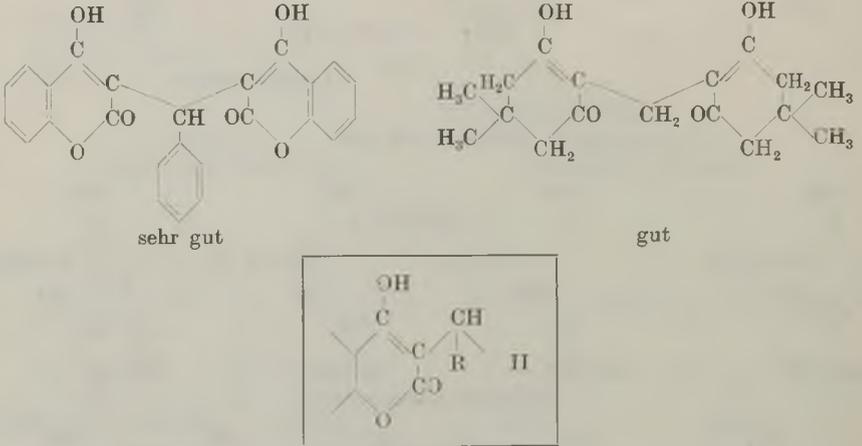
Diketo-chlorchinolin
schwach



Die Benzotetrensäure selbst hat keine Wirkung, ebenso wenig das Diketo-chlorchinolin und das einfache Dimethyl-dihydroresorcin bzw. sein Carbonsäure-ester. Das liess uns vorläufig die Vermutung aufkommen, dass die sub I (eingerahmtes Bild der Tabelle 4) bezeichnete Atomgruppierung für eine gute insektizide Wirkung massgebend sei, d. h. Ketoderivate von α, γ -Lactonen. Auf den ersten Blick überraschend ist nun, dass die Benzotetrensäure (4. Formel auf

Zeile 3 obiger Tabelle), die aus dem hochwirksamen Benzotetronsäure-carbonsäure-ester (3. Formel auf Zeile 2) durch Verseifung und Decarboxylierung entsteht, die insektizide Wirksamkeit beinahe verloren hat. Diese Benzotetronsäure jedoch, wie auch die Dihydro-resorcinderivate, werden zu aktiven Verbindungen gesteigert, wenn man sie mit Aldehyden kondensiert (Tabelle 5.)

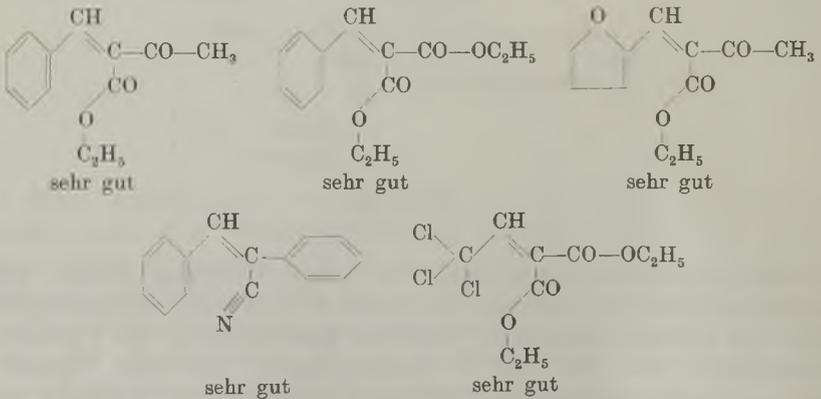
Tabelle 5.



Das würde heissen, dass wir die Atomgruppierung I mit II (siehe oben) ergänzen dürfen.

Wenn wir aber noch einen Schritt weiter gehen und den Lactonring des Cumarins aufschneiden, indem wir Individuen von folgender Struktur herstellen (Tabelle 6).

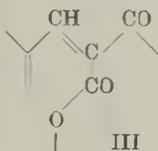
Tabelle 6.



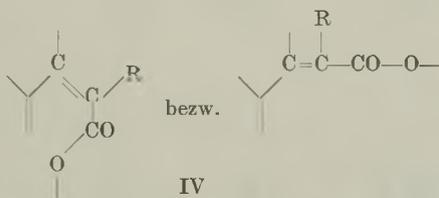
d. h. den Benzal-acetessigester, den Benzal-malonester, den Furfuryliden-acetessigester, Benzal-benzylcyanid (Nitril der Stilben-

α -carbonsäure) und den Chloraliden-acetessigester, so sind diese Verbindungen, wenngleich ziemlich flüchtig, sehr stark wirksam.

Hier kommen wir zur Atomgruppierung III.



Auf Grund weiterer Arbeiten schälte sich die Erkenntnis heraus, dass diese Gruppierung III in



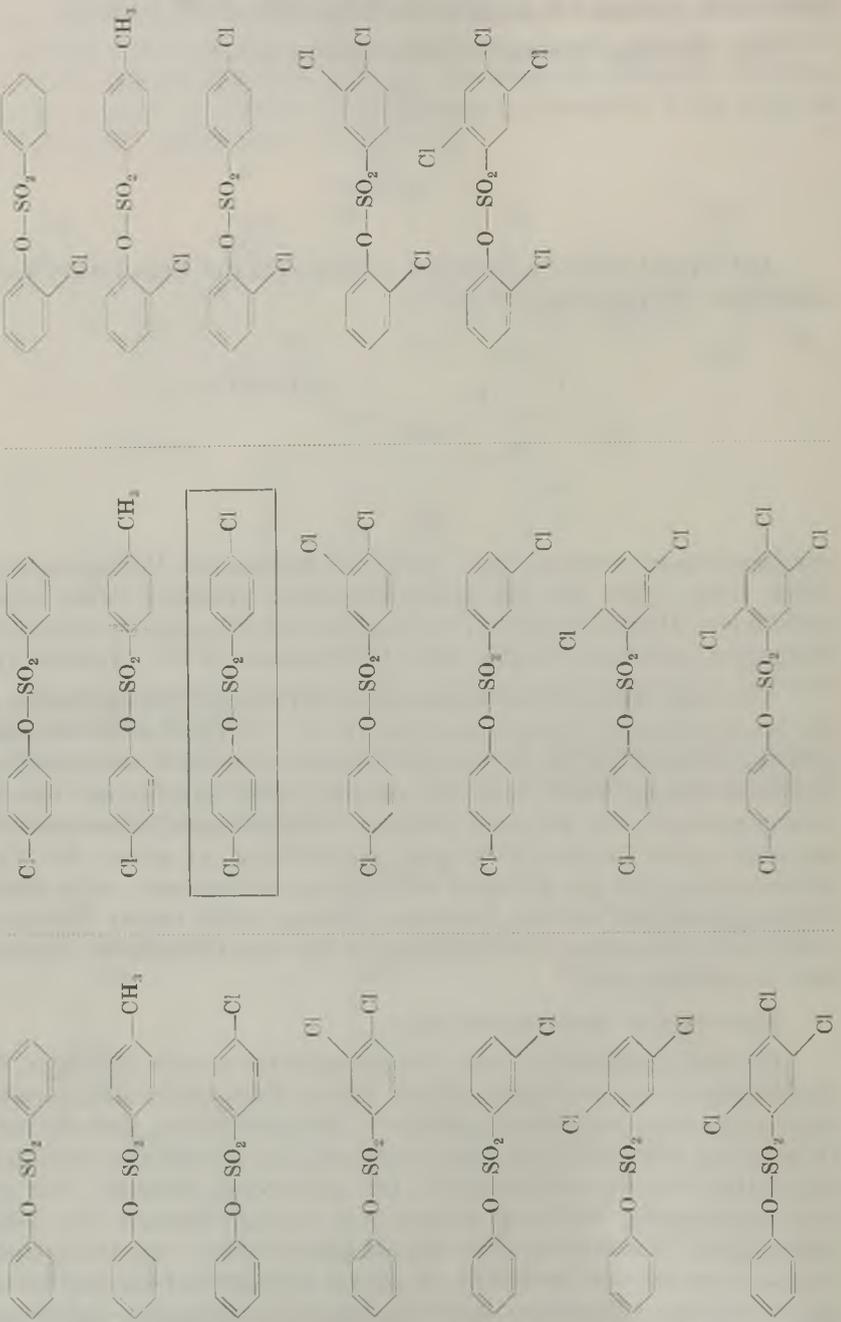
verallgemeinert werden darf, wobei R bestimmte Bedingungen erfüllen muss, über die wir später Kenntnis erhalten (hohe Lipidlöslichkeit). Diesem Schema IV gehorcht auch die eingangs dieser Ausführungen erwähnte Vulpin- bzw. Pulvinsäure (S. 897, Tabelle 1).

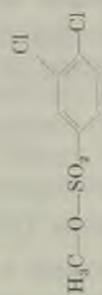
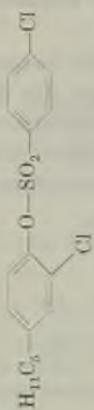
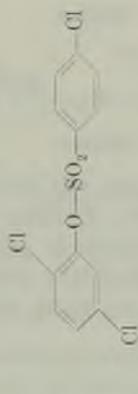
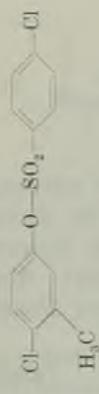
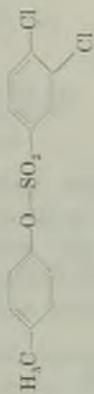
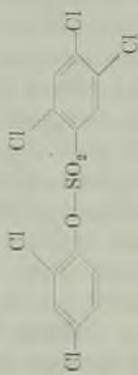
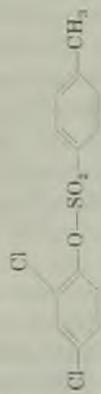
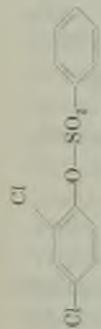
Nun aber sind alle bisher gezeigten wirksamen Verbindungen mit der beschriebenen Atomgruppierung (I, II, III) für den Mottendauerschutz unbrauchbar, da sie wie das Rotenon oder die Pyrethrine durch Lichteinwirkung rasch zerstört werden. Wir hatten uns das Ziel weiter gesteckt: wir mussten haltbare Verbindungen bekommen. Wir tasteten weiter herum. Hier eine Aufzählung zu geben der vielen untersuchten und als wirksam befundenen Substanzen, wäre sinnlos. Wirkungslosigkeit ist das Normale, solange nicht tiefere Kenntnisse über die strukturellen Vorbedingungen für eine biologische Wirksamkeit vorhanden sind.

Eine weitere Arbeitsrichtung:

Bei der Ausfärbung eines Polarrots hatte es sich erwiesen, dass die Motten daran zugrunde gingen. Dieser Farbstoff, völlig gereinigt, ergab keine Spur von Mottengiftigkeit. Wir vermuteten, dass die bei der Herstellung entstandenen kleinen Mengen an Toluolsulfo-phenolester das aktive Prinzip sein könnten. Die ganz reine Substanz war auch hier wirkungslos. Wirkung zeigten nur winzige Spuren von Toluolsulfochlorid. Wir stellten aber einmal ganze Serien von aromatischen Sulfo-estern dar und fanden in der ganzen Gruppe nur ein Individuum, das hohe Toxizität aufwies, nämlich den p-Chlorphenol-p-chlorbenzolsulfo-ester (ingerahmt, Tabelle 7).

Table 7.





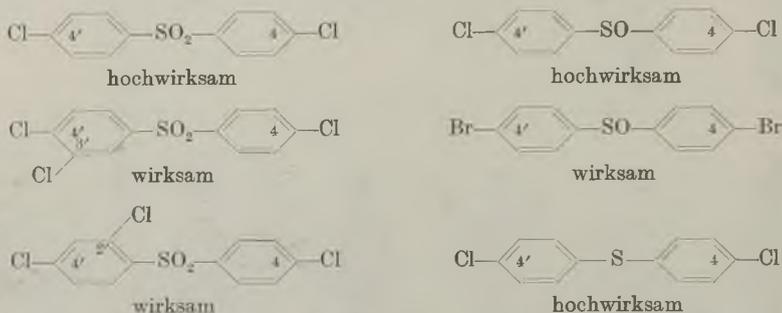
Merkwürdig ist, dass auch die Sulfo-ester aliphatischer Alkohole nur schwache Wirksamkeit zeigen und direkt unfassbar ist und bleibt, speziell hier, die hohe Selektivität.

Aus früheren Arbeiten in einem andern Gebiet besaßen wir noch das p,p'-Dichlordiphenylsulfon. Als Frassgift zeigte die Substanz eine für uns bis dahin nie gesehene überragende Wirksamkeit. Dies verpflichtete direkt, eine grössere Anzahl von Sulfonen und deren Abkömmlinge darzustellen und biologisch zu untersuchen.

Tabelle 8 zeigt die wirksamen Verbindungen:

Tabelle 8.

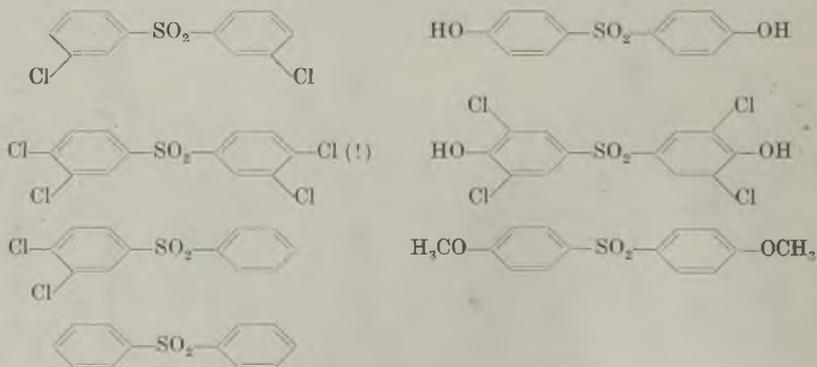
Wirksamkeit:



Links sehen wir die 3 wirksamsten Sulfone, rechts die besten Sulfoxyde bzw. Sulfide. Bei diesen 3 Gruppen wurden ebenfalls, soweit dies Einblick geben konnte, die stellungsisomeren Methyl- und Halogenderivate studiert: überall Unwirksamkeit! (Tabelle 9). Aus der grossen Zahl dieser Fehlschüsse sollen nur wenige erwähnt sein:

Tabelle 9.

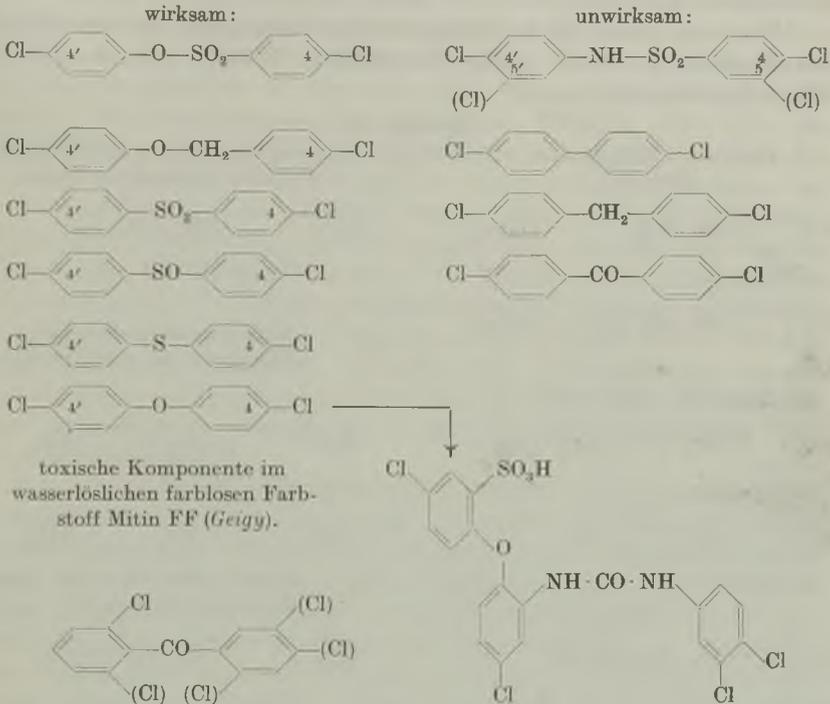
keine Wirksamkeit:



Diese Befunde lassen vermuten, dass es stets p,p'-halogenierte 2-kernige Benzolderivate sein müssen, die höchste Wirksamkeit zei-

gen. Zusammengefasst zeigen die in dieser Arbeitsrichtung erhaltenen Resultate die stark vereinfachte Tabelle 10.

Tabelle 10.
Frassgifte (unlöslich in Wasser).

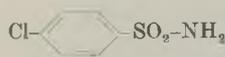
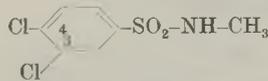
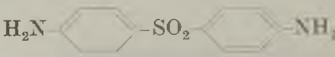
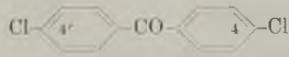
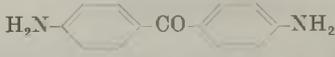
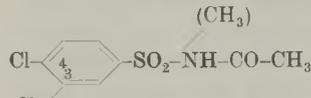
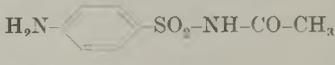
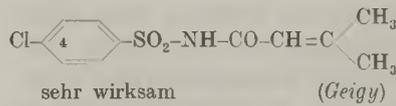
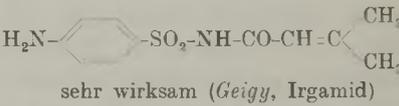
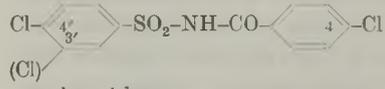
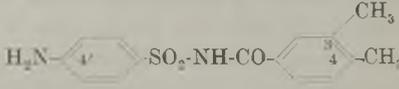
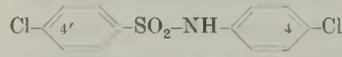
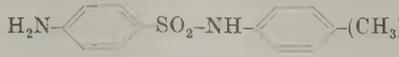


Auch hier sind Ausnahmen zu sehen (Kolonne rechts), die vorerst nicht erklärlich erscheinen. Es ist nochmals zu betonen, dass diese Resultate lediglich an Mottenraupen gewonnen wurden, deren Verdauungsapparat entsprechend der einseitigen Keratinnahrung ebenfalls einseitig eingestellt sein muss. Die erste Verbindung rechts in obiger Tabelle in Form des 3,4-Dichlorsulfonyl-3',4'-dichloranilids, ohne nennenswerte Mottengiftigkeit zu besitzen, ist ein ausgezeichnetes Frassgift gegen Coloradokäfer und deren Larven. Auch andere hier erwähnte, für Keratinfresser ungiftige Verbindungen zeigen bei anderen Fressertypen gute Wirksamkeit. Es ist einleuchtend, dass Insektenarten, die eine vielseitigere Nahrung, wie grüne Blätter, Stengel, Früchte aufnehmen, ein vielseitigeres Gemisch von Verdauungsfermenten als die Keratinfresser besitzen müssen und sie werden deshalb, da man sicher nur einzelne dieser Fermente treffen muss, durch Giftstoffe leichter verwundbar sein. Über den Mechanismus der Frassgiftwirkung glauben wir heute bereits Anhaltspunkte zu besitzen und hoffen, in einer spätern biologischen Arbeit darüber berichten zu

können. — Überraschend war uns zunächst die Wirkungslosigkeit des 4,4'-Dichlordiphenyl-ketons (unterste Formel rechts auf Tabelle 10), während sämtliche chlorierten Benzophenone, die ein Chloratom in Orthostellung zur Ketogruppe enthalten, zu den guten Frassinsektiziden gehören.

Nun eine kurze Betrachtung: Wenn wir anhand der nachfolgenden Zusammenstellung einige Vergleiche (Tabelle 11) anstellen, so fällt folgendes auf:

Tabelle 11.

Insektizide Wirksamkeit (Motten)		Chemotherapeutische Wirksamkeit (Bakterieninfektion der Maus)
 wirksam	(Jgfg)	 Prontosil album
 (in Eulan BL) sehr wirksam	(Jgfg)	(Sulfanilamidgrundkörper Jgfg-Domag) sehr wirksam
 hochwirksam	(Geigy)	 sehr wirksam
 unwirksam		 in vivo unbrauchbar, in vitro Hemmung (R. Kuhn)
 (Cl) sehr wirksam (Geigy)		 Albuclid (Schering) sehr wirksam
 sehr wirksam (Geigy)		 sehr wirksam (Geigy, Irgamid)
 (Cl) sehr wirksam		 hochwirksam (Geigy, Irgafen)
 nicht wirksam		 nicht brauchbar

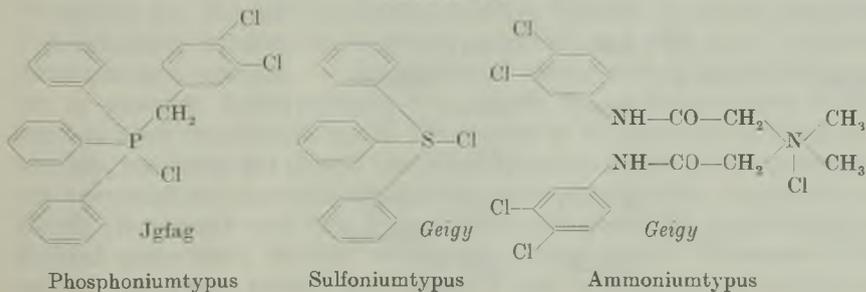
Das im Eulan BL (benzinlöslich) der *I. G. Farbenindustrie A.G.* enthaltene 3,4-Dichlorbenzolsulfonmono-methylamid (Formel 2 links in obiger Tabelle) ist ein stark mottengiftiges Produkt. Sehr gut wirksam ist auch das in den gleichen Patentkomplex der *I. G. Farbenindu-*

strie A.G. fallende p-Chlorbenzolsulfamid. Das dieser letzten Verbindung entsprechende p-Aminobenzolsulfamid (Formel 1 oben rechts) ist die Grundsubstanz fast aller, in der Chemotherapie der bakteriellen Infektionen verwendeten Verbindungen.

Es waren allerdings nicht solche Gesichtspunkte, die uns schon sehr früh das als Frassgift hochwirksame 4,4'-Dichlordiphenylsulfon entdecken liessen (Formel 3 links). Aber auch dieses Produkt findet seine Diaminoparallele in dem ebenfalls chemotherapeutisch angewandten Diaminodiphenylsulfon (Rodilon, Tibatin, Promin). Die acylierten Chlor- bzw. Dichlorbenzolsulfamide, von uns aus Gründen der besseren Benzinlöslichkeit und des Nichtauskrystallisierens auf der Wollfaser hergestellt, führen hinüber zum Albucid (*Schering*) im Falle der Acetylierung, und zu Irgamid bzw. Irgafen von *Geigy* im Falle der Dimethylacroylierung bzw. 3,4-Dimethylbenzoylierung. Das nicht insektizide 4,4'-Dichlorbenzolsulfanilid hat seinen ebenfalls sterilen Partner im Sulfanilamidgebiet. Derartige Beispiele lassen sich vermehren. Die eben erwähnten Arbeiten über die Acylierung von sulfonamidartigen Insektiziden führten uns hinüber in das Sulfanilamidgebiet (gemeinsame biologische Basis: Fermenthemmungen, bzw. Fermentblockierungen).

Wie dies auch im Sulfanilamidgebiet später mehrfach geschehen ist, haben wir schon sehr frühzeitig versucht, das Schwefelatom in den eben genannten Chlorbenzolsulfamiden durch Phosphor zu ersetzen, um auf diese Weise, wenn möglich, höhere Effekte zu erreichen. Es lagen bereits grössere Arbeiten im Oniumgebiet hinter uns, da wir auf diese Weise glaubten, das Ziehvermögen der wasserlöslichen Substanzen auf die Wollfaser erreichen zu können. Wie dies bei den sulfogruppenhaltigen, farblosen mottentoxischen Farbstoffen geschehen ist, suchten wir auch Zusammenhänge zu finden zwischen insektengiftigen basischen Farbstoffen (siehe S. 896) und farblosen toxischen Körpern mit basischen, salzbildenden Gruppen. Es wurden Ammonium- und Sulfoniumverbindungen synthetisiert, da bereits die *I. G. Farbenindustrie A.G.* ein Dichlorbenzyl-triphenyl-phosphoniumsalz in den Handel brachte (Eulan NK). Tabelle 12 zeigt einige Typen.

Tabelle 12.

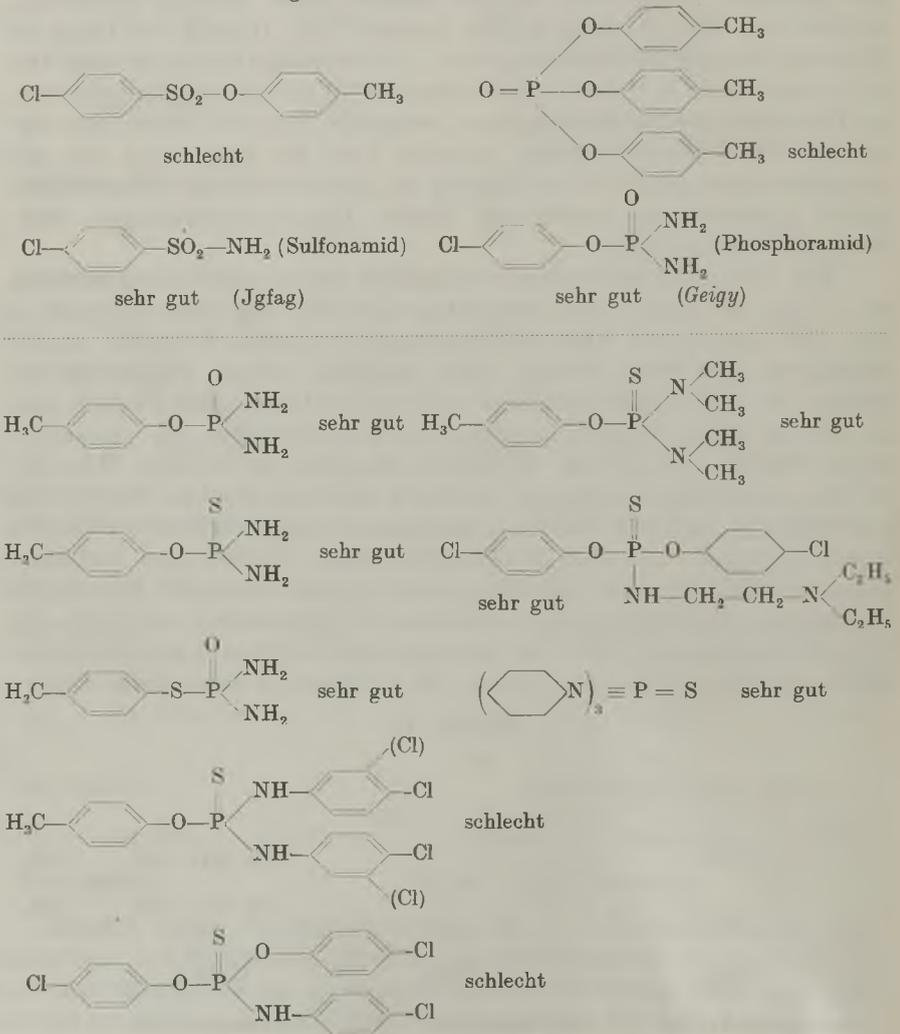


Die von uns patentierten Sulfonium- und Ammoniumtypen kamen dann nicht zur technischen Herstellung, da die besonderen Eigenschaften des Mitin FF, die in diesem Gebiet geleistete wissenschaftliche Arbeit — kommerziell gesehen — zwecklos werden liess. Doch daraus entstand das Desogen (für Hand- und Instrumentendesinfektion in der Chirurgie stark gebraucht), sowie eine ganze Reihe neuer Arbeitsrichtungen!

Der Übergang von Schwefel auf Phosphor mag noch auf Tabelle 13 gezeigt werden:

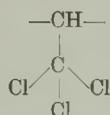
Tabelle 13.

Wirksamkeit des Frassgifts an Mottenlarven:



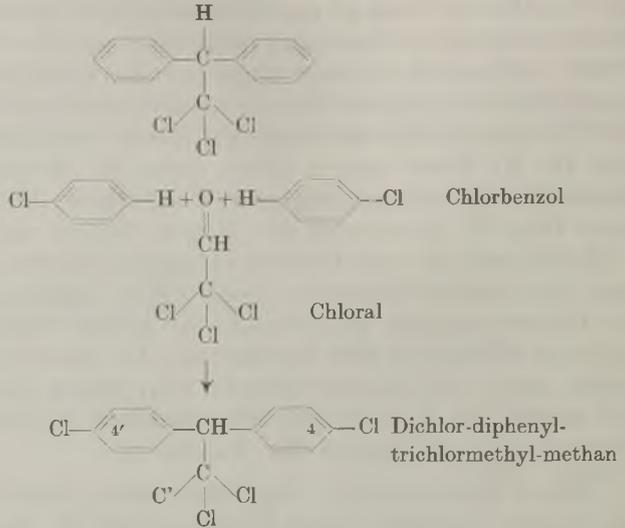
Bei den beiden letzten Vertretern (links unten) ist ohne weiteres die Parallele zu ziehen mit dem ebenfalls schlecht wirksamen 4'-Chlorbenzolsulfo-4-chloranilid (siehe unterste Formel links Tabelle 11, S. 906), während die an den Aminogruppen durch Wasserstoff oder aliphatisch substituierten Phosphoramide mit den guten Wirksamkeiten der Chlorbenzolsulfamide korrespondieren. Bis dahin beschäftigte sich Herr Dr. *H. Martin* zuerst allein, dann mit seinen Mitarbeitern, den Herren Drs. *R. Hirt*, *O. Neracher*, *C. Glatthaar*, *H. Zaeslin*, *F. Häfliger* sowie Herr *W. Stambach* mit diesem Gebiet, und es war Herr Dr. *P. Müller*, der, teilweise fussend auf den bisherigen Resultaten, parallel dazu, die Aufgabe übernahm, auch andere Insektenarten in den Kreis der Untersuchungen zu nehmen. Er prüfte vorwiegend an Fliegen und fand schliesslich eine Verbindung, die, wie es sich nachher herausstellte, schon seit langem bekannt war, jedoch schon gute Wirksamkeit zeigte. Die Konstitution war die eines Diphenyl-trichlormethylmethans (oberste Formel der Tabelle 14).

Durch Kondensation von Chloral mit 2 Molekeln Chlorbenzol ist eine weitere Substanz dieser Gruppe erhältlich, das Dichlor-diphenyl-trichlormethyl-methan, die eine derart hohe insektizide Wirksamkeit zeigte, wie dies bisher von einer synthetischen Substanz noch nie beobachtet wurde. Was im Laboratorium wahrscheinlich erschien, beobachtete Herr Dr. *P. Müller* im Feldversuch an Coloradokäfern, dass nämlich die Substanz eine ganz ausgesprochene Kontaktwirkung hatte. Aus dem hochwirksamen Frassgift Dichlordiphenylsulfon war durch Ersatz der $-SO_2$ -Gruppe durch die Gruppe

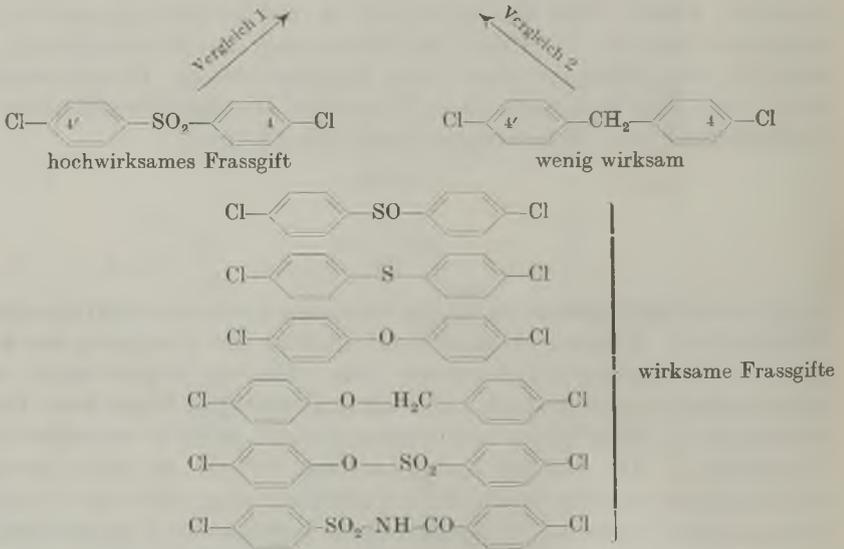


ein Kontaktgift geworden (beide Gruppen sind stark elektronegativ!) (Vergleich 1). Ebenso überraschend aber ist der Übergang des wenig giftigen Dichlor-diphenylmethans, das offenbar wegen seiner nicht aufgelockerten und deshalb nicht additionsfähigen Para- bzw. Orthostellungen im Benzolkern sich pharmakologisch nicht betätigen kann (Vergleich 2). Die auf der nachstehenden Tabelle 14 unten gezeigten 6 Substanzen wurden schon früher erwähnt und sind zum Vergleich herangezogen worden. — Ausgedehnte biologische Untersuchungen, die in unserem Laboratorium von Herrn Dr. *R. Zinkernagel*, insbesondere aber von Herrn Dr. *R. Wiesmann* in Wädenswil durchgeführt wurden, machten auf Grund der Eigenschaften dieser Substanzgruppe auf verschiedene Anwendungsgebiete aufmerksam. Im Gegensatz zu Derris (Rotenon) und den Pyrethrinen, die ebenfalls hochwirksame Kontaktgifte sind, ist die vorliegende synthetische Substanz weitgehend stabil und zwar sowohl gegen Licht, wie gegen die biologische

Tabelle 14.



Wirksubstanz des Gesarol, Gesapon, Neocid, Neocidol (*Geigy*)
 erstes hochwirksames Kontaktgift.

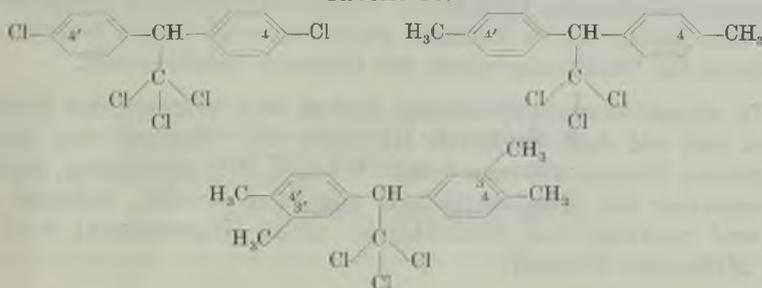


Oxydation. Während bei Rotenon und Pyrethrin die Wirkung sehr oft reversibel ist, d. h. bei Anwendung von knappen oder unterschwelligen Dosen die Tiere sich wieder erholen, ist dies in der Gesarol-Neocidreihe nie beobachtet worden: jede eingetretene Lähmung führt unfehlbar zum Tode. Die hohe Stabilität dieser Verbindungsgruppe ermöglichte es, das Gesarol zuerst einmal im Pflanzenschutz anzuwenden

und zwar sowohl als monatelang in seiner Wirkung vorhaltendes Spritzmittel und Stäubemittel, wie auch als Gesapon, d. h. als Emulsion zur Bekämpfung der vielen, als Wurzelschädlinge auftretenden Insektenlarven (Vorschlag *R. Wiesmann*). Das Studium der Anwendungsgebiete für derartige Produkte ist zu einem breiten wissenschaftlichen Felde geworden. Die Fliegen- und Mückenbekämpfung kann heute, wegen der Dauerwirkung dieser synthetischen Substanzen, wirksam durchgeführt werden. Dies hat eine umso grössere hygienische Bedeutung, als nicht nur in den warmen Ländern den Anophelesarten als Überträger von Malaria und andern Tropenkrankheiten auf den Leib gerückt werden kann, sondern es in den letzten Jahren wahrscheinlich gemacht worden ist, dass gewisse Fliegenarten auch in unseren Gegenden gefährliche Krankheitsüberträger sind (z. B. Poliomyelitis). Es ist fast überflüssig davon zu reden, welche Bedeutung diese relativ stabile Verbindungsgruppe z. B. in der Bekämpfung der als Flecktyphusüberträger gefürchteten Laus in verschiedenen Ländern hat! Wer sich je in Nordafrika oder dem Orient aufgehalten hat, ist sich beim Anblick der vielen Augenkranken bewusst geworden, welche Bedeutung auch in dieser Richtung der Fliegenbekämpfung zukommt. Im übrigen ist es bemerkenswert, dass in unserer Landwirtschaft der Name „Gesamol“ durch die Stallfliegenbekämpfung erstmalig zu einem bekannten Begriff geworden ist (*Wiesmann*).

Und nun die Wirkungsweise des Dichlordiphenyl-trichlor-methyl-methans (D.D.T.). Wir vergegenwärtigen uns noch einmal die beiden Typen von Mundwerkzeugen (Seite 893, Typus A = Fresser, Typus B = Sauger), und es wird eindrucklich, warum nun gerade Kontaktinsektizide eine derartige Bedeutung haben. Alle saugenden Insekten (Fliegenarten, Mückenarten, Blattlausarten, Ektoparasiten wie Läuse, Flöhe, Wanzen usw.), aber auch gewisse A = Fressertypen, wie Kornkäfer und andere Rüsselkäfer, Insektenschädlinge des Holzes usw. können getroffen werden. Aber noch mehr: die fressenden Insekten sind damit ebenfalls zu vernichten. Das Anwendungsgebiet des Frassgiftes ist demnach beschränkt, dasjenige des Kontaktgiftes generell.

Tabelle 15.



Wenn wir die 3 Formeln der Tabelle 15 betrachten, so wirken alle 3 Substanzen auf die Mottenlarven (*Tineola biseliella*) ausgezeichnet. Gegen die *Anthrenus*- und *Attagenus*arten verhält sich das 4,4'-Dichlordiphenyl-trichlormethyl-methan (D.D.T.) ebenso gut, während gegen letztere das Dimethyldiphenyl-trichlormethyl-methan (rechts) und das in der Mitte unten stehende Tetramethylprodukt bei gleichen Konzentrationen nur geringen bzw. keinen Einfluss ausüben. Wenn wir uns die 3 Larven ansehen, Tafel III, Figur 8, 9, 10, so dürfen wir uns folgender Überlegung nicht verschliessen: Die toxische Wirkung tritt ein mit der Berührung. Je grösser die berührende Oberfläche des Insekts, je rascher tritt die Vergiftung ein. Eine nicht stark behaarte Mottenraupe wird schneller vergiftet sein, als eine behaarte Insektenlarve (*Anthrenus*, *Attagenus*) (siehe die Bilder), bzw. eine nur mit den Füssen die Oberfläche berührende Imago (z. B. *Anopheles*). Für derartige, nur kleine Oberfläche bietende Tiere sind Substanzen „höchster Giftigkeit“ notwendig. Auf diesen Begriff „höchste Giftigkeit“ müssen wir noch zurückkommen.

Ein einfacher Versuch gibt einen Begriff von der Wirksamkeit dieser Substanzen. In 2 gleich konstruierte Glaskasten mit Holzrahmen, deren 2 gegenüberliegende, in 5 cm Distanz voneinander angeordnete Scheiben von 50×50 cm herauschiebbar sind und die auf der Innenseite mit einer kleinen Menge eines feinen Nebels der 1-promill. Lösung (Aceton) der Wirksubstanz (D.D.T.) bespritzt werden, bringt man nach völligem Verdunsten des Lösungsmittels je eine grössere Anzahl, z. B. 50 Stück Stubenfliegen (*Musca*) hinein. Die Scheiben des zweiten Kastens werden nach dem Bespritzen und vor dem Einlassen der Fliegen mit einem trockenen, sauberen Wollappen 200mal abgerieben (je 5mal 20mal kreuz und 5mal 20mal quer), so dass das Glas blank geputzt aussieht. Wenn auch viel langsamer, so fallen doch im zweiten Kasten die Fliegen nach 20—30 Minuten herunter und gehen nach einigen Stunden zugrunde. Wirkung und Tod treten im ersten Kasten natürlich viel schneller ein. Man kann nun genau ausrechnen, dass für die Vergiftung einer Mottenraupe (auch Fliegen) Substanzmengen in der Grössenordnung von 10^{-5} bis 10^{-6} γ (1 γ = 1 Millionstel Gramm) pro cm^2 Oberfläche vorhanden sein müssen (1 Billionstel Gramm). Und davon werden natürlich nur kleine Bruchteile vom Insekt durch Kontakt aufgenommen! Damit kommen wir bereits in die Wirkungsgrenzen der Gamone und Termone.

In einem Gesarolspritzbelag, der an den Wänden der Stallung haftet und auf dem alltäglich Hunderte bis Tausende von neu eindringenden Fliegen während 5 bis 6 Wochen (Beschmutzung, dadurch Verringerung der Kontaktfläche!) abgetötet werden, befindet sich pro cm^2 maximal (da Schichtdicke nicht eingerechnet) 5—7 γ = 5—7 Millionstel Gramm!



Fig. 3.



Fig. 4.



Fig. 5.



Fig. 6.

- Fig. 3: Tasthaare an der Spitze eines Unterlippentasters.
Fig. 4: Einzelhaar nach Fig. 3 (für mech. Reize).
Fig. 5: Leydig'scher Kegel } für chem. Reize.
Fig. 6: Grubenkegel }

(nach Escherich, Forstinsekten, Bd. 1.)



Fig. 7.

Autotomiertes Bein der *Calliphora vomitoria* in verschiedenen Stadien des Gesarolkrampfes.



Fig. 8.



Fig. 9.



Fig. 10.

- Fig. 8: Raupe der Kleidermotte (*Tineola biseliella*).
Fig. 9: Larve des Pelzkäfers (*Anthrenus*).
Fig. 10: Larve des Teppichkäfers (*Anthrenus*).



Fig. 11.
Apfelblütenstecher, eine
Knospe anbohrend

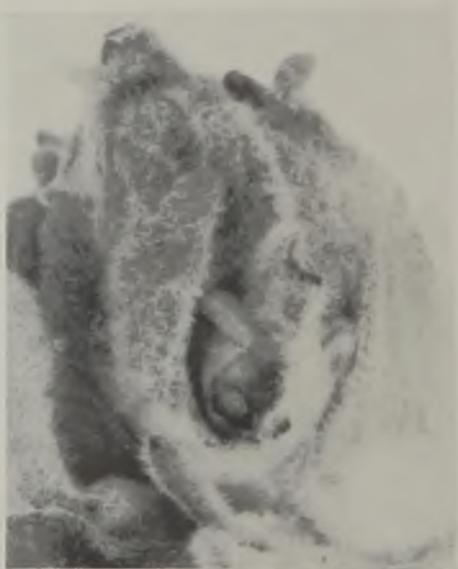


Fig. 12.
Apfelblütenknospe mit
dem Ei des Apfelblüten-
stechers im Grunde des
durch Präparation
künstlich erweiterten
Einstichkanals.

Zur Illustration der neuen Anwendungsgebiete mögen aus der grossen Zahl von Beispielen nur einige wenige herausgestellt werden: Der Apfelblütenstecher, *Anthonomus pomorum*, verlässt mit dem Schwellen der Blütenknospen der Apfelbäume sein Winterquartier. Da die Weibchen zu dieser Zeit unreif sind, führen sie während 8—10 Tagen an den Knospen einen Reifefrass durch, wobei sie mit ihrem Rüssel die Knospen anbohren und den austretenden Saft trinken. Zur Eiablage bohrt der Käfer neuerdings die bereits weiter entwickelten Knospen an und belegt sie mit je einem Ei (siehe Tafel IV, Figur 11 und 12). Die Larve frisst vor und während der Apfelblüte die Knospe aus, die am Aufgehen dadurch behindert wird. Gegen diesen Schädling konnte man bis anhin keine erfolgreiche Bekämpfung. Arsen und andere Frassgifte erwiesen sich als wirkungslos, da der Käfer sowohl beim Reifungs- als auch beim Eiablagefrass sich nur vom unvergifteten Knospeninnern ernährt! Grossversuche vor 2 Jahren in einzelnen Gegenden der Ostschweiz haben gezeigt, welch grosser Schaden durch Anwendung dieser neuen Methode (Gesarol) verhütet werden kann: die behandelten Bäume gaben den vollen Ertrag, die unbehandelten trugen keine Äpfel!

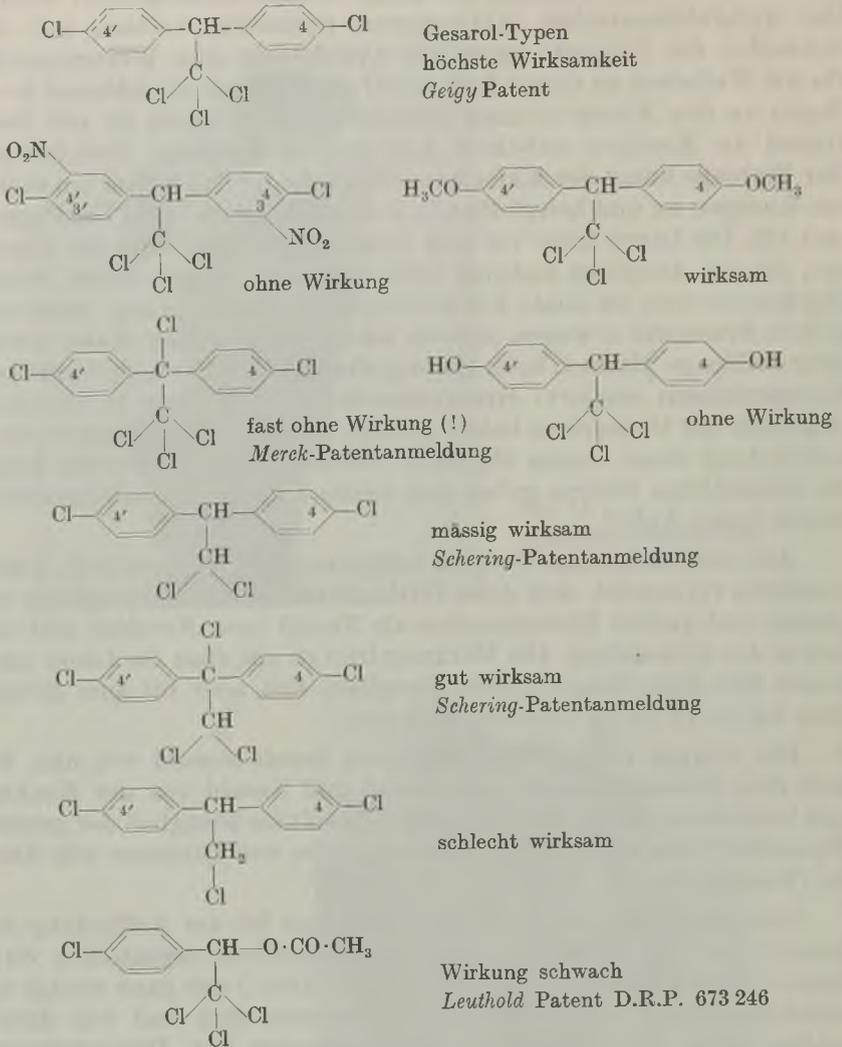
Auf andern inerten Trägern aufgebracht (Puder) oder in Emulsionsform verwendet, sind diese Wirksubstanzen zur Bekämpfung von Läusen und andern Ektoparasiten als Neocid bzw. Neocidol sehr einfach in der Anwendung. Die Wirkung tritt so ein, dass die Läuse nach kurzer Zeit ihre Saugtätigkeit einstellen, sich aber bis zum sichern Tode bis zu 12 bis 24 Stunden bewegen.

Die Gruppe dieser Wirksubstanzen wurde sowohl von uns, wie nach dem Bekanntwerden des Gesarol und Neocid von der Konkurrenz bearbeitet, wobei die gefundenen Resultate bezüglich der grossen „Spezifität“ der eigentlichen Gesarolgruppe von Interesse sein dürften (Tabelle 16).

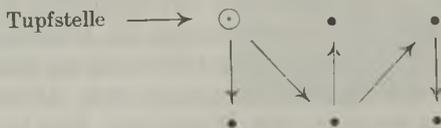
Bemerkenswert bleibt die Tatsache, dass bis zur Auffindung des Gesarol von den vielen synthetisch hergestellten organischen Substanzen (jedoch nicht von den Naturprodukten!) nur ganz wenige als kontaktinsektizid wirksam bekannt geworden sind und von diesen wenigen keine ein Anwendungsgebiet gefunden hat. Dies erschwert natürlich die Beantwortung der für den Chemiker so wichtigen Frage: warum ist Gesarol (D.D.T.) ein Kontaktgift? Damit eng verbunden sind auch die den Biologen ganz besonders interessierenden Fragen nach dem Eintritts- und Wirkungsmechanismus im Insektenkörper. Über die verschiedenen, mit solchen Fragestellungen in Zusammenhang stehenden Probleme wird in einer biologischen Arbeit später zu berichten sein. Die Beobachtungen von *Wiesmann*, dass bei Fliegen durch Betupfen eines Fusses (Tarse) mit Gesarollösung die Tremor- und Krampfauslösung das andere Bein des gleichen Beinpaars be-

Tabelle 16.

Kontaktinsektizide Wirkung:



fällt, von da weiter läuft zum nächsten Beinpaar im Sinne folgenden Schemas:



wonach die Vergiftung übergeht zu den Mundwerkzeugen (Lähmung) und der Reihe nach Flügel und Abdomen ergreift, liess eine Einwirkung

auf die Nervenendigungen wahrscheinlich machen. *Wiesmann* hat nun schon im Februar 1942 beobachtet¹⁾, dass gewisse Schmetterlingsarten (z. B. Frostspanner) unter dem Einfluss der Gesarolvergiftung die Beine abwerfen — autotomieren — und zwar wiederum nach dem Schema



d. h. übers Dreieck.

Auch *Emmel*²⁾ hat ähnliche Beobachtungen publiziert und *Zinkernagel* (Zoologisches Laboratorium der *J. R. Geigy A.-G.*) stellte fest, dass verschiedene Fliegenarten (*Musca*, *Calliphora*) ebenfalls ihre Beine unter D.D.T.-Reiz autotomieren, wenn auch weder regelmässig noch gesetzmässig. Liegt das amputierte Bein einer gesunden Fliege vollkommen ruhig (tot), so führen unter der Reizwirkung von Substanzen der Gesarolgruppe abgeworfene oder auch ausgerissene Beine während mehrerer Stunden selbständige Bewegungen durch. Sie zeigen einen typischen starken Tremor und heftige Zuckungen (siehe Tafel II, Figur 7). Auch das amputierte Bein einer gesunden Fliege (*Musca*) führt, mit einer Aceton- oder Paraffinöllösung der Wirksubstanz am Fuss oder an der Amputationsstelle betupft, nach wenigen Minuten die gleichen Bewegungen aus, wie das autotomierte Bein. Man kann aber noch weitergehen und derartige Beine durch Äther- oder Chloroformdampf stilllegen, worauf die Bewegungen nach Beendigung der „Narkose“ wieder von neuem einsetzen. Dieses Spiel lässt sich sehr oft wiederholen. Aber auch mit einem neurotrop wirkenden Spasmolyticum (*Atropintypus*) kann der Krampfzustand (Tremor) gelöst werden, wenn die Amputationsstelle damit betupft wird! Derartige Versuche dürften Beweis genug sein für die Eigenschaft dieser Verbindungs-kategorie, als ausgesprochene Nervengifte zu wirken. Für den Physiologen stellt sich aber auch unmittelbar die Frage: wieso kann dieses Bein selbständige Bewegungen ausführen, wo ist beim isolierten Bein das Nervenzentrum, bzw. wo entsteht der Kurzschluss? Die Antwort wird in einer demnächst erscheinenden Arbeit gegeben werden. Den typischen Tremor sehen wir nicht nur am isolierten Insektenbein, sondern z. B. auch an der ganzen Laus unter D.D.T.-Wirkung oder sogar beim mit relativ grossen Dosen derselben Substanz per os vergifteten Warmblüter (weisse Maus kann in diesem Tremor keine Nahrung aufnehmen).

Wir haben uns auch die Frage vorgelegt, wie kommt die Reizleitung zustande? Vom physikalisch-chemischen Standpunkt aus ge-

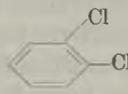
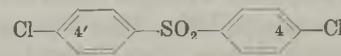
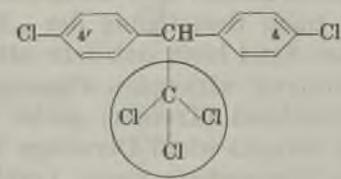
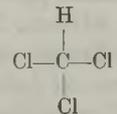
¹⁾ Mitt. Schweiz. Entomolog. Ges. XIX, 179 (1944).

²⁾ Z. hygien. Zoologie 35, 119 (1943).

sehen erscheint es ausgeschlossen, dass die Wirksubstanz in wenigen Minuten infolge Lösung in der viskosen Nervensubstanz und Diffusion durch dieselbe in alle Ganglien weitergeleitet wird. Es dürfte wahrscheinlich sein, dass der Transport ein ähnlicher sein wird wie beim Tetanustoxin, nämlich über die endoneuralen Lymphbahnen, und zwar gelöst in den Lipoiden der Lymphe. (Wegen der Beständigkeit der Wirksubstanz kann — wie dies beim Pyrethrin der Fall sein dürfte — ein fermentativer Abbau während des Transportes kaum in Frage kommen und darin ist wahrscheinlich der Grund zu suchen, warum jede Vergiftung ad exitum führt.) Ein Transport des Giftes muss sicher stattfinden, da eine Vergiftung nicht eintritt, wenn nach 3—5 Minuten vom Moment des Betupfens eines Fussendes an gerechnet die ersten Glieder des gleichen Fusses abgeschnitten werden (Beobachtung von Dr. R. Wiesmann).

In der Annahme, dass Dichlordiphenyl-trichlormethyl-methan in erster Linie seine Wirkung über das Nervensystem ausübt, haben wir als Chemiker folgende Überlegungen (Tabelle 17) angestellt:

Tabelle 17.

			Atemgift (Chlorbenzole)
			Frassgift (Dichlordiphenylsulfon)
			Kontaktgift (Dichlordiphenyl-trichloromethyl-methan)
			Inhalationsnarkotikum (Chloroform)

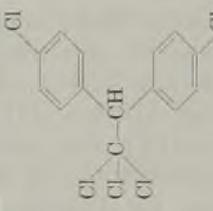
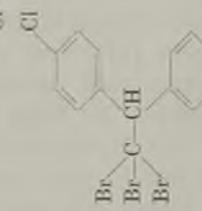
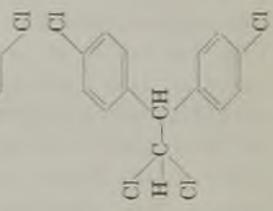
Chlorbenzol ist ein sehr gutes Atemgift, noch besser wirken o-Dichlorbenzol und das unter dem Namen Chlorocampher angewandte p-Dichlorbenzol (beide sind auch Kontaktgifte). Das schon mehrfach erwähnte, ausgezeichnete Frassgift 4,4'-Dichlordiphenylsulfon ist als nichtflüchtiges kondensiertes Chlorbenzol aufzufassen (mit eingeschobener, negativierender -SO₂-Gruppe). Das Dichlordiphenyl-trichlormethyl-methan enthält das gleiche, als Giftkomponente wirkende kondensierte Chlorbenzolsystem. An diesem System hängt die Restgruppe des Chloroforms. Chloroform, das ist längst bekannt, löst sich leicht in den Nervenlipoiden. Der mögliche Weg, um zu neuen

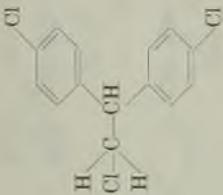
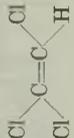
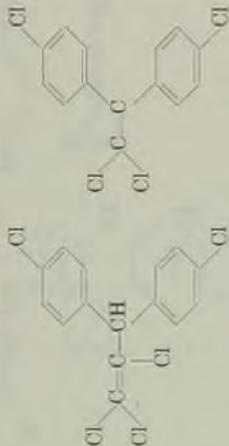
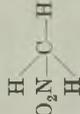
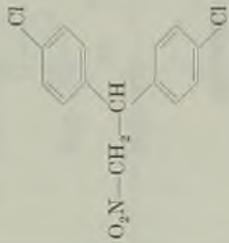
Kontaktgiften zu gelangen, würde in der Richtung liegen, dass man versucht, die Reste anderer Inhalationsnarkotika in das giftige kondensierte Chlorbenzolsystem einzuführen, eventuell sogar in andere, als insektengiftig bekannte Komponenten.

In der Zusammenstellung von Tabelle 18 sind auch praktisch nicht mehr verwendete Inhalationsnarkotika aufgenommen, da in diesem Falle eine vernünftige therapeutische Breite keine Rolle spielt. Es mag ausdrücklich betont werden, dass die in der Tabelle 18 gezeigten Verbindungen vorläufig einmal theoretisches Interesse haben, da sich für die meisten wegen Unbeständigkeit, zu grosser Selektivität der Wirkung, Preisfragen und andern Überlegungen die Herstellung im grossen nicht lohnt. Die experimentellen Arbeiten wurden in der Hauptsache von Herrn Dr. *Paul Müller* und seinen Mitarbeitern, speziell Herrn Dr. *W. Schindler*, und teilweise durch Herrn Dr. *F. Litvan* ausgeführt. Untersucher waren in allen Fällen Herr Dr. *R. Zinkernagel*, teilweise mit Frl. Dr. *E. Mühlethaler*.

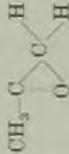
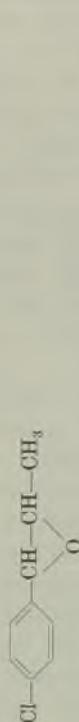
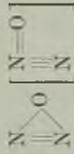
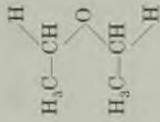
Über diese Zusammenstellung, die nur wenige typische Vertreter der einzelnen, als Kontaktmittel untersuchten Körperklassen wiedergibt, liesse sich natürlich sehr viel ausführen. Interessante Rückschlüsse können gezogen werden. In erster Linie diene folgender Hinweis: Chloroform (I) besitzt einen sehr hohen Verteilungskoeffizienten (V.K.) $\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}}$ (nach *Meyer-Overton*), und zwar 32 (bei 18°), d. h. kurz: eine ausserordentlich hohe Lipoidlöslichkeit. Einen noch viel höheren V.K. besitzt Cyclopropan (II) und zwar 65 (allerdings bei 35° bestimmt). Das Cyclopropan wird besonders in U. S. A. als Inhalationsnarkotikum viel verwendet. Es folgt das Äthylen (III) mit 13,2 bei 18° und gleich darauf der Divinyläther (IV), von welchem für eine Narkose am Menschen nur $\frac{1}{7}$ des Äthyläthers (V) (V.K. 4,5 bei 18°) genügt. Erst nachher folgen die andern, wie Lachgas (VI) mit 2,2, dessen V.K. in der gleichen Grössenordnung liegt wie Acetylen usw. Es ist nun besonders hervorzuheben, dass die vergleichbaren Konstitutionen der dem Chloroform und dem Cyclopropan entsprechenden Kontaktinsektizide ähnliche ausgezeichnete Resultate ergeben. Theoretisch, d. h. auf Grund des Verteilungskoeffizienten, sollten die Resultate der Cyclopropanderivate besser sein als die der Chloroformabkömmlinge (Gesarolreihe). Sie sind jedoch um eine Kleinigkeit schlechter. Wie so oft erleben wir auch hier, dass die biologischen Verhältnisse unseren Deduktionen gegenüber viel stärker sind. Als Erklärung mag dienen, dass — allerdings im Warmblüterorganismus — Chloroform im peripheren Nervensystem mehr gespeichert wird als im zentralen, ganz im Gegensatz zu Äther, der sich in den Zellipoiden gleichmässig verteilt. Wir wollen uns die hohe Wirksamkeit der Cyclopropanderivate Seite 920 besonders merken, da wir nachher bei der Diskussion der Pyrethrine kurz darauf zurückkommen

Tabelle 18.

Inhalations- narkotika	Formel	Theoretisch daraus abgeleitete Insektengifte (Haupttypen)	Kontaktinsektizide Wirkung (bei klein- molekularen auch Atemgift)
Chloroform (I) V.K. = 32 (18°)	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{Cl} \quad \text{Cl} \end{array}$		<u>ausgezeichnet (!)</u>
Bromoform	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{Br} \quad \text{Br} \end{array}$		gut
Methylenchlorid (Solacethin)	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{H} \quad \text{Cl} \end{array}$		gut

Methylchlorid			mässig (selektiv)
Trichloräthylen			gut (selektiv)
Nitromethan			gut

Inhalations- narkotika	Formel	Theoretisch daraus abgeleitete Insektengifte (Haupttypen)	Kontaktinsektizide Wirkung (bei klein- molekularen auch Atemgift)
Acetylen (Narcylen)	$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$		gut (selektiv)
Äthylen (III) VK = 13,2 (18%)			gut
Cyclopropan (II) VK = 65 (35%)			<u>ausgezeichnet (1)</u>

<p>Äthylenoxyd</p>			<p>gut (selektiv)</p>
<p>Propylenoxyd</p>			<p>—</p>
<p>Distickstoffoxyd (VI) (Lachgas) VK = 2,2 (18°)</p>			<p>gut (wegen Zersetzung flüchtige Wirkung)</p>
<p>Diäthyläther (V) VK = 4,5</p>			<p>gut</p>

Inhalations- narkotika	Formel	Theoretisch daraus abgeleitete Insektengifte (Haupttypen)	Kontaktinsektizide Wirkung (bei klei- molekularen auch Atemgift)
Divinyläther (IV) VK = ca. 8?	$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}=\text{CH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{H}_2\text{C}=\text{CH} \end{array} $		sehr gut

müssen. Es ist weiter bemerkenswert, wie die Abkömmlinge des Divinyläthers, der mit seinem V. K. in unserer Zusammenstellung an vierter Stelle steht, ebenfalls sehr gut wirksam sind. Wir werden diese Komponenten in offener oder geschlossener Form (Benzofurane) in vielen natürlich vorkommenden Insektengiften wieder finden.

Interessehalber wurden auch Derivate des Di-stickstoffoxyds Seite 921 hergestellt. Natürlich lässt sich die $N=N=O$ -Gruppe nicht in organische Verbindungen einführen, aber die isostere Gruppierung $N=N=CH$ - weist direkt in die Reihe der aliphatischen Diazoradikale. Die Wirksamkeit dieser, wie erwartet leicht zersetzlichen, aromatischen Abkömmlinge belegt die Gültigkeit isosterer Anschauungen. (Die Wirkung des Diazo-essigsäure-amylesters kann andere Ursachen haben!)

Die bisher gegebenen Überlegungen führen uns in bezug auf den Aufbau sowohl der synthetischen wie auch der natürlichen kontakt- (und teilweise auch frass-)insektiziden Mittel zu folgenden Auffassungen: Ein hochwirksames Produkt muss folgende Bedingungen erfüllen: eine toxische Komponente besitzen und dazu Gruppen tragen, die eine — und das ist der zweite wesentliche Punkt — ganz ausgesprochene Lipoidlöslichkeit gewährleisten. Fehlt die lipoidlöslich-machende Komponente, so wird die prächtigste Toxizitätskomponente nichts nützen, denn ein Eindringen in den Insektenkörper ist kaum möglich. Im Falle des alleinigen Vorhandenseins von lipoidaffinen Gruppen unter Ausschluss einer toxischen Komponente können infolge der „Denaturierung“ bzw. Verdünnung der Zellipoide gewisse pharmakologische Wirkungen auftreten. *Hurst*¹⁾ hat sich eingehend mit den Permeabilitätsverhältnissen der Insekten-Cuticula beschäftigt und künstliche Modelle studiert, die vom physikalisch-chemischen Standpunkt aus dartun, warum die Insektencuticula eine asymmetrische Membran darstellt. *Hurst* gibt Erklärungen, warum das Eindringen z. B. von Kerosin (er untersuchte Systeme: Kerosin + Alkohole) in der Richtung Epicutica-Cuticula rasch erfolgt und warum ein Insekt unter dem Einfluss dieses Fettlösungsmittels zum Austrocknen kommt, bzw. in bestimmten Fällen direkt platzen kann.

Der Weg, den ein Kontaktgift nehmen muss, geht, wie dies eingangs dieser Arbeit beschrieben wurde, durch die Epicuticula, die als wasserabstossende Lipoidschicht nun die unglückliche Rolle übernimmt, leicht lipoidlösliche Substanzen aufzunehmen und sie in innige Berührung mit der Chitincuticula zu bringen (Extraktion). Die in letzterer befindlichen Lipoide und Lipoproteine übernehmen den Giftstoff und führen ihn zur Hypodermis bzw. direkt in die Nervenendigungen. Die Wirksubstanz des Gesarol und Neocid, das 4,4'-Dichlor-diphenyl-trichlormethyl-methan (D.D.T.) hat uns bereits als Modell

¹⁾ Nature 145, 462 (1940); 147, 388 (1941); 152, 292; 400 (1943).

gedient: die Trichlormethylgruppe als lipidlösliche Komponente, der Rest der Molekel, das „kondensierte“ Chlorbenzolssystem als Gift. Natürlich besitzen die ankondensierten Chlorbenzolreste auch eine gewisse Lipidlöslichkeit! Es kommt demnach auch hier wiederum auf die gleiche Tatsache hinaus, die schon bei der Diskussion des Ziehvermögens eines farblosen mottentoxischen Farbstoffs¹⁾ herausgeschält wurde: die giftige Substanz muss derart gespeichert werden, dass eine Überschwelligkeit zur Erreichung des toxischen Effekts zustande kommt. Was beim Mitin FF oder andern auf die Faser ziehenden Mottengiften (Frassgiften) zuerst auf der Faser und damit, infolge Nahrungsaufnahme, im Verdauungstraktus erreicht wird, nämlich die momentane Speicherung zur Erreichung dieser Überschwelligkeit, muss bei einem Kontaktinsektizid im gleichen Sinn, nur mit andern Mitteln geschehen, indem in den Lipoiden der Nervensubstanz an der Eintrittspforte eine solche Menge — und wäre sie noch so klein — des Giftes gespeichert wird, dass sie ausreicht, um die Vergiftung einzuleiten. Diese Speicherung muss weitgehend abhängig sein vom Grad der Lipidlöslichkeit, der chemischen Beständigkeit gegen die fermentative Abwehr und vielleicht andern bisher nicht klar erkennbaren Faktoren. Mit diesem Schlüssel gehen wir am Ende unserer Darlegungen noch kurz an die Betrachtung der von der Natur, hauptsächlich vom Pflanzenreich, produzierten Insektengifte.

Unsere Ausführungen wurden begonnen mit der Vulpinsäure und den daraus abgeleiteten ungesättigten Lactonen. Weitaus am häufigsten kommt in den insektengiftig-wirkenden Naturprodukten dieser ungesättigte Lactonring vor.

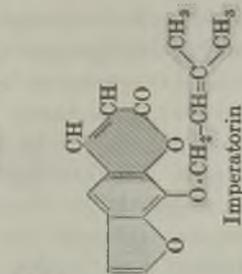
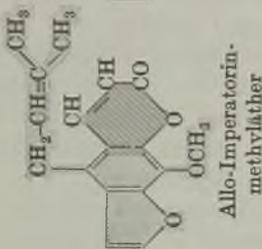
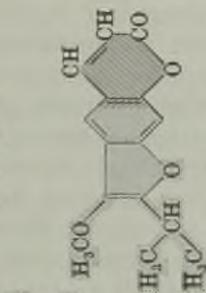
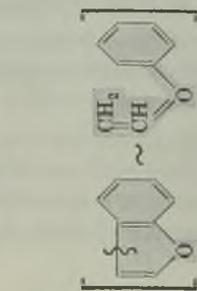
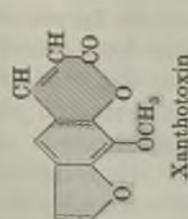
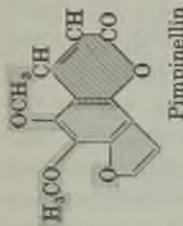
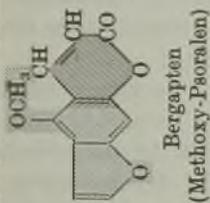
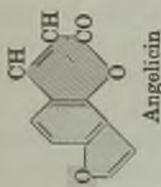
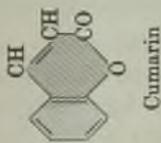
Nach den weiter vorne erwähnten Arbeiten über die Wirkung von geschlossenen und offenen Lactonringen als Frassgifte (Atomgruppierung I bis IV, Seite 899–901) dürfte es klar sein, dass das ungesättigte Lacton die spezifische Giftwirkung ausübt. Diese Giftkomponente entspricht dem „kondensierten“ Chlorbenzolssystem des Dichlor-diphenyl-trichlormethyl-methans (Gesarol, Neocid). Im höchsten Grade auffallend muss sein, dass überall die toxische Komponente, sei sie im Naturprodukt oder der synthetischen Substanz enthalten, eine nicht ionisierte elektronegative Atomgruppierung bedeutet! Damit ist die toxische Komponente gekennzeichnet! Aber noch interessanter ist die Frage, mit welchen Gruppen die Natur die Lipidlöslichkeit zustande bringt.

Betrachten wir zuerst die Giftstoffe (Fisch- und Insektengifte) der Cumarinreihe (Tabelle 19).

Als spekulativ denkende Chemiker schneiden wir in Gedanken den Furanrest auf und fassen ihn einmal auf als phenolischen Vinyläther (siehe Tabelle 19, zweite Zeile links). Unter diesem Gesichtspunkt

¹⁾ Helv. 27, 76 (1944).

Tabelle 19. Furocumarine.



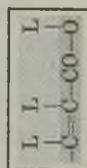
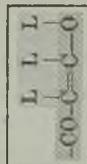
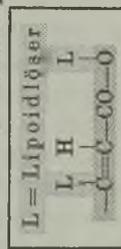
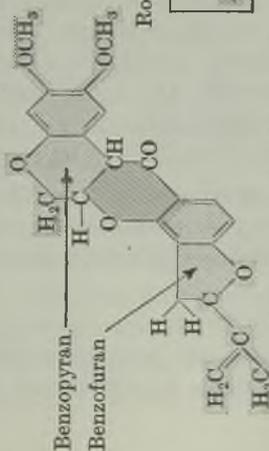
Giftigkeit an Fischen bestimmt:

Cumarin 1:6800

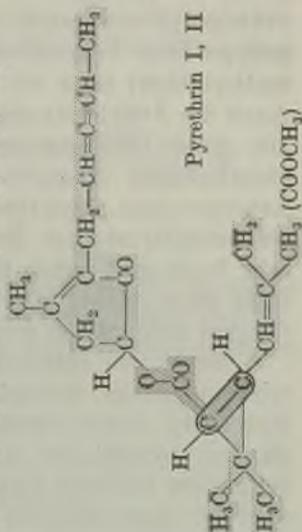
Allo-Imperatorin-methylather 1:100 000.

geringste Wirkung

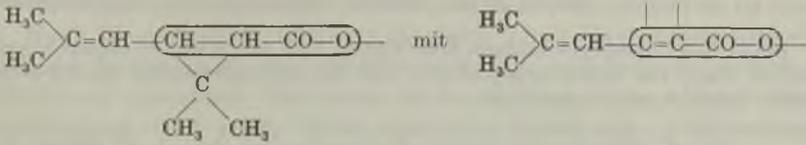
höchste Wirkung nach Späth, B. 70, 116 (1937)



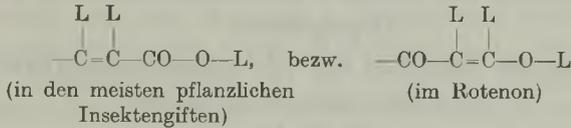
Pyrethrin I, II



Bindung als Doppelbindung aufgefasst werden darf, dies umso mehr, als in Konjugation dazu die Doppelbindung der Dimethyläthylen-
gruppe steht (siehe unterste Formel rechts der Tabelle 19). Wir setzen
demnach gleich:



Die auf Seite 901 angegebene, für die insektizide Wirksamkeit
verantwortliche Atomgruppierung IV können wir nun nach den zu-
letzt gegebenen Ausführungen über die in der Natur vorkommenden
Insektengifte verallgemeinern in die Formel



wobei L = lipoidlösliche Komponente bedeutet und offenkettig oder
ringförmig über der -C=C-Doppelbindung stehen kann. Die an die
Doppelbindung geknüpften beiden L können teilweise oder ganz
durch Wasserstoff ersetzt sein (vergleiche allgemeine Formel für die
Furocumarine in Tabelle 19). Wie die Natur in den Pyrethrinen und
dem Rotenon und seinen Verwandten diese Häufung der lipoidlös-
lichen Komponenten zustande bringt, ist aus den Formeln schön
herauszulesen. Dieser Hinweis dürfte weitere Detailerklärungen er-
übrigen.

Wie wir gesehen haben, weist der pharmakologische Versuch nicht
nur bei den Insekten, sondern auch bei den Vertebraten auf eine
typische Nervenwirkung des Dichlordiphenyl-trichlormethyl-methans
und all seiner Verwandten hin, und die chemische Forschung hat auf
ihre Art diese Auffassung bestätigt. Hier geben sich Biologie und
Chemie in enger Zusammenarbeit von neuem die Hände. Warum die
Verbindungen der Gesarolgruppe in der praktisch angewandten Form
für den Warmblüter nicht giftig wirken, hat insbesondere seinen Grund
in den völlig anders gearteten Resorptionsverhältnissen. Das dürfte
dem Physiologen nach den am Insekt beschriebenen Verhältnissen
sofort in die Augen springen. Damit aber sehen wir den Begriff der
Wirkungsspezifität bei Kontaktgiften in einem andern Lichte.

Zum Schluss noch eine kurze Bemerkung: Pyrethrin und Rotenon
sowie alle natürlichen Insektengifte werden, im Gegensatz zu den ge-
zeigten viel stabileren synthetischen Kontaktinsektiziden, am Licht
und durch Oxydation in kurzer Zeit zerstört. Das will und muss die

Natur so tun, denn welche Katastrophe würde eintreten, wenn die natürlichen Insektengifte stabil wären. Die Natur ist eben auf Leben und nicht auf Tod eingestellt! Aber welche ungeheure Phantasie und welche Mittel ihr zur Verfügung stehen, um irgendeinen bestimmten Zweck zu erreichen, macht immer wieder von neuem tiefsten Eindruck.

Die in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse sind, sofern sie technisches Interesse haben, in Form von Anwendungspatenten und Herstellungsverfahren geschützt oder es ist ihr Schutz nachgesucht worden.

Basel, Wissenschaftliche Laboratorien der *J. R. Geigy A.G.*

104. Zur Kenntnis des Abbaues der Aminosäuren im tierischen Organismus.

II. Über die Spezifität der „*l*-Aminosäure-oxydase“

von S. Edlbacher und H. Grauer.

(28. IV. 44.)

In den meisten zusammenfassenden Darstellungen über den Abbau der Aminosäuren im tierischen Organismus wird angegeben, dass alle natürlichen optischen Isomeren durch ein einziges Enzym, die *l*-Aminosäure-oxydase, oxydativ desaminiert werden. Diese Angaben beruhen auf der grundlegenden Arbeit über die Desaminierung der Aminosäuren von *H. A. Krebs*¹⁾, in der dieser Autor die oxydative Desaminierung der *l*-Asparagin- und *l*-Glutaminsäure in Organschnitten auf die Anwesenheit einer *l*-Aminosäure-oxydase zurückgeführt hat. *Krebs* selbst hat jedoch in dieser Arbeit die Möglichkeit der Existenz mehrerer *l*-Aminosäure-oxydasen bereits in Erwägung gezogen. Unsere Untersuchungen über den Abbau von *l*-Alanin durch Nierenschnitte²⁾ haben ergeben, dass *l*-Alanin und *l*-Valin wahrscheinlich von demselben, *l*-Asparaginsäure dagegen von einem anderen Fermente oxydativ desaminiert werden. Folgende Tatsachen führten uns zu diesem Schlusse: Die Ammoniakbildung beim Abbau von *l*-Alanin und *l*-Valin durch Nierenschnitte wird durch Zusatz von 0,001-m. arseniger Säure stark gehemmt, durch Zusatz von 0,02-m. Pyrophosphorsäure nicht verändert, während beim Abbau von *l*-Asparaginsäure Zusatz von 0,001-m. arseniger Säure die Ammoniakbildung meist sogar fördert, Zusatz von 0,02-m. Pyrophosphorsäure diese jedoch deutlich hemmt; ferner summieren sich im Konkurrenzversuch zwischen *l*-Alanin und *l*-Asparaginsäure die Ammoniakwerte, während dies im Versuche mit *l*-Alanin und *l*-Valin nicht der Fall ist.

¹⁾ Biochem. J. 29, 6120 (1935).

²⁾ Helv. 27, 151 (1944).

Nachdem es uns auf diese Weise gelungen war, einen deutlichen Hinweis für die Existenz vorerst zweier verschiedener *l*-Aminosäureoxydasen zu erbringen, haben wir nun unsere Untersuchungen in der vorliegenden Arbeit auf den Abbau zweier weiterer *l*-Aminosäuren, *l*-Phenylalanin und *l*-Glutaminsäure, ausgedehnt.

Nach *Krebs*¹⁾ wird *l*-Phenylalanin durch Rattennierenschnitte oxydativ desaminiert; ein Reaktionsprodukt wurde beim Abbau des natürlichen optischen Isomeren nicht isoliert. Der Abbau von *l*-Phenylalanin wird nach *Krebs* ebenfalls durch die „*l*-Aminosäureoxydase“ katalysiert. Neben diesem Abbaumechanismus besteht nach *Lang* und *Westphal*²⁾ in der Rattenleber noch die Möglichkeit der reinen Oxydation, wobei kein Ammoniak gebildet wird. Auch für diese Reaktion wurde das aus *l*-Phenylalanin gebildete Reaktionsprodukt nicht isoliert. Das für den Ablauf der Reaktion notwendige Enzym wurde von den Autoren *l*-Phenylalanin-oxydase benannt. Wir haben nun wie in der ersten Mitteilung (l. c.) den Einfluss verschiedener Hemmsubstanzen auf die oxydative Desaminierung von *l*-Phenylalanin durch Meerschweinchenierenschnitte untersucht. Dabei ergab sich, dass der Abbau von *l*-Phenylalanin wieder in anderer Weise gehemmt wird als derjenige von *l*-Alanin und von *l*-Asparaginsäure: Die Bildung von Ammoniak aus *l*-Phenylalanin wird bei Gegenwart von 0,001-m. arseniger Säure leicht gesteigert, während diejenige aus *l*-Alanin durch Zusatz von arseniger Säure gehemmt wird; während weiter die Ammoniakbildung beim Abbau von *l*-Phenylalanin durch 0,02-m. Pyrophosphorsäure nur schwach gehemmt wird, tritt beim Abbau von *l*-Asparaginsäure nach Pyrophosphorsäurezusatz eine starke Hemmung der Ammoniakbildung auf. 0,05-m. Malonsäure, 0,001-m. Blausäure, 0,1-m. Natriumfluorid und 0,001-m. Jodessigsäure hemmen dagegen den Abbau aller drei Aminosäuren in gleicher Weise.

Diese Hemmversuche weisen darauf hin, dass die oxydative Desaminierung von *l*-Phenylalanin durch Nierenschnitte wahrscheinlich wieder durch ein anderes Enzym erfolgt, das weder mit dem das *l*-Alanin noch mit dem die *l*-Asparaginsäure oxydativ desaminierenden Ferment identisch ist. Im gleichen Sinne sprechen Konkurrenzversuche zwischen *l*-Phenylalanin und *l*-Alanin einerseits und zwischen *l*-Phenylalanin und *l*-Asparaginsäure andererseits; sie ergeben, wenn auch nicht in allen Versuchen ganz eindeutig, bei gleichzeitiger Zugabe zweier *l*-Aminosäuren die Summe der beim Einzelzusatz beider Aminosäuren erhaltenen Ammoniakwerte.

Die Sonderstellung der *l*-Glutaminsäure unter den *l*-Aminosäuren ist schon sehr lange bekannt. Im Gegensatz zu den anderen

¹⁾ Z. physiol. Ch. **217**, 191 (1933).

²⁾ Z. physiol. Ch. **276**, 179 (1942).

erwähnten *l*-Aminosäuren wird sie auch durch zellfreie, frische Organextrakte oxydativ desaminiert, sowie durch Auszüge aus Organtrockenpräparaten. Das den Abbau katalysierende Ferment ist demnach viel widerstandsfähiger. Es ist eine der am längsten bekannten, typischen Dehydrasen, die neuerdings durch *von Euler* und Mitarbeiter und durch *Dewan*¹⁾ bearbeitet worden ist. Die Arbeiten von *A. E. Braunstein* und *M. G. Kritzmann*²⁾ über die Umaminierungsreaktionen, die durch die Untersuchungen von *R. Schönheimer*³⁾ mit isotopem N¹⁵ bestätigt wurden, liessen den Sinn dieser Sonderstellung der *l*-Glutaminsäure als einer Zentralstelle im Auf-, Ab- und Umbau der Eiweissbausteine erst richtig einschätzen. Eine Sonderstellung gegenüber der Einwirkung von Hemmsubstanzen war deshalb hier von vornherein zu erwarten.

Gibt man nun zu Meerschweinchennierenschnitten *l*-Glutaminsäure, so kann man trotz intensiven Abbaues keine Ammoniakbildung feststellen, da dieses nach *Krebs*⁴⁾ mit der überschüssigen *l*-Glutaminsäure sofort zur Synthese von *l*-Glutamin aufgebraucht wird. Zur Untersuchung der oxydativen Desaminierung von *l*-Glutaminsäure und der Einwirkung von Inhibitoren auf diese Reaktion eignet sich aber nur die Messung der Ammoniakbildung. Deshalb muss für unsere Untersuchungen die Glutaminsynthese spezifisch gehemmt werden, ohne dass gleichzeitig auch die oxydative Desaminierung behindert wird. Dies kann nach *Krebs* durch Zusatz 0,001-m. arseniger Säure erreicht werden, nach unseren Untersuchungen aber regelmässiger durch Zusatz von 0,001-m. Jodessigsäure, am besten jedoch bei Gegenwart von 0,1-m. Natriumfluorid. Diese drei Enzymgifte hemmen also die oxydative Desaminierung von *l*-Glutaminsäure nicht. Wird nun neben dem Natriumfluoridzusatz noch 0,05-m. Malonsäure oder 0,02-m. Pyrophosphorsäure zugefügt, so tritt keine Hemmung der nach Zusatz von Natriumfluorid aufgetretenen Ammoniakbildung ein; einzig Zusatz von 0,001-m. Blausäure neben Natriumfluorid hat eine deutliche Hemmung der Ammoniakbildung bei der oxydativen Desaminierung der *l*-Glutaminsäure zur Folge. Die Tatsache, dass die oxydative Desaminierung von *l*-Glutaminsäure nur durch 0,001-m. Blausäure, dagegen durch keines der übrigen untersuchten Enzymgifte gehemmt wird, zeigt wiederum die grosse Resistenz dieses Enzymsystems und seine Sonderstellung unter den übrigen bisher in gleicher Weise untersuchten *l*-Aminosäureoxydasen an.

1) *Z. physiol. Ch.* **254**, 61 (1933); *Biochem. J.* **32**, 1378 (1938).

2) *Enzymologia* **2**, 219 (1937); **5**, 44 (1938); **7**, 25 (1939).

3) *J. Biol. Chem.* **127**, 333 (1939).

4) *Biochem. J.* **29**, 1951 (1935).

Nach den Untersuchungen von *Dewan* (l. c.) sind für die oxydative Desaminierung der *l*-Glutaminsäure folgende Enzyme und Wasserstoffüberträger notwendig: *l*-Glutaminsäure-apodehydrase, Codehydrase I oder II, Coenzym-Faktor, Cytochrom-System oder an Stelle des Cytochrom-Systems eventuell das Flavin-enzym. Die Tatsache, dass die oxydative Desaminierung der *l*-Glutaminsäure weder durch Malonsäure oder Pyrophosphorsäure, noch durch arsenige Säure, Jodessigsäure oder Natriumfluorid beeinflusst wird, spricht dagegen, dass die Codehydrasen, der Coenzym-Faktor, das Cytochrom-System oder das Flavin-enzym in unserer Versuchsanordnung durch diese Inhibitoren gehemmt werden.

Falls die übrigen *l*-Aminosäure-oxydasen sich ebenfalls aus einer substratspezifischen Apodehydrase, Wasserstoffüberträgern und dem Cytochrom-System zusammensetzen sollten, was *Krebs* (l. c.) für die *l*-Asparaginsäure-oxydase wahrscheinlich gemacht hat, und wir in der 1. Mitteilung auch für die *l*-Alanin-oxydase vermutet haben, so müssten demnach die genannten Inhibitoren die betreffenden Apodehydrasen hemmen, falls sie überhaupt eine hemmende Wirkung ausüben.

Als Ergänzung zu unseren früheren Untersuchungen über die Hemmung der oxydativen Desaminierung von *l*-Alanin durch verschiedene Enzymgifte prüften wir noch den Einfluss von Kohlenmonoxyd auf den Abbau von *l*-Alanin durch Meerschweinchennierschnitte. *Warburg*¹⁾ fand die Atmung der Bäckerhefe bei Glucosezusatz in einem Gemisch von 80 % Kohlenmonoxyd und 20 % Sauerstoff um 36 % gehemmt, verglichen mit dem gleichen Ansatz in einem Gemisch von 80 % Stickstoff und 20 % Sauerstoff. Er führte diese Hemmung auf Blockierung des Cytochrom-oxydase-eisens im zweiwertigen Zustand zurück. *H. Laser*²⁾, der diese Befunde besonders an der Retina, Allantois, am Chorion und an Leberschnitten nachprüfte, konnte keine Kohlenmonoxydhemmung der Atmung dieser Gewebe feststellen. Wir erhielten mit Meerschweinchennierschnitten wohl eine Atmungshemmung von 20–35 % in einem Gasgemisch von 85 % Kohlenmonoxyd und 15 % Sauerstoff, verglichen mit den Sauerstoff-Verbrauchswerten des gleichen Gewebes in einem Gemisch von 85 % Stickstoff und 15 % Sauerstoff, die Ammoniakbildung aus *l*-Alanin war jedoch im Kohlenmonoxyd-haltigen Gasgemisch nur um 15–20 % geringer als im Stickstoff-haltigen Gemisch. Die Resultate dieser Versuche erlauben uns nicht, die Notwendigkeit des Cytochrom-Systems für die oxydative Desaminierung von *l*-Alanin nachzuweisen oder auszuschliessen.

¹⁾ Bioch. Z. 189, 354 (1927).

²⁾ Biochem. J. 31, 1677 (1937).

Experimenteller Teil.

Methodisches.

Die Herstellung der Nierenschnitte und der Lösungen, die Messung des Sauerstoff-Verbrauchs und der Ammoniak-Bildung ist bereits in der ersten Mitteilung (l.c.) ausführlich beschrieben worden. Die Flüssigkeitsmenge im Hauptraum der Warburg-Gefäße betrug in allen Ansätzen nach dem eventuellen Einkippen der Substratlösung (0,5 cm³) aus der Birne immer 2,5 cm³. Die Versuche mit Kohlenmonoxyd wurden im Dunkeln ausgeführt, unter sonst genau gleichen Bedingungen wie in allen übrigen Versuchen.

Tabelle 1.

Hemmung der Leeratmung und des Abbaues von *l*-Phenylalanin durch Blausäure, arsenige Säure und Jodessigsäure.

Meerschweinchennierenschnitte in Phosphat-Ringer.

Endkonzentrationen: *l*-Phenylalanin 0,04 -m.
 Blausäure 0,001-m.
 Arsenige Säure 0,001-m.
 Jodessigsäure 0,001-m.

<i>l</i> -Phenylalanin-Zusatz	Hemmkörper-Zusatz	Q _{O₂}	Q _{NH₃}	Q _{NH₃} für Phenylalanin-Abbau	% Hemmung der Leeratmung	% Hemmung des <i>l</i> -Phenylalanin-Abbaues
—	—	14,9	1,1			
+	—	13,8	1,6	0,5		
—	Blausäure ¹⁾	5,1	1,1		67%	
+	Blausäure	5,8	1,3	0,2		60%
—	—	13,2	0,5			
+	—	12,8	0,8	0,3		
—	Blausäure	5,3	0,7		60%	
+	Blausäure	2,7	0,7	0		100%
—	—	15,7	0,5			
+	—	13,0	1,7	1,2		
—	arsenige Säure	4,7	0,5		70%	
+	arsenige Säure	5,0	2,4	1,9		Steigerung
—	—	15,7	0,6			
+	—	15,2	1,6	1,0		
—	arsenige Säure	4,9	1,3		69%	
+	arsenige Säure	5,2	2,7	1,4		Steigerung
—	—	15,7	0,6			
+	—	15,2	1,6	1,0		
—	Jodessigsäure	5,4	1,5		65%	
+	Jodessigsäure	5,5	2,1	0,6		40%
—	—	14,8	0,5			
+	—	14,5	1,2	0,7		
—	Jodessigsäure	5,2	1,3		65%	
+	Jodessigsäure	5,5	1,7	0,4		43%

¹⁾ Bei allen Versuchen mit Blausäure kamen in die Einsätze der Warburg-Gefäße die von Krebs (l.c.) angegebenen Gemische von KCN und KOH.

Einfluss von 0,001-m. Blausäure, 0,001-m. arseniger Säure, 0,001-m. Monojodessigsäure, 0,02-m. Pyrophosphorsäure, 0,05-m. Malonsäure und 0,1-m. Natriumfluorid auf den Abbau von *l*-Phenylalanin.

Aus den in Tabelle 1 und 2 zusammengestellten Versuchen geht zunächst hervor, dass bei Zusatz von *l*-Phenylalanin zu Meerschweinchennierenschnitten wohl eine deutliche, regelmässige Ammoniak-Mehrbildung gegenüber dem Leerwert erfolgt, dass jedoch der Sauerstoff-Verbrauch in den Ansätzen mit Aminosäure deutlich geringer ist als in denjenigen ohne Aminosäure-Zusatz. Wir werden auf diese Hemmung der Atmung nach Zusatz von *l*-Phenylalanin zu Meerschweinchennierenschnitten in Abwesenheit eines Inhibitors weiter unten eingehen.

Aus den gleichen Gründen wie beim Abbau von *l*-Alanin durch Nierenschnitte (*l. c.*) nehmen wir auch hier die Ammoniak-Mehrbildung beim Zusatz von *l*-Phenylalanin gegenüber dem Ammoniak-Leerwert ohne *l*-Phenylalanin-Zusatz als Mass für den Abbau dieser Aminosäure an, um so mehr, als wir unter unseren Versuchsbedingungen einen Sauerstoff-Mehrverbrauch beim Abbau von *l*-Phenylalanin ohne Zusatz von Enzymgiften überhaupt nicht messen können. Wir nehmen weiterhin an, dass *l*-Phenylalanin zu Phenylbrenztraubensäure abgebaut werde; der Beweis dafür durch Isolierung des Reaktionsproduktes ist jedoch noch nicht erbracht worden. Die Tabellen 1 und 2 zeigen nun, dass der Abbau von *l*-Phenylalanin durch 0,001-m. Blausäure und 0,1-m. Natriumfluorid ziemlich stark, durch 0,05-m. Malonsäure und 0,001-m. Jodessigsäure noch fast zur Hälfte, durch 0,02-m. Pyrophosphorsäure jedoch nicht wesentlich gehemmt wird. 0,001-m. arsenige Säure steigert den Abbau von *l*-Phenylalanin durch Meerschweinchennierenschnitte deutlich. Der Abbau von *l*-Phenylalanin unterscheidet sich demnach durch die Widerstandsfähigkeit gegenüber arseniger Säure vom Abbau von *l*-Alanin und durch die relative Widerstandsfähigkeit gegenüber Pyrophosphorsäure vom Abbau von *l*-Asparaginsäure.

Auffallend ist nun weiter, dass nach Zugabe eines die Leeratmung deutlich hemmenden Inhibitors regelmässig ein Sauerstoff-Mehrverbrauch in den Ansätzen mit *l*-Phenylalanin gegenüber den Leerkontrollen eintritt, während ohne Inhibitor der Sauerstoff-Verbrauch in den Ansätzen mit *l*-Phenylalanin geringer ist als in den Leerkontrollen. Wir erklären dies in folgender Weise: Sowohl die Leeratmung wie die oxydative Desaminierung von *l*-Phenylalanin benötigen Enzymsysteme, die vielleicht aus substratspezifischen Apodehydrasen, Wasserstoffüberträgern und dem Cytochrom-System zusammengesetzt sind. Die beiden Enzymsysteme enthalten also die Wasserstoffüberträger und das Cytochrom-System als gemeinsame Komponenten.

Ist nun eine dieser Komponenten nicht in so hoher Konzentration vorhanden, dass die Atmung und der *l*-Phenylalanin-Abbau nebeneinander ablaufen können, so treten Atmungssubstrat und *l*-Phenylalanin um diese Komponente in Konkurrenz. Nehmen wir nun an, die Konzentration der gemeinsamen Komponente K genüge gerade für den für die ungehemmte Atmung notwendigen Wasserstoff-Transport. Wird nun *l*-Phenylalanin zugegeben, so konkurriert es mit dem Atmungs-Substrat um die gemeinsame Komponente K. Bei gleicher Affinität zu K und gleicher Reaktionsgeschwindigkeit beider Systeme wird der Wasserstofftransport und somit auch der Sauerstoff-Verbrauch unverändert bleiben. Ist aber z. B. bei gleicher Affinität beider Systeme zur Komponente K die Reaktionsgeschwindigkeit des das *l*-Phenylalanin abbauenden Systems geringer, so ist der Gesamtwasserstoff-Transport und somit auch der Gesamtsauerstoff-Verbrauch geringer. *l*-Phenylalanin hemmt demnach in diesem Falle die Leeratmung kompetitiv. Wird jetzt durch Zusatz eines Inhibitors, der an der Apodehydrase angreift, die Atmung wesentlich gehemmt, so benötigt sie für den Wasserstoff-Transport eine geringere Konzentration der Komponente K. Diese ist somit jetzt im Überschuss vorhanden. Erfolgt unter diesen Umständen ein Zusatz von *l*-Phenylalanin, so ist die Komponente K in so reichlicher Menge vorhanden, dass es gar nicht zur Konkurrenz um sie kommt. Es tritt somit ein zusätzlicher Sauerstoffverbrauch bei Zusatz von *l*-Phenylalanin auf.

Tabelle 2.

Hemmung der Leeratmung und des Abbaues von *l*-Phenylalanin durch Pyrophosphorsäure, Malonsäure und Natriumfluorid.

Meerschweinchennierenschnitte in Phosphat-Ringer.

Endkonzentrationen: *l*-Phenylalanin 0,04-m.
 Pyrophosphorsäure 0,02-m.
 Malonsäure 0,05-m.
 Natriumfluorid 0,1 -m.

<i>l</i> -Phenylalanin-Zusatz	Hemmkörper-Zusatz	Q _{O₂}	Q _{NH₃}	Q _{NH₃} für Phenylalanin-Abbau	% Hemmung der Leeratmung	% Hemmung des <i>l</i> -Phenylalanin-Abbaues
—	—	14,4	0,5			
+	—	12,5	1,7	1,2		
—	Pyrophosphorsäure	13,0	0,8		10%	
+	Pyrophosphorsäure	11,1	1,6	0,8		33%
—	—	15,3	0,2			
+	—	10,9	1,1	0,9		
—	Pyrophosphorsäure	14,0	0,8		9%	
+	Pyrophosphorsäure	12,4	1,4	0,6		33%
—	—	14,8	0,5			
+	—	14,5	1,7	0,7		
—	Malonsäure	7,4	0,9		50%	
+	Malonsäure	8,0	1,3	0,4		43%
—	—	14,4	0,5			
+	—	12,5	1,7	1,2		
—	Malonsäure	6,2	0,9		57%	
+	Malonsäure	8,6	1,5	0,6		50%
—	—	15,3	0,2			
+	—	10,9	1,1	0,9		
—	Natriumfluorid	5,1	1,4		67%	
+	Natriumfluorid	4,6	1,7	0,3		66%
—	—	14,9	1,1			
+	—	13,8	1,6	0,5		
—	Natriumfluorid	5,1	1,3		67%	
+	Natriumfluorid	4,3	1,45	0,15		70%

Einfluss von 0,001-m. Blausäure, 0,001-m. arseniger Säure, 0,001-m. Jodessigsäure, 0,02-m. Pyrophosphorsäure, 0,05-m. Malonsäure und 0,1-m. Natriumfluorid auf den Abbau von *l*-Glutaminsäure.

l-Glutaminsäure wird durch die *l*-Glutaminsäure-dehydrase zu Iminoglutarinsäure dehydriert, welche in einem nicht enzymatischen Gleichgewicht mit α -Ketoglutarinsäure und Ammoniak steht. α -Ketoglutarinsäure wird jedoch im Gewebe sofort weiter oxydativ abgebaut, während das Ammoniak mit überschüssiger *l*-Glutaminsäure ebenfalls sofort zu Glutamin synthetisiert wird. Man erhält demnach, wie aus Tabelle 3 ersichtlich ist, bei Zugabe von *l*-Glutaminsäure zu Meerschweinchennierenschnitten zwar einen hohen Sauerstoff-Mehrverbrauch gegenüber der Leeratmung, jedoch keine Ammoniak-Mehr-

bildung gegenüber dem Leerwert. Im Gegenteil, das bei der Leeratmung gleichzeitig freiwerdende Ammoniak wird bei Zugabe von Glutaminsäure grösstenteils auch noch zur Glutamin-Synthese verbraucht. Nach *Krebs* (l. c.) kann die Glutamin-Synthese jedoch durch Zugabe von 0,001-m. arseniger Säure unterdrückt werden, während die *l*-Glutaminsäure-dehydrase selbst nicht gehemmt wird. Wir haben dies in unseren Versuchen aber nicht regelmässig bestätigen können. Besser scheint sich dazu der Zusatz von 0,001-m. Jodessigsäure zu eignen, wobei ganz gleichmässige Ammoniak-Mehrbildungswerte erhalten werden. Am besten eignet sich jedoch Zugabe von 0,1-m. Natriumfluorid für unsere Untersuchungen, da dadurch der Sauerstoff-Mehrverbrauch kaum beeinflusst wurde, also ein sonst ungehemmter oxydativer Abbau der *l*-Glutaminsäure durch die Nierenschnitte gesichert ist. Da bei Zusatz von 0,001-m. arseniger Säure oder 0,001-m. Jodessigsäure die Ammoniak-Bildungswerte beim Abbau der *l*-Glutaminsäure meist fast gleich hoch wie bei Natriumfluoridzusatz sind, kann eine wesentliche Hemmung der oxydativen Desaminierung der *l*-Glutaminsäure auch durch arsenige Säure oder Jodessigsäure ausgeschlossen werden. Alle diese Befunde sind auf Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3.

Hemmung der Leeratmung und des Abbaues von *l*-Glutaminsäure durch arsenige Säure, Jodessigsäure und Natriumfluorid.

Meerschweinchennierenschnitte in Phosphat-Ringer.

Endkonzentrationen: *l*-Glutaminsäure 0,04-m.
 arsenige Säure 0,001-m.
 Jodessigsäure 0,001-m.
 Natriumfluorid 0,1-m.

<i>l</i> -Glutaminsäure-Zusatz	Hemmkörper-Zusatz	Q _{O₂}	Q _{NH₃}	Q _{NH₃} für Glutaminsäure-Abbau	% Hemmung der Leeratmung	% Hemmung der Glutaminsäure-Abbaues
—	—	15,7	0,5			
+	—	25,1	0,2	-0,3		
—	arsenige Säure	4,7	0,5		70%	
+	arsenige Säure	5,5	1,5	1,0		Steigerung
—	—	14,4	0,5			
+	—	20,8	0	-0,5		
—	arsenige Säure	4,4	1,1		68%	
+	arsenige Säure	5,4	0,5	-0,6		keine Änderung
—	—	14,8	0,5			
+	—	23,8	0,1	-0,4		
—	Jodessigsäure	5,2	1,3		65%	
+	Jodessigsäure	8,2	2,1	0,8		Steigerung
—	—	14,3	0,7			
+	—	25,5	0,1	-0,6		
—	Jodessigsäure	4,2	1,1		71%	
+	Jodessigsäure	7,7	2,1	1,0		Steigerung
—	—	14,9	1,1			
+	—	18,4	0,2	-0,9		
—	Natriumfluorid	5,1	1,3		67%	
+	Natriumfluorid	9,8	2,5	1,2		Steigerung
—	—	14,5	0,8			
+	—	18,6	0,1	-0,7		
—	Natriumfluorid	4,8	1,0		67%	
+	Natriumfluorid	11,9	3,5	2,5		Steigerung

Tabelle 4 zeigt, dass die oxydative Desaminierung von *l*-Glutaminsäure durch Meerschweinchennierenschnitte, gemessen an der Ammoniak-Mehrbildung gegenüber dem Leerwert, in Gegenwart von 0,1-m. Natriumfluorid nur durch 0,001-m. Blausäure deutlich gehemmt wird, während weder 0,02-m. Pyrophosphorsäure noch 0,05-m. Malonsäure einen sicheren Einfluss auf die oxydative Desaminierung von *l*-Glutaminsäure ausüben. Die hier nachgewiesene alleinige Hemmbarkeit der oxydativen Desaminierung der *l*-Glutaminsäure durch 0,001-m. Blausäure zeigt deutlich den grossen Unterschied zwischen der *l*-Glutaminsäure-dehydrase und allen drei bisher untersuchten *l*-Aminosäure-oxydasen.

Tabelle 4.

Hemmung der Leeratmung und des *l*-Glutaminsäureabbaues durch Blausäure, Malonsäure und Pyrophosphorsäure in Gegenwart von Natriumfluorid.

Meerschweinchennierenschnitte in Phosphat-Ringer.

Endkonzentrationen: *l*-Glutaminsäure 0,04-m.
 Blausäure 0,001-m.
 Malonsäure 0,05-m.
 Pyrophosphorsäure 0,02-m.
 Natriumfluorid 0,1-m.

<i>l</i> -Glutaminsäure-Zusatz	Hemmkörper-Zusatz	Q _{O₂}	Q _{NH₃}	Q _{NH₃} für Glutaminsäure-Abbau	% Hemmung der Leeratmung	% Hemmung der Glutaminsäure-Abbaus
—	—	4,8	1,0			
+	—	11,9	3,5	2,5		
—	Blausäure	2,1	1,2		56%	
+	Blausäure	4,3	2,3	1,1		56%
—	—	4,8	1,2			
+	—	11,5	3,3	2,1		
—	Blausäure	3,0	1,0		38%	
+	Blausäure	6,8	2,5	1,5		29%
—	—	4,8	1,0			
+	—	11,9	3,5	2,5		
—	Malonsäure	2,6	1,1		46%	
+	Malonsäure	6,1	3,2	2,1		16%
—	—	2,7	1,1			
+	—	8,3	2,3	1,2		
—	Malonsäure	1,5	1,1		45%	
+	Malonsäure	3,7	2,7	1,6		Steigerung
—	—	4,8	1,0			
+	—	11,9	3,5	2,5		
—	Pyrophosphorsäure	3,8	1,0		21%	
+	Pyrophosphorsäure	11,8	3,3	2,3		10%
—	—	2,7	1,1			
+	—	8,3	2,3	1,2		
—	Pyrophosphorsäure	4,0	1,0		Steigerung	
+	Pyrophosphorsäure	9,9	2,7	1,7		Steigerung

Konkurrenzversuche zwischen *l*-Alanin, *l*-Asparaginsäure und *l*-Phenylalanin.

Die Versuche mit Enzymgiften sprechen dafür, dass die oxydative Desaminierung von *l*-Phenylalanin durch ein spezifisches Enzym-System erfolgt, das sich von dem das *l*-Alanin und dem die *l*-Asparaginsäure abbauenden System unterscheidet. Die Konkurrenzversuche ergaben nicht ganz eindeutige Resultate. Meist tritt zwar eine Summation der Ammoniak-Bildungswerte auf, doch liegt der Ammoniakwert bei Zusatz zweier Aminosäuren hier und da nur gleich hoch wie der höhere der beiden Einzelwerte. Tabelle 5 gibt je zwei Konkurrenzversuche zwischen *l*-Alanin und *l*-Phenylalanin und zwischen *l*-Asparaginsäure und *l*-Phenylalanin wieder, die letzteren bei Gegenwart von 0,001-m. arseniger Säure, da sonst die Ammoniak-Bildungswerte aus *l*-Asparaginsäure nicht richtig gemessen werden können. Die Aminosäure-Konzentrationen wurden wie immer bei Konkurrenzversuchen so gewählt, dass eine weitere Konzentrationserhöhung keinen erhöhten Abbau hervorruft. Wir erachten trotz der nicht ganz regelmässigen Summationen der Ammoniakwerte in den Konkurrenzversuchen die Existenz eines spezifischen Enzymsystems für die oxydative Desaminierung von *l*-Phenylalanin als wahrscheinlich, weil in einigen Versuchen doch ganz eindeutige Summationen der Ammoniakwerte vorliegen, vor allem aber auf Grund der Resultate der Hemmversuche.

Konkurrenzversuche zwischen *l*-Glutaminsäure und den anderen *l*-Aminosäuren sind nicht möglich, weil der für die Messung des Abbaues der *l*-Glutaminsäure nötige Zusatz von 0,1-m. Natriumfluorid den Abbau der übrigen Aminosäuren zu stark hemmt.

Tabelle 5.

Konkurrenzversuche zwischen *l*-Alanin und *l*-Phenylalanin und zwischen *l*-Asparaginsäure und *l*-Phenylalanin, letzteres bei Gegenwart von 0,001-m. arseniger Säure.

Meerschweinchennierenschnitte in Phosphat-Ringer.
Endkonzentrationen: *l*-Aminosäuren 0,04-m.

Aminosäure-Zusatz	Arsenige Säure-Zusatz	QNH, für Substrat-Abbau
<i>l</i> -Alanin	—	0,7
<i>l</i> -Phenylalanin	—	0,5
<i>l</i> -Alanin + <i>l</i> -Phenylalanin	—	1,2
<i>l</i> -Alanin	—	1,3
<i>l</i> -Phenylalanin	—	1,0
<i>l</i> -Alanin + <i>l</i> -Phenylalanin	—	1,3
<i>l</i> -Asparaginsäure	+	1,9
<i>l</i> -Phenylalanin	+	1,3
<i>l</i> -Asparaginsäure + <i>l</i> -Phenylalanin	+	3,3
<i>l</i> -Asparaginsäure	+	2,8
<i>l</i> -Phenylalanin	+	1,1
<i>l</i> -Asparaginsäure + <i>l</i> -Phenylalanin	+	3,2

Einfluss von Kohlenmonoxyd auf die Leeratmung und den Abbau von *l*-Alanin.

Tabelle 6 gibt die Hemmungen der Leeratmung und der oxydativen Desaminierung von *l*-Alanin durch Meerschweinchennierenschnitte in einem Gasgemisch von 85% Kohlenmonoxyd und 15% Sauerstoff, verglichen mit den entsprechenden Werten in einem Ge-

misch von 85% Stickstoff und 15% Sauerstoff wieder. Während für die Leeratmung eine mässige Hemmung sichersteht, fallen die Hemmwerte für den *l*-Alaninabbau in den Bereich der Fehlergrenzen.

Tabelle 6.

Einfluss von Kohlenmonoxyd auf die Leeratmung und den Abbau von *l*-Alanin.

Meerschweinchennierenschnitte in Phosphat-Ringer

Endkonzentration: *l*-Alanin 0,04-m.

Gasgemische: 85% CO + 15% O₂.

85% N₂ + 15% O₂.

Versuche wurden im Dunkeln ausgeführt.

Die Zahlen stellen Mittelwerte von 2 gleichzeitig mit dem gleichen Gewebe ausgeführten Versuchen dar.

<i>l</i> -Alanin-Zusatz	Gasgemisch	Q _{O₂}	Q _{NH₃}	Q _{NH₃} für <i>l</i> -Alanin-Abbau	% Hemmung der Leeratmung	% Hemmung des <i>l</i> -Alanin-Abbaues
—	N ₂ + O ₂	9,0	0,5			
+	N ₂ + O ₂	9,1	1,1	0,6		
—	CO + O ₂	7,2	0,4		20%	
+	CO + O ₂	5,5	0,9	0,5		15%
—	N ₂ + O ₂	9,3	0,4			
+	N ₂ + O ₂	9,5	1,4	1,0		
—	CO + O ₂	6,1	0,7		35%	
+	CO + O ₂	6,0	1,5	0,8		20%

Besprechung der Ergebnisse.

In unserer ersten Mitteilung (l. c.) konnten wir anhand von Hemm- und Konkurrenzversuchen zeigen, dass *l*-Alanin und *l*-Asparaginsäure sehr wahrscheinlich nicht durch das gleiche Ferment oxydativ desaminiert werden. Die oxydative Desaminierung von *l*-Valin verhielt sich dagegen gegenüber Hemmsubstanzen wie diejenige von *l*-Alanin; doch ist der Abbau von *l*-Valin gering, die Fehlerbreite deshalb gross, so dass diese Resultate etwas weniger gesichert erscheinen. In dieser Arbeit haben wir nun in gleicher Weise das Verhalten der oxydativen Desaminierung von *l*-Phenylalanin und *l*-Glutaminsäure gegenüber den gleichen Hemmsubstanzen und in Konkurrenzversuchen mit den bereits untersuchten *l*-Aminosäuren geprüft und fanden, dass diese beiden *l*-Aminosäuren wahrscheinlich wieder durch andere Enzyme abgebaut werden. Im Gegensatz zu der früheren Annahme, dass die Grosszahl der *l*-Aminosäuren durch eine einzige „*l*-Aminosäure-oxydase“ oxydativ desaminiert werde, zeigt sich durch unsere Untersuchungen immer deutlicher, dass wahrscheinlich viele hochspezifischen *l*-Aminosäure-oxydasen gefunden werden können, möglicherweise für jede einzelne Aminosäure eine andere.

Andererseits zeigt ein Vergleich der verschiedenen Hemmbarkeit des Abbaues einzelner *l*-Aminosäuren, wie nahe verwandt die Fermente für die oxydative Desaminierung von *l*-Alanin, *l*-Phenylalanin und *l*-Asparaginsäure sind, während das die *l*-Glutaminsäure abbauende Enzym eine sehr auffallende Sonderstellung einnimmt. Bemerkenswert ist ferner die aus den Hemmversuchen hervorgehende Verwandtschaft der untersuchten *l*-Aminosäure-oxydasen (ausser der *l*-Glutaminsäure-dehydrase) mit den für die Leeratmung und für die Oxydation von *l*-Äpfelsäure und *d, l*-Milchsäure notwendigen Enzym-Systemen. Da wir bereits in der letzten Arbeit auf die meisten dieser Zusammenhänge aufmerksam gemacht haben, wollen wir hier die Tatsachen nur noch in übersichtlicher Form zusammenstellen.

Tabelle 7.

Übersicht über die Wirkung der untersuchten Hemmsubstanzen auf den Abbau aller in der 1. und 2. Mitteilung untersuchten Substrate.

Die Hemmung wird durch + bezeichnet.

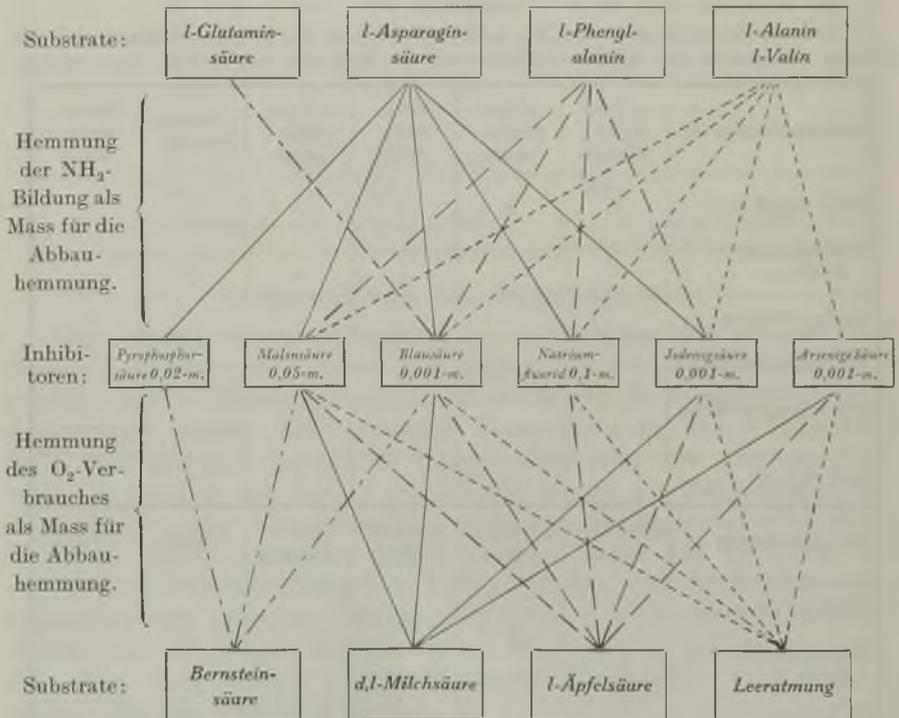
Bei den Aminosäuren wird die Ammoniakbildung, bei der Leeratmung und den übrigen Substraten der Sauerstoff-Verbrauch als Mass für den Abbau angenommen.

Hemmsubstanz m.	p-Phenylendiamin	<i>l</i> -Glutaminsäure	Bernsteinsäure	<i>l</i> -Asparaginsäure	<i>l</i> -Phenylalanin	Brenztraubensäure
HCN 0,001-m. . .	+	+	+	+	+	+
Jodessigsäure 0,001-m. . . .	-	-	-	+	+	+
As ₂ O ₃ 0,001-m. . .	-	-	-	-	-	+
Malonsäure 0,05-m.	-	-	+	+	+	-
Pyrophosphorsäure 0,02-m.	-	-	+	+	(+)	-
NaF 0,1-m.	-	-	-	+	+	-
Hemmsubstanz m.	Zitronensäure	<i>d, l</i> -Milchsäure	<i>l</i> -Äpfelsäure	Leeratmung	<i>l</i> -Alanin	<i>l</i> -Valin
HCN 0,001-m. . .	+	+	+	+	+	+
Jodessigsäure 0,001-m. . . .	+	+	+	+	+	+
As ₂ O ₃ 0,001-m. . .	+	+	+	+	+	+
Malonsäure 0,05-m.	-	+	+	+	+	+
Pyrophosphorsäure 0,02-m.	-	-	-	-	-	-
NaF 0,1-m.	-	-	+	+	+	+

Tabelle 7 gibt eine Zusammenstellung über die Wirkung der Hemm-
substanzen auf den Abbau aller untersuchten Substrate. Bei den
Aminosäuren wurde immer die Ammoniakbildung als Mass für den
Abbau genommen, bei der Leeratmung und den übrigen Substraten
der Sauerstoffverbrauch. Das Schema Figur 1 soll schliesslich be-
sonders die Verwandtschaften und Sonderstellungen der einzelnen
l-Amino-oxydasen unter sich und gegenüber den Enzymsystemen der
Leeratmung, des *l*-Äpfelsäure-, *d,l*-Milchsäure- und des Bernstei-
säure-Abbaues zur Darstellung bringen.

Fig. 1.

Darstellung des Einflusses verschiedener Inhibitoren auf den Abbau
von *l*-Alanin, *l*-Valin, *l*-Phenylalanin, *l*-Asparagin- und *l*-Glutamin-
säure einerseits, auf die Leeratmung und den Abbau von *l*-Äpfelsäure,
d,l-Milchsäure und Bernsteinsäure andererseits. Die Verbindungslinien zwischen
Substrat und Inhibitor zeigen die Hemmungen an. Substrat-endkonzentrationen 0,04-m.



Wir haben weiter in der ersten Mitteilung die Vermutung ausgesprochen, dass die oxydative Desaminierung von *l*-Alanin durch ein Enzymsystem bestehend aus einer Dehydrase, Wasserstoffüberträgern und dem Cytochrom-System erfolgen könnte. Dasselbe hat *Krebs* für den Abbau der *l*-Asparaginsäure angenommen. Für die oxydative

Desaminierung von *l*-Glutaminsäure ist dieser Abbaumechanismus von *Dewan* nachgewiesen worden. Die in dieser Arbeit gemachte Beobachtung, dass *l*-Phenylalanin in Abwesenheit eines Inhibitors die Leeratmung der Nierenschnitte wahrscheinlich kompetitiv hemmt, spricht dafür, dass auch für den Abbau von *l*-Phenylalanin ein solches aus einer Dehydrase, Wasserstoffüberträgern und dem Cytochrom-System zusammengesetztes Enzym-system in Frage kommt.

In ihrem Buch „Über die Biochemie der Tumoren“ haben *von Euler* und *Skarzynski*¹⁾ den Begriff des „Enzymoids“ aufgestellt als einen Enzymkomplex mit mehr oder weniger abdissozierbaren Wirkungsgruppen. Es ist durchaus denkbar, dass die Gruppe der Enzyme, die für die oxydative Desaminierung der Aminosäuren in Frage kommt, auch von diesem Gesichtspunkt aus betrachtet werden muss. Wir werden auf diese Enzymoid-Vorstellung in einer weiteren Abhandlung noch zurückkommen.

Zum Schluss möchten wir noch besonders darauf hinweisen, dass solche an überlebenden Schnitten bestimmter Organe einer bestimmten Tierart erhobenen Befunde weder auf Extrakte des gleichen Organs noch auf andere Organe der gleichen Tierart noch auf das gleiche Organ anderer Tierarten ohne weiteres übertragen werden dürfen.

Zusammenfassung.

1. Der Einfluss verschiedener Inhibitoren auf die oxydative Desaminierung von *l*-Phenylalanin und *l*-Glutaminsäure durch Meer-schweinchennierenschnitte wurde geprüft.

2. Der Abbau von *l*-Phenylalanin wird durch 0,001-m. Blausäure, 0,1-m. Natriumfluorid, 0,05-m. Malonsäure und 0,001-m. Jodessigsäure stark gehemmt. 0,02-m. Pyrophosphorsäure übt nur einen schwachen hemmenden Einfluss aus und 0,001-m. arsenige Säure hemmt den Abbau von *l*-Phenylalanin überhaupt nicht.

3. Der Abbau von *l*-Glutaminsäure wird nur durch 0,001-m. Blausäure gehemmt; alle übrigen genannten Inhibitoren beeinflussen den Abbau nicht.

4. Die Tatsache, dass der *l*-Phenylalanin-Abbau durch arsenige Säure nicht beeinflusst wird, während der *l*-Alaninabbau dadurch stark gehemmt wird, sowie Konkurrenzversuche mit *l*-Phenylalanin und *l*-Alanin sprechen dafür, dass diese beiden *l*-Aminosäuren wahrscheinlich durch verschiedene Enzyme oxydativ desaminiert werden.

5. Die Tatsache, dass der *l*-Phenylalanin-Abbau durch Pyrophosphorsäure nur schwach gehemmt wird, während der Abbau von *l*-Asparaginsäure durch diesen Inhibitor stark gehemmt wird, sowie Konkurrenzversuche mit *l*-Phenylalanin und *l*-Asparaginsäure machen

¹⁾ Verlag Enke, Stuttgart, 1942, S. 154 und 157.

es wahrscheinlich, dass auch der Abbau dieser beiden *l*-Aminosäuren durch zwei verschiedene Fermente erfolgt.

6. Die bekannte Sonderstellung der *l*-Glutaminsäure unter den *l*-Aminosäuren im tierischen Organismus wird durch die genannten Hemmversuche ebenfalls bestätigt.

7. Es werden Tatsachen angeführt, die vielleicht dafür sprechen, dass auch der Abbau des *l*-Phenylalanins durch ein Enzym-System erfolgt, das sich aus einer Dehydrase, Wasserstoffüberträgern und dem Cytochromsystem zusammensetzt.

Fräulein *G. Schönberg* sei auch an dieser Stelle für die Mithilfe bei den 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 an dieser Stelle seinen besten Dank aussprechen möchte.

Basel, im März 1944.

Physiologisch-chemisches Institut der Universität.

105. Études sur les matières végétales volatiles XXX¹).

Applications de la formylation sélective du bornéol, de l'octanol-(3) et de l'alcool benzylique, en présence de linalol et de ses esters, à l'analyse des huiles essentielles

par Y. R. Naves.

(29 IV 44)

Le bornéol accompagne le linalol dans les essences de shiu (ho²), d'aspic³), de lavandin⁴). En raison de la dissonance des odeurs des deux alcools, de leurs esters, la valeur vénale de ces essences dépend de leur teneur en bornéol.

L'essence de shiu, et du fait des événements de guerre les essences de lavandin et d'aspic, constituent des sources industrielles de linalol et d'acétate de linalyle. Or, les séparations du bornéol et du linalol et des esters de ces deux alcools sont des opérations difficiles, souvent imparfaites à des degrés divers qu'il convient d'apprécier. Les essences de shiu, de lavandin, d'aspic, le linalol et l'acétate de linalyle provenant d'essence de

¹) XXIX^e communication: Helv. 27, 645 (1944).

²) La présence de *d*-bornéol est connue de tous les techniciens industriels, ce constituant étant isolé en partie par la rectification de l'essence de shiu.

³) *Boucharlat, Voiry*, C. r. 106, 551 (1888); *Boucharlat*, C. r. 117, 53, 1094 (1893); *Rutowski, Makarowa-Semljanskaja*, *Riechstoffindustrie* 3, 28 (1928).

⁴) *Naves, Angla*, *Ann. chim. anal.*, 23, 204 (1941); *Naves*, *Fette und Seifen*, 49, 187 (1942); voy. ég. *Sfiras, Vanderstreek*, *Parfumerie* 1, 235 (1943), *Igolen*, Bl. [5] 10, 221 (1943); cfr. *Naves*, *ibid.* 506.

Le bornéol n'est pas mélangé d'isobornéol. En effet, $[\alpha]_D^{20}$ (c = 20) = +32,61° (acide acétique); +34,15° (chloroforme); +36,80° (benzène): Cfr. *Hückel*, A. 549, 175 (1941); *Naves, Angla*, C. r. 213, 570 (1941).

shiu servent à frauder les essences de lavande. Ces dernières ne renfermant que des traces de bornéol¹⁾, la présence de proportions anormales de cet alcool et de ses esters traduit leur coupage.

Afin de déterminer le pourcentage en bornéol économiquement et rapidement, en vue des besoins techniques, on peut retenir la méthode connue sous le nom de „formylation à chaud“. Elle permet d'évaluer les alcools qui sont estérifiés par l'acide formique ou conservés comme esters originels dans les conditions de température et de concentration en réactif qui entraînent la dégradation des alcools et des esters satellites. Cette méthode a été appliquée avec plus ou moins de succès à l'analyse des mélanges de citronellol (rhodinol) avec le géraniol et le nérol²⁾, des mélanges d'alcool phénylpropylique et d'alcool cinnamique. *Simmons* a envisagé l'évaluation du bornéol et d'autres alcools, cependant il n'a pas approfondi les conditions expérimentales convenables³⁾.

En appliquant aux mélanges de bornéol (ou d'acétate de bornyle) et de linalol (ou d'acétate de linalyle) la technique que nous avons précédemment étudiée en vue de l'évaluation du citronellol⁴⁾, nous avons pu apprécier approximativement le pourcentage en bornéol libre ou estérifié dans les conditions où le linalol et l'acétate de linalyle engendrent des proportions de produits saponifiables faibles, sensiblement du même ordre que celles atteintes dans la formylation du géraniol et du nérol⁵⁾.

Cette proportion est maintenue lorsqu'on utilise l'acide formique à 98,5% ou l'acide formique à 86%. Toutefois, le premier réactif engendre des produits visqueux difficiles à manipuler, le second dégrade irrégulièrement les esters du linalol et il est préférable d'utiliser l'acide à 90%. 5 cm³ d'huile essentielle et 10 cm³ d'acide formique à 90% sont chauffés 1 heure à reflux, au bain de sable, dans un ballon ajusté à un tube réfrigérant par rodage. Au produit refroidi, on ajoute 25 cm³ de saumure, on agite et on décante. La couche huileuse est lavée successivement par 25 cm³ de saumure, 25 cm³ de saumure renfermant 2% de carbonate de sodium, 25 cm³ de saumure, 15 cm³ d'eau. Le produit est séché au contact de sulfate de sodium et filtré. Environ 2 gr. exactement pesés sont neutralisés au contact de phtaléine du phénol et de 5 cm³ d'alcool au moyen de solution alcaline 0,1-n. et ensuite saponifiés de la manière habituelle par ébullition de 45 minutes au contact de 10 cm³ au moins de solution alcaline 0,5-n., l'excès final devant être supérieur à 2 cm³.

Le camphène accompagne fréquemment le bornéol dans les essences. L'acide formique à haut titre le transforme en formiate d'isobornyle. Cette réaction a été mise à profit pour évaluer ce terpène⁶⁾. Toutefois, elle est pratiquement nulle dans les condi-

¹⁾ *Bruylants*, J. pharm. chim. [4] **30**, 139 (1879); *Ber. Schimmel*, Okt. **1909**, 42.

²⁾ Bibliographie ancienne: *Glichitch*, *Naves*, *Parfums France* **8**, 326 (1930); ensuite: *ibid.* **11**, 164 (1933); *Naves*, *Parfums France* **12**, 173 (1934); *Lagneau*, *Ann. Fals. Fraudes* **27**, 142 (1934).

³⁾ *Simmons*, *Analyst* **40**, 491 (1915).

⁴⁾ *Naves*, *Parfums France* **12**, 173 (1934).

⁵⁾ *Simmons*, *Pharmac. J.* **91**, 143 (1913); *Ber. Schimmel*, Okt. **1913**, 60; *Glichitch*, *Naves*, *Parfums France* **8**, 329 (1930); **11**, 164 (1933).

⁶⁾ *Voy. Brus, Vébra*, *Bl. Inst. Pin.* **1935**, 110, 115; *Ljubomilow*, *Ind. Org. Chem.* (Russ.) **6**, 167 (1939); *Ossanow, Sarakowskaja*, *Holzchem. Ind.* (Russ.) **2**, n° **12**, 27 (1939).

tions opératoires réalisées. L'action de l'acide qui ramène au camphène une fraction des acétates de bornyle ou d'isobornyle¹⁾ peut être négligée ici, son importance demeure faible.

Acide à	I. E. du produit formylé			C ₁₀ H ₁₈ O apparent %		
	98,5%	90%	86%	98,5%	90%	86%
Linalol	23,9	23,6	23,5	6,6	6,5	6,5
Acétate	22,1	22,0	22,0	6,05	6,05	6,05
Terpinéol	—	10,45	—	—	2,9	—
Acétate	—	13,3	—	—	3,65	—

Des alcools aliphatiques linéaires et leurs esters ont été rencontrés dans les essences de lavande²⁾, et de lavandin³⁾. Il s'agit surtout d'octanol-(3), il donne le formiate avec un bon rendement et l'acétate d'octyle demeure inaltéré s'il n'est transformé en cet ester.

	Alcools formylables en C ₁₀ H ₁₈ O% (linalol exclu)	I.E. du produit formylé	C ₁₀ H ₁₈ O% apparent	C ₁₀ H ₁₈ O% corrigé
Linalol + bornéol	10,0	54,45	15,0	9,0
—	9,96	55,1	15,15	9,15
Linalol + acétate de bornyle	7,96	49,65	13,65	7,65
—	7,90	49,8	13,7	7,7
Acétates de linalyle et de bornyle	9,77	57,3	15,8	10,4
Linalol + octanol-(3)	11,81	60,8	16,7	10,9
Linalol + acétate d'octyle .	8,99	57,6	15,9	10,4

Le calcul précis de la teneur en alcools libres ou estérifiés préexistant dans les essences comporterait la solution d'une série de problèmes dont la plupart des données demeurent abstraites. Nous ignorons par exemple la nature et les proportions relatives des divers esters dégradés. Dans l'évaluation des essences renfermant du citronellol, effectuée depuis 30 ans par formylation, on peut interpréter les rapports empiriques entre l'indice d'ester de l'essence formylée et les caractères de l'essence initiale. Mais il s'agit généralement de produits chez lesquels le rapport citronellol/géranol est supérieur à l'unité, alors que nous considérons aujourd'hui des essences où le rapport alcools formylés/alcools initiaux est faible. Une correction liée aux taux de formylation apparents des alcools et des esters aisément décomposables doit nécessairement être effectuée.

¹⁾ Brus, Věbra, loc. cit.; Tischtschenko, Rudakow, C. 1936, II, 3801.

²⁾ Ber. Schimmel, Apr. 1903, 41; Crabalona, Bl. [5] 10, 311 (1943); Bénézet, ibid. 129; Bénézet, Igolen, Parfumerie 1, 208 (1943).

³⁾ Sfiras, Vanderstreek, Parfumerie 1, 235 (1943); Igolen, Bl. [5] 10, 221 (1943).

Les teneurs étant uniformément calculées sur la base $C_{10}H_{18}O$, S étant la „somme des produits oxygénés“ de l'essence initiale (alcools libres % + esters %), et T le coefficient de dégradation des éléments aisément décomposables $\left(\frac{100 - \text{leur titre apparent}}{100}\right)$, on a :

$$\text{Titre corrigé} = S - \left[\frac{S - \text{titre apparent}}{T} \right]$$

Les valeurs T que l'on peut adopter sont : linalol = 0,935; acétate de linalyle = 0,940. Pour des essences de lavande, de lavandin et également de petit-grain, de sauge sclarée, et même de bergamote, qui contiennent à la fois du linalol et de l'acétate de linalyle, nous proposons de prendre 0,937.

Essences de :	Esters%	Alcools libres% (formylation à froid)	S	I. E. ess. formylée	$C_{10}H_{18}O$ % apparent	$C_{10}H_{18}O$ % corrigé
Bois de rose Brésil	2,1	89,4	91,5	25,2	6,94	1,0
Shiu (Ho)	1,4	92,2	93,6	46,7	12,85	7,2
Coriandre	3,8	70,3	74,1	36,8	10,13	5,6
Lavande	35,5	47,1	82,6	44,3	12,2	7,5
Lavande + 10% de bornéol	31,45	52,4	83,85	76,6	21,1	16,9
Lavandin	23,3	38,4	61,7	48,4	13,3	10,1
Lavandin + 5,0% de bornéol	21,15	41,4	62,55	66,0	18,2	15,2
Aspic	2,7	36,8	39,5	29,65	8,15	6,0
Romarin I	3,6	15,6	19,2	58,55	16,1	15,9
Romarin II	3,9	16,1	20,0	58,25	16,05	15,8
Petit-grain bigarade	54,9	29,7	84,6	25,1	7,9	2,8
Bergamote I	39,2	13,2	52,4	19,1	5,3	2,15
Bergamote II	43,3	9,4	51,7	14,7	4,05	0,85
Sauge Sclarée	63,7	19,2	82,9	23,1	6,35	0,85

Ainsi, les essences de bois de rose, de petit-grain, de bergamote et de sauge sclarée ne renferment que de faibles proportions d'alcools formylables à haut rendement, contrairement aux essences de lavande et de lavandin, ce qui est bien en accord avec les études approfondies de leur composition. L'essence de romarin, ainsi qu'il est connu, est sensiblement exempte de linalol. Comme la somme des produits oxygénés des autres essences étudiées varie dans des limites étroites, autour d'une valeur fréquente, on peut déduire de cette dernière le titre $C_{10}H_{18}O$ apparent dont le dépassement est en rapport avec la présence d'alcools formylables à haut rendement et d'esters résistants. On note ainsi: ess. de lavande = 5,6; de lavandin = 4,4; de bergamote = 3,6; de petit-grain = 5,7; de sauge sclarée = 5,8.

La formylation à chaud peut servir à distinguer les essences de sauge de Dalmatie (de *Salvia officinalis* L.) qui renferment le bornéol et ses esters¹⁾ et les essences de sauge d'Espagne (de *Salvia triloba* L. et *S. lavandulifolia* Vahl.) qui renferment en outre du linalol et des esters de ce dernier²⁾. De même l'essence de *Salvia spinosa* L. (*S. microsiphon*) qui renferme une forte proportion d'hexanol³⁾ formylable, pourrait être distinguée de l'essence de *S. sclarea* L., même en coupage.

La même technique doit encore permettre d'approfondir l'analyse de beaucoup d'essences de bois ou d'aiguilles d'abiétinées, de feuilles de cupressinées, de gingembre, de valériane qui renferment concurremment du bornéol, du terpinéol, du géraniol, du nérol, leurs esters, etc. Elle peut témoigner la pureté d'essences dont le bornéol libre et estérifié est l'élément alcoolique caractéristique (cardamome⁴⁾, muscade⁵⁾, etc.) comme celle de l'essence de romarin.

On peut encore envisager d'évaluer par formylation „à chaud“ l'alcool benzylique libre et estérifié qui accompagne le linalol dans les essences de jasmin⁶⁾ et d'ylang-ylang⁷⁾, l'alcool benzylique étant presque intégralement transformé en formiate.

Malheureusement, la solubilité élevée de cet ester dans les liquides de lavage entraîne des pertes variant entre 15 et 20%. L'acétylation préalable de l'essence n'apporte pas de remède, car 50 à 65% de l'acétate de benzyle sont convertis en formiate. On pourrait envisager la conversion préalable et titrimétrique de l'alcool benzylique libre en un ester tel que le benzoate, le taux de conversion de celui-ci en formiate étant d'environ 5% : la méthode demeurerait en défaut en raison de la présence de proportions notables d'autres esters transformables en formiate et la complication expérimentale du procédé lui enlèverait tout intérêt pratique. Il serait encore préférable de pratiquer l'analyse sans autre modification que de laver les produits formylés en présence d'un dissolvant d'extraction.

Mélanges:	% en alcool benzylique	I. E. du produit formylé	Alcool benzylique apparent %	Alcool benzylique corrigé %
Linalol + alcool benzylique ⁸⁾ . .	50,5	225,7	43,53	39,5
Linalol + alcool benzylique ⁸⁾ . .	50,5	223,5	43,12	39,5
Linalol + alcool benzylique ⁸⁾ . .	50,5	214,8	41,45	37,35
Acétates de linalyle et de benzyle	40,3	204,1	39,4	35,5
Acétate de linalyle et benzoate de benzyle	24,6	140,8	27,2	22,1

¹⁾ Ber. Schimmel, Okt. 1895, 40; Morani, Rivista Ital. Essenze 10, 99, 125 (1928); é.g. S. Karolkovi Regel. et Schm.: Rutowski, Sabrodina, Riechstoffindustrie 7, 174 (1932).

²⁾ Dorronsoro, Mem. Réal. Acad. Cienc. ex. fis. nat., Madrid 29 (1915).

³⁾ Tsukerwanik, Grach, Acta Univ. Asiae Mediae, Série 7, n° 40, 5 (1937).

⁴⁾ Moudgill, J. Soc. Chem. Ind. 43 T, 137 (1924); Gildemeister, Die ätherischen Öle 2 449 (1929). ⁵⁾ Power, Salway, Soc. 91, 2039 (1907).

⁶⁾ Bibliogr. voy. Naves, Grampoloff, Helv. 25, 1500 (1942).

⁷⁾ Cfr. Naves, Helv. 27, 264 (1944). ⁸⁾ Acétylation suivie de formylation.

Contrôle par lavage de 5 cm³ de mélange de formiate additionnés de 10 cm³ d'acide formique 90%.

	Formiate% mis	I. E.	Formiate de benzyle trouvé
Formiate de benzyle et cédrène	49,7 49,7	176,4 177,4	42,86 43,09

En vue de constater l'action de l'acide formique sur l'acétate et sur le benzoate de benzyle, le pourcentage en formiate a été déterminé par saponification du produit lavé en présence d'éther. La fraction de formiate concentrée par distillation a été identifiée par des caractères physiques et par la valeur de l'indice de saponification.

RÉSUMÉ.

La méthode de formylation sélective, déjà développée par *Simmons*, peut être utilisée avec profit pour évaluer le bornéol, l'octanol-(3) et leurs esters, en présence de linalol et d'acétate de linalyle. Par contre, l'usage du mode opératoire élémentaire ne convient pas à l'analyse de mélanges renfermant de l'alcool benzylique ou de l'acétate de benzyle, en raison de la solubilité du formiate de benzyle dans les liquides de lavage.

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

106. Strukturehemische Untersuchungen XI.

Zur Kenntnis des reaktiven Verhaltens von Di-thio-amiden gegenüber Tribrom-triacetyl-benzol

von G. Bischoff, O. Weber und H. Erlenmeyer.

(6. V. 44.)

In einer vorangegangenen Mitteilung berichteten *H. Lehr* und *H. Erlenmeyer*¹⁾ über Reaktionen des Dithio-amids der Adipinsäure mit Mono- und Di-halogenketonen. Während mit den Mono-halogenketonen die normale Kondensation zu Derivaten des Thiazols beobachtet wurde, ergab die Reaktion mit 1,4-Dibrom-diacetyl ein nahezu farbloses Produkt, das auf Grund seines Verhaltens als ein hochmolekulares Kondensationsprodukt aufgefasst werden muss.

Im folgenden berichten wir über ähnliche Reaktionen von Mono- und Di-thio-amiden mit Tribrom-triacetyl-benzol.

¹⁾ Helv. 27, 489 (1944).

Triacetyl-benzol lässt sich nach *L. Claisen*¹⁾ aus Aceton und Ameisensäure-ester in Gegenwart von Natrium-amid gewinnen. Die Bromierung wurde nach *P. Ruggli* und *E. Gassenmeier*²⁾ in Eisessig durchgeführt.

Die Kondensationsfähigkeit des Tribrom-triacetyl-benzols konnte durch eine Reaktion mit Thiobenzamid belegt werden. Die vereinigten alkoholischen Lösungen von 0,35 g Tribrom-triacetyl-benzol und von 0,34 g Thiobenzamid wurden kurze Zeit auf dem Wasserbad erwärmt. Es erfolgt die Ausscheidung eines farblosen Niederschlags. Das isolierte Kondensationsprodukt liess sich aus Ligroin umkrystallisieren. 1,3,5-Tri-[4-phenylthiazolyl-(2)]-benzol zeigt einen Schmelzpunkt von 195°.

3,763 mg Subst. gaben 0,238 cm³ N₂ (17°, 742 mm)

C₃₃H₂₁N₃S₃ Ber. N 7,57 Gef. N 7,27%

Adipinsäure-di-thio-amid (1,5 Mol) ergibt gleichfalls unter ähnlichen Bedingungen mit Tribrom-triacetyl-benzol (1 Mol) ein Kondensationsprodukt. Es scheidet sich in grossen, weissen Flocken von schwammiger Struktur ab. Nach dem Auswaschen mit Alkohol beginnt das isolierte Produkt beim Erwärmen um ca. 230° sich zu verfärben. Es ist in den üblichen organischen Lösungsmitteln und auch in Säuren unlöslich. Auf Grund dieser Eigenschaften ist zu vermuten, dass es sich um ein hochmolekulares Kondensationsprodukt handelt.

Auch das Di-thio-amid der Oxalsäure ergibt bei der Kondensation mit Tribrom-triacetyl-benzol ein solches hochmolekulares Produkt, das als feines, nahezu farbloses Pulver isoliert werden konnte. Es ist lichtempfindlich und verfärbt sich orangerot. Beim Erwärmen beginnt bei ca. 250° eine Verfärbung und Zersetzung sich bemerkbar zu machen. Auch dieses Produkt ist unlöslich in Säuren und in den üblichen Lösungsmitteln.

Universität Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

107. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe.

(69. Mitteilung³⁾).

Einwirkung von Bleitetra-acetat auf Cholestenon

von E. Seebeck und T. Reichstein.

(6. V. 44.)

Zur Prüfung der Frage, in welcher Weise Bleitetra-acetat auf Progesteron einwirkt⁴⁾, wurde vor längerer Zeit der folgende Modellversuch mit Cholestenon (I) durchgeführt. Es ergab sich, dass dieser Stoff beim Erwärmen mit Bleitetra-acetat in Eisessig-Essigsäure-anhydrid in mässiger Ausbeute ein einheitliches 2-Acetoxy-cholestenon (II) liefert, dessen Konstitution sich wie folgt beweisen liess. Bei der Hydrierung und anschliessenden Verseifung gibt es ein 2,3-Dioxycholestan (III), in dem die räumliche Lage der 2 Hydroxylgruppen

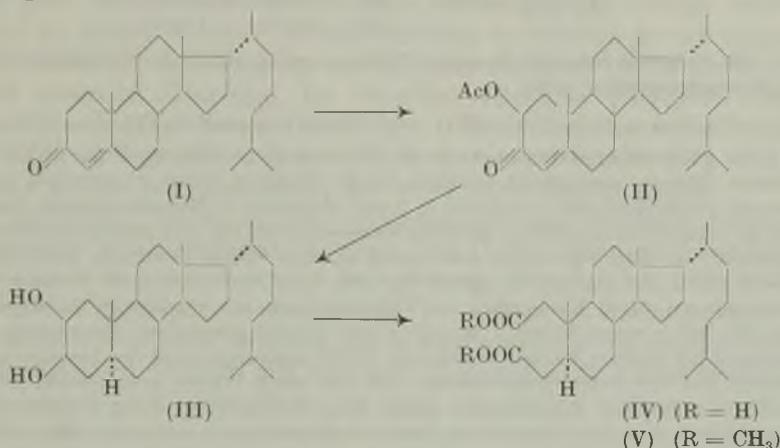
¹⁾ *L. Claisen* und *N. Stylos*, B. **21**, 1145 (1888); *L. Claisen*, B. **38**, 695 (1905).

²⁾ *Helv.* **22**, 510 (1939).

³⁾ 68. Mitteilung, vgl. *J. von Euw*, *A. Lardon*, *T. Reichstein*, *Helv.* **27**, 821 (1944).

⁴⁾ Vgl. *G. Ehrhart*, *H. Ruschig*, *W. Aumüller*, *Z. angew. Ch.* **52**, 363 (1939), sowie *T. Reichstein*, *C. Montigel*, *Helv.* **22**, 1212 (1939).

ebenso wie die der Acetoxygruppe in (II) unbestimmt ist. Möglicherweise stellt das rohe (III) auch ein Gemisch von Raumisomeren dar, doch liefert es bei der Oxydation mit Chromtrioxyd eine einheitliche Dicarbonsäure, die sich mit der nach *Windaus* und *Uibrig*¹⁾ aus Cholestanol-(3 β) erhältlichen Säure (IV) als identisch erwies. Auch die Methyl ester (V) waren nach Mischprobe identisch. Damit ist die Konstitution von (II) und (III) sichergestellt. Ausserdem ergibt sich, dass bei der Hydrierung der Doppelbindung bei (II) im Gegensatz zu Cholestenon (I) selbst²⁾³⁾ vorzugsweise das Cholestan- und nicht das Koprostanderivat entsteht.



In einer Mitteilung von *Ehrhart* und Mitarbeitern⁴⁾ wird ohne Angabe experimenteller Daten berichtet, dass Cholestenon (I) mit Bleitetra-acetat ein Acetoxy-cholestenon liefert, und angenommen, dass es sich um ein 2-Acetoxy-cholestenon handelt. Eine ergänzende Mitteilung wird in Aussicht gestellt. Da eine solche bisher nicht erfolgt ist, geben wir unsere Resultate bekannt, die die Vermutung der genannten Autoren bestätigen und die bereits von *Reichstein* und *Montigel*⁵⁾ festgestellte Tatsache erklären, dass aus Progesteron mit Bleitetra-acetat zur Hauptsache nicht Desoxycorticosteron-acetat, sondern andere Stoffe entstehen, von denen einige in der erwähnten zweiten Arbeit von *Ehrhart* und Mitarbeitern⁴⁾ isoliert wurden.

Experimenteller Teil.

Die Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$.

2-Acetoxy-cholesten-(4)-on-(3) (II).

4 g Cholesten-(4)-on-(3) (I) vom Smp. 79—80° wurden mit der Lösung von 8 g Bleitetra-acetat in 45 cm³ Eisessig und 5 cm³ Essigsäure-anhydrid 24 Stunden auf 70°

¹⁾ *A. Windaus, Ch. Uibrig, B. 47, 2384 (1914); A. Windaus, E. Kuhr, A. 532, 52 (1937).*

²⁾ *H. Grasshof, Z. physiol. Ch. 223, 249 (1934).*

³⁾ *L. Ruzicka, H. Brüngger, E. Eichenberger, J. Meyer, Helv. 17, 1407 (1934); L. Ruzicka, Pl. A. Plattner, G. Balla, Helv. 25, 65 (1942).*

⁴⁾ *G. Ehrhart, H. Ruschig, W. Aumüller, B. 72, 2035 (1939).*

⁵⁾ *T. Reichstein, C. Montigel, Helv. 22, 1212 (1939).*

erwärmt. Dann wurde mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit verdünnter HCl, Sodalösung und Wasser gewaschene und über Na_2SO_4 getrocknete Ätherlösung wurde eingedampft und der Rückstand über 100 g aktiviertem Al_2O_3 nach der Durchlaufmethode chromatographisch getrennt. Die mit Petroläther-Benzol (7:3) eluierbaren Anteile gaben nach Umkrystallisieren aus Aceton 1,1 g reines Ausgangsmaterial (I). Die mit Petroläther-Benzol (1:1) abgelösten Fraktionen schmolzen roh bei 136—139°. Mehrmaliges Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther lieferte 0,45 g farblose Prismen vom Smp. 141—142°. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_{\text{D}}^{15} = +65,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2,151$ in Chloroform).

21,5 mg Subst. zu 0,9994 cm^3 ; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{15} = +1,41^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

5,044 mg Subst. gaben 14,555 mg CO_2 und 4,72 mg H_2O

$\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{O}_3$ (442,62)	Ber. C 78,69	H 10,47%
	Gef. „ 78,75	„ 10,47%

Die Substanz reduziert in wenig Methanol gelöst alkalische Silberdiamminlösung bei Zimmertemperatur nicht.

Cholestandiol-(2,3) (III) und Dicarbonsäure (IV) aus (II).

0,1 g 2-Acetoxy-cholesten-(4)-on-(3) (II) wurden mit 26,5 mg $\text{PtO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ in 3 cm^3 reinstem Eisessig erschöpfend hydriert. Nach Filtration wurde eingedampft und der amorphe Rückstand mit 0,1 g KOH in 5 cm^3 Methanol 10 Minuten gekocht. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene neutrale Rohprodukt (94 mg) gab aus Benzol-Petroläther Krystalle vom Smp. 150—157°, doch wurde auf eine völlige Reinigung verzichtet. Das rohe Diol (III) (94 mg) wurde mit 90 mg CrO_3 in 4,5 cm^3 Eisessig 16 Stunden bei 16° stehengelassen. Nach Eindampfen im Vakuum wurde mit verdünnter H_2SO_4 versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit etwas Wasser gewaschene Ätherlösung wurde mehrmals mit kleinen Mengen verdünnter NaOH ausgezogen und die Auszüge mit HCl versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Ätherlösungen gaben beim Eindampfen 70 mg Rückstand. Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther lieferte farblose Körner vom Smp. 196—197°. Die nach *Windaus* und *Ubrig*¹⁾ aus Cholestanol-(3 β) bereitete Dicarbonsäure (IV) sowie die Mischprobe schmolzen ebenso. Je eine Probe der Säure aus (II) sowie aus Cholestanol-(3 β) wurden mit Diazomethan methyliert. In beiden Fällen kristallisierte der Dimethylester aus Methanol in Nadeln vom Smp. 62—64°, die Mischprobe schmolz gleich.

Die Mikroanalyse wurde bei Hrn. Dr. A. Schoeller, Berlin, ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität, Basel.

108. Étude des réactions secondaires de l'ozonolyse d'une liaison éthylique

par M. Stoll et A. Rouvé.

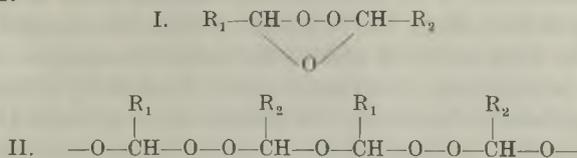
(10. V. 44.)

L'ozonolyse de corps contenant une liaison éthylique a fait l'objet d'importants travaux de A. Rieche. Dans un récent travail publié en collaboration avec *Meister et Sauthoff*²⁾, *Rieche* a pu prouver que la liaison éthylique fixe la molécule d'ozone en donnant deux

¹⁾ A. *Windaus*, C. *Ubrig*, B. 47, 2387 (1914).

²⁾ A. 553, 187 (1942).

sortes de produits d'addition, à savoir l'ozonide simple I et l'ozonide polymère II.



Les produits polymères (II) sont plus stables que les ozonides monomères. Les uns et les autres contiennent un atome d'oxygène actif pour chaque molécule du corps non saturé. Le dosage iodométrique en milieu d'acide acétique indique la totalité de cet oxygène actif, tandis que le dosage en solution alcoolique ne révèle que le 70 % de la quantité théorique. La quantité d'ozonide polymère formée dépend en premier lieu du dissolvant utilisé. Pour les acides oléique et élaïdique, cependant, la nature du dissolvant semble être sans influence sur la polymérisation, qui reste relativement faible.

En outre, *Rieche* et ses collaborateurs ont constaté qu'en décomposant le mélange des ozonides I et II, il se forme d'abondantes quantités d'un gaz, composé de méthane, d'hydrogène, d'oxyde de carbone et d'anhydride carbonique. Le dosage du carbone ainsi dégagé leur a permis de conclure que la dégradation d'un ozonide devait nécessairement fournir une certaine proportion de corps contenant dans leur chaîne carbonée un ou deux atomes de carbone de moins que ceux provenant de la scission normale. Pour l'ozonolyse de l'acide oléique, p. ex., ils ont pu prévoir que la quantité de carbone éliminée sous forme de gaz, aurait comme contre-partie la formation de 6 à 7 % d'un produit qui ne contiendrait que 8 atomes de carbone dans sa chaîne, au lieu des 9 atomes de chacun des produits normaux de scission. Ils n'ont pu cependant, ni isoler, ni identifier un tel produit.

Nos travaux de recherche nous ont amenés également à effectuer l'ozonolyse de certains acides gras contenant une liaison éthylénique. Nos résultats confirment et complètent ceux de *Rieche* et de ses collaborateurs, ce qui nous incite à les publier.

Pour des essais de cyclisation¹⁾, nous avons à préparer plusieurs dialdéhydes supérieurs à chaîne non ramifiée. De tels dialdéhydes, ou leurs acétals, peuvent être obtenus par électrolyse d'acides ω -aldéhydiques. Or, c'est par réduction catalytique des ozonides, selon le procédé de *Fischer, Düll et Ertel*²⁾, que l'on parvient le plus rapidement à ces aldéhydes-acides.

En appliquant cette méthode, nous avons constaté qu'il est impossible, malgré tous les soins, de réduire entièrement l'ozonide. En soumettant à l'hydrogénation catalytique une solution d'ozonide pré-

¹⁾ *Stoll et Rouvé*, Helv. **20**, 525 (1937).

²⁾ B. **65**, 1467 (1932).

parée par l'introduction de la quantité théorique d'ozone, l'absorption s'arrête généralement à 70 % du volume calculé pour la réduction de l'ozonide. Ce déficit dans la réduction a déjà été signalé par divers auteurs¹⁾ et le rendement en aldéhydes après l'ozonolyse suivie d'hydrogénation catalytique, ne dépasse guère 55 à 65 %²⁾. Bien entendu, on obtient également des quantités variables, en général 10 à 15 %, de parties acides, résultat normal de la scission spontanée de l'ozonide.

Une scission spontanée peut être provoquée soit par l'échauffement dû à l'hydrogénation, soit par réaction entre l'ozonide non encore réduit et l'eau engendrée par l'hydrogénation.

Cependant, on est surpris de trouver des quantités abondantes, 15 à 25 %, de parties neutres, non aldéhydiques et de caractère saturé. Nous avons pu constater la formation d'esters d'acides gras après ozonolyse d'oléate d'éthyle. D'autres indices encore nous ont fait supposer que la scission ne se produisait pas uniquement entre les atomes de carbone séparés par la liaison éthylénique, mais que ces atomes eux-mêmes pouvaient, dans une proportion assez faible il est vrai, se détacher de la chaîne de certains produits de scission normaux de l'ozonolyse. Dans notre cas, cette réaction secondaire devait fournir un acide contenant un atome de moins que l'acide pélargonique. La quantité d'acide caprylique résultant de cette scission anormale était faible par rapport à celle de son homologue. Il était donc difficile de l'isoler à l'état pur et de l'identifier avec certitude.

Par contre, on pouvait espérer saisir certains produits d'une dégradation anormale en soumettant à l'ozonolyse un corps devant fournir deux fragments différant l'un de l'autre par la longueur de leur chaîne. En remplaçant la fonction acide par la fonction alcool, il devait être encore plus aisé de séparer les produits des réactions secondaires de ceux de la scission normale.

C'est à la suite de ces considérations que nous avons examiné le comportement des acétates de brassidyde et d'érucyle envers l'ozone. Après introduction de la quantité théorique d'ozone, l'absorption d'hydrogène s'arrête, là encore, à 70 % du volume calculé. Malgré cela, le produit d'hydrogénation contient encore de l'oxygène actif en quantité non négligeable. Comme d'habitude, nous avons éliminé une petite quantité d'acides. Puis le produit de réaction neutre a été soit distillé, soit soumis à un simple chauffage, soit encore agité à l'ébullition avec une solution d'hydrogénosulfite de sodium. Nous avons constaté qu'après chacun de ces traitements thermiques ou hydrolytiques, on obtenait une nouvelle quantité de produits acides. Simultanément, on observe le dégagement d'un mélange gazeux dont la composition qualitative est celle indiquée par *Rieche*. Il faut donc admettre qu'à côté de l'ozonide monomère facile à réduire, nous avons

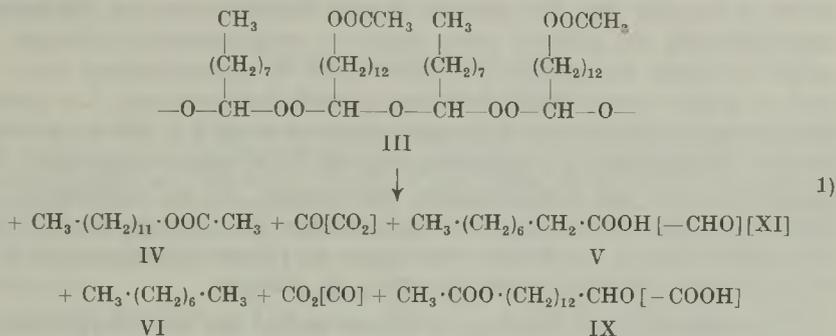
¹⁾ *Rieche* l. c.

²⁾ *Henne, Perilstein, Am. Soc. 65, 2183 (1943).*

obtenu un ou plusieurs produits également peroxydés, qui ne peuvent être réduits par hydrogénation catalytique.

Ces produits peuvent être constitués, en partie au moins, selon la formule II de *Rieche*, correspondant aux ozonides polymères.

Au cours du traitement thermique ou hydrolytique mentionné, l'ozonide polymère III, par exemple, pourrait se décomposer selon l'équation 1), en donnant de l'acétate de lauryle IV, de l'acide pélar-gonique V ou le nonanal XI, de l'octane VI, de l'oxy-aldéhyde acétylé IX ou son acide, ainsi que de l'anhydride carbonique et de l'oxyde de carbone.



Effectivement, nous avons pu isoler et identifier entre 2 et 5 % d'acétate de lauryle dans les produits de réaction, ce qui confirme de façon indiscutable les prévisions de *Rieche*. L'octane n'a pas pu être séparé des dissolvants et autres produits plus ou moins volatils.

Si nous effectuons le même dédoublement avec l'ozonide de l'oléate d'éthyle nous obtenons, au lieu d'acétate de lauryle IV, du caprylate d'éthyle dont il est difficile d'isoler l'acide, étant donné sa faible proportion par rapport au mélange d'acide et d'éther pélar-gonique également produits par la réaction.

L'emploi de l'ozonolyse, selon *Fischer, Düll et Ertel*, en tant que *méthode quantitative* pour déterminer l'emplacement d'une liaison éthylénique, peut donc aboutir à des erreurs d'interprétation. Ainsi, la mise en garde de *Rieche* prend une signification particulière. Car, en supposant qu'on ait pu isoler de l'acide caprylique et en ignorant la possibilité d'un dédoublement anormal d'un ozonide II, on serait tenté d'admettre que l'acide oléique contenait 4 à 7 % d'un acide isomère, avec liaison éthylénique placée entre les atomes de carbone 8 et 9.

Aucun doute n'est possible pour l'interprétation des résultats de l'ozonolyse des acétates de brassidyle et d'érucyle. L'acétate de lauryle ne peut provenir que d'un dédoublement anormal de l'ozonide, et la dégradation de la chaîne est accompagnée d'un dégagement d'oxyde de carbone facile à constater.

D'après nos observations, l'acétate d'éthyle ne se comporte pas comme un dissolvant entièrement inerte au cours de l'ozonolyse; au contraire, il participe à la réaction de dédoublement et peut provoquer la scission de l'ozonide dans une certaine mesure. Il faut tenir compte de ce fait lorsqu'on procède à l'analyse par combustion d'un ozonide préparé dans de telles conditions. *Rieche* a déterminé les constantes physiques des ozonides des acides oléique et élaïdique. Ses conclusions sont peut-être exactes, mais il ne serait pas inutile de vérifier la pureté de ses ozonides. Ainsi que nous le disions plus haut, ils pourraient déjà contenir une certaine proportion des esters éthyliques des acides provenant du dédoublement.

Partie expérimentale.

a) Acétate de brassidyde et d'érucyle.

Le brassidol et l'érucol ont été préparés selon *Bouveault* et *Blanc* par réduction des esters éthyliques des acides brassidique et érucique. Nous avons travaillé d'après le procédé modifié par *Bleyberg* et *Ulrich*¹⁾, et nous avons obtenu le 88% du rendement théorique. Nous n'avons récupéré que 3% de l'acide mis en œuvre, ce qui signifie que seule une très petite quantité d'ester échappe à l'action réductrice du sodium. 8,7% de produit se trouvent à l'état de corps neutre non distillable.

Brassidol:	p. d'éb.	0,05 mm	175—177°	p. de f.	52—53°
Acétate de brassidyde:	p. d'éb.	0,01 mm	176—177°	p. de f.	29—29,5°; $d_4^{33} = 0,8543$
Erucol:	p. d'éb.	0,01 mm	166—168°	p. de f.	31—32°; $d_4^{33} = 0,8416$
Acétate d'érucyle:	p. d'éb.	0,01 mm	168—169°	p. de f.	2—5°; $d_4^{21,2} = 0,8664$

Les deux acétates sont solubles dans l'acétate d'éthyle, mais l'acétate de brassidyde cristallise abondamment dès qu'on abaisse la température de la solution au-dessous de 5°. Pour pouvoir effectuer l'ozonolyse à plus basse température, nous avons utilisé l'acétate d'érucyle, nettement plus soluble que son isomère. La solution à 80 gr./litre peut être refroidie jusqu'à -18°, sans cristallisation notable.

b) Oléate d'éthyle.

L'acide oléique technique a été estérifié d'après les méthodes courantes et le produit neutre fractionné deux fois.

	p. d'éb.	0,01 mm	143—145°	$d_4^{17,5} = 0,8738$	$n_D^{20} = 1,4515$
$C_{20}H_{36}O_2$	Calculé C	77,4	H 12,3 %	I.A. = 0	I.S. = 180,5
	Trouvé „	77,36	„ 12,23%	„ = 0,3	„ = 181,1
					„ = 180,8

c) Généralités concernant l'ozonolyse.

L'acétate d'éthyle employé comme dissolvant a été lavé à neutralité, puis distillé sur chlorure de calcium.

L'oxygène ou l'air a été mesuré au compteur à gaz, séché par barbotage dans l'acide sulfurique concentré et par passage dans des tubes contenant du pentoxyde de phosphore. Après avoir traversé les effluveurs, le gaz ozoné a été séché une dernière fois sur pentoxyde, puis refroidi à -80° dans un tube placé dans un vase de *Dewar*. Nous avons parfois constaté la présence de cristaux d'anhydride azotique dans ce petit réfrigérant. Pour le traitement de plus grandes quantités, un agitateur assurait le mélange de la solution en même temps qu'une réfrigération plus intense. Le gaz ozoné était dispersé dans la solution par de multiples petits trous, tous de même diamètre. L'introduction

¹⁾ B. 64, 2504 (1931).

d'ozone terminée, la solution encore froide a été aspirée dans un ballon à hydrogénation contenant le catalyseur, composé de palladium précipité sur sulfate de baryum, à raison de 7,5% de Pd. Le catalyseur peut être réutilisé pour les opérations suivantes.

Les analyses du gaz contenant l'ozone ont été faites par voie iodométrique¹⁾, dans des ampoules jaugées dont le volume était voisin de 750 cm³.

d) *Ozonolyse de l'oléate d'éthyle.*

20 gr. d'oléate d'éthyle ont été dissous dans 200 cm³ d'acétate d'éthyle. Nous avons fait passer dans cette solution, refroidie à -40°, un courant d'oxygène ozoné jusqu'à l'apparition d'un léger excès d'ozone à la sortie. La solution a été hydrogénée en présence de 0,2 gr. de catalyseur de palladium. Après 40 heures, 960 cm³ d'hydrogène ont été absorbés, c.-à-d. 69% de la quantité théorique. Après avoir chassé le dissolvant au vide dans un bain-marie chauffé à 50°, nous avons obtenu 22,35 gr. de produit de réaction qui avaient un indice d'acide de 66,5. Par lavage au carbonate, nous avons pu extraire 3,55 gr. d'acides qui contenaient un peu d'acide acétique ainsi qu'un mélange d'acide pélargonique et de monoester azélaïque.

17,55 gr. de produit neutre ont été versés dans 60 cm³ d'une solution concentrée d'hydrogénosulfite de sodium, chauffée à 95° dans un récipient assez vaste muni d'une bonne agitation mécanique. La réaction était intense, accompagnée d'un dégagement gazeux et de formation de mousses abondantes. La combinaison hydrogénosulfitique était soluble dans l'hydrogénosulfite chaud et ne cristallisa qu'après refroidissement du mélange. Celui-ci fut ensuite délayé dans un grand volume d'éther. Par décantation suivie de filtration et de lavages à l'éther jusqu'à épuisement, nous avons obtenu d'une part 21,4 gr. de combinaison hydrogénosulfitique séchée, d'autre part 4,1 gr. de parties non combinées à l'hydrogénosulfite et ne réagissant plus dans un second traitement avec 10 cm³ de solution chaude du réactif. Dans ces 4,1 gr. de produit non combiné, nous avons isolé 0,45 gr. d'acide, engendré pendant les traitements à l'hydrogénosulfite et possédant les indices suivants: I.A. = 333; I.S. = 443; I.E. = 110, et 3,35 gr. de produit neutre possédant une forte odeur fruitée. Ces parties non aldéhydiques ont été distillées et séparées en plusieurs fractions. 0,6 gr. de têtes distillaient sous 8 mm entre 68—120°; $d_4^{20} = 0,8724$. L'indice de saponification était voisin des indices calculés pour le caprylate et le pélargonate d'éthyle, un peu trop bas toutefois, en raison de la présence de 0,05 à 0,01 gr. de parties non saponifiables, isolées dans la suite.

C ₁₀ H ₂₀ O ₂	Calculé	I.A. = 0	I.S. = 326	I.E. = 326
C ₁₁ H ₂₂ O ₂	„	„ = 0	„ = 301	„ = 301
	Trouvé	„ = 4,7	„ = 298	„ = 293

Après la saponification, nous avons isolé 0,5 gr. d'acide à odeur piquante, fondant après distillation entre 0 et 1°. Dans le mélange d'acides provenant du produit brut de l'hydrogénation (3,55 gr.) il nous avait été facile d'isoler l'acide pélargonique presque pur, fondant entre 10 et 12°. Il est donc probable que les têtes du produit non combiné à l'hydrogénosulfite sont constituées par un mélange d'ester caprylique et pélargonique, difficile à séparer par distillation lorsqu'on ne dispose que de petites quantités.

Les 21,4 gr. de combinaison hydrogénosulfitique, traités par du formol, ont fourni 12,5 gr. de produit neutre aldéhydique. En fractionnant dans le vide, nous avons séparé sans difficulté le nonanal, p. d'éb. 80—85° sous 9 mm., et le nonanal-(9)-oate-(1) d'éthyle, distillant à 143—146° sous 9 mm. La séparation de ces corps s'est faite sans qu'on ait pu constater la présence d'une fraction intermédiaire de quelque importance.

e) *Ozonolyse d'acétate de brassidyle.*

20 gr. d'acétate de brassidyle ont été dissous dans 200 cm³ d'acétate d'éthyle. Après avoir refroidi cette solution jusqu'à 4°, nous avons commencé à introduire de l'oxygène ozoné. Puis, en fonction de la formation de l'ozonide, la température a pu être abaissée jusqu'à -15°, sans qu'il y ait eu de cristallisation notable.

¹⁾ D'après la méthode de Schönbein, voir F. P. Treadwell, IIe volume, 7e édit., p. 572.

Après 9 heures d'introduction lente, l'odeur d'ozone apparaissait nettement à la sortie et l'essai a été interrompu. La solution de l'ozonide a été soumise à l'hydrogénation en présence de 0,1 gr. de catalyseur de palladium.

797 cm³ d'hydrogène, correspondant à 68% de la quantité théorique, ont été absorbés après 14 heures. Après séparation, nous avons isolé 2,4 gr. d'acides et 19,2 gr. de produit neutre. Distillé, ce produit neutre donnait les deux fractions aldéhydiques résultant de la scission de l'ozonide. Mais nous avons observé une certaine décomposition pendant cette distillation. Le produit moussait énormément et tendait à déborder par suite d'un dégagement gazeux persistant. En dehors des deux produits principaux, nous avons obtenu 2,9 gr. d'une fraction intermédiaire, distillant entre 135—140° sous 10 mm. En examinant ce produit, nous avons trouvé qu'il se composait d'un acide et d'un produit neutre qui ne pouvaient être entièrement séparés par distillation. L'acide fondait entre 8° et 11,5°, et donnait une amide: p. de f. 97,5—98,3° qui, mélangée avec l'amide de l'acide pélargonique, ne donnait aucun abaissement du point de fusion. Le produit neutre fondait vers 1° et distillait de 139° à 140° sous 9 mm.

$$d_4^{21,6} = 0,8652 \quad n_D^{23,2} = 1,4279$$

4,066 mgr. subst. ont donné 10,95 mgr. CO₂ et 4,50 mgr. H₂O

C₁₄H₂₈O₂ Calculé C 73,7 H 12,3 % I.S = I.E = 245,5

Trouvé ,, 73,46 ,, 12,38% ,, = ,, = 241,5

C'est l'acétate de lauryle qui a donné, par saponification, de l'alcool laurique; p. de f. 24—25°, $d_4^{20,8} = 0,8345$. Le produit neutre de la saponification a donné un 3,5-dinitrobenzoate, p. de f. 60,5°, identique au dinitro-benzoate d'alcool laurique de provenance connue.

Dans un nouvel essai, nous avons pu constater que le produit neutre isolé après l'hydrogénation dégageait d'abondantes quantités de gaz à partir de 90°, et encore plus à partir de 100 à 120°, lorsqu'il était chauffé dans un appareil fermé et évacué¹⁾. L'oxyde de carbone prédominait dans le gaz que nous avons recueilli.

Le dégagement du gaz dû à ce traitement thermique était accompagné d'une décomposition partielle du produit neutre de l'ozonolyse, fournissant encore 1,7 gr. d'un mélange d'acide pélargonique et d'acide acétyl- ω -hydroxy-tridécanoïque. En distillant le produit neutre de la décomposition thermique, nous avons obtenu également la fraction intermédiaire séparant les deux fractions aldéhydiques principales. Nous y avons retrouvé l'acétate de l'auryle, à côté d'un petit reste d'acide pélargonique.

f) Ozonolyse de l'acétate d'érucyle.

Une solution de 20 gr. d'acétate d'érucyle dans 250 cm³ d'acétate d'éthyle a été refroidie à -15°. En 2 heures 36 minutes nous y avons introduit 57 litres d'oxygène ozoné contenant 2,1% d'ozone en volume. Immédiatement après l'apparition d'ozone à la sortie, la solution de l'ozonide a été hydrogénée en présence de 0,2 gr. de catalyseur de palladium. 700 cm³ d'hydrogène ont été absorbés après 23 heures, soit le 59% du volume théorique. Après élimination du catalyseur et du dissolvant, nous avons obtenu 23,4 gr. de produit de réaction brut, non volatil dans le vide à environ 25°. 20 gr. de C₂₄H₄₆O₂ devaient absorber 2,62 gr. d'O₃, pour donner 22,6 gr. d'ozonide. Après lavage à l'eau et au carbonate, nous avons isolé 19,2 gr. de produit neutre et 3,4 gr. d'acides. L'acide était composé d'un mélange équimoléculaire d'acide pélargonique et d'acide acétyl- ω -hydroxy-tridécanoïque, pour lequel nous avons trouvé les indices suivants: I.A. = 262, I.S. = 369, I.E. = 107. Pour le mélange moléculaire C₃H₁₈O₂ + C₁₅H₂₈O₄, on devait obtenir: I.A. = 260,5, I.S. 391, I.E. = 130,2.

Le produit neutre a été traité à l'hydrogénosulfite comme indiqué précédemment. Par extraction à l'éther, nous avons isolé 3,7 gr. de produit neutre non combiné à l'hydrogénosulfite et 0,95 gr. d'acide (I.A. = 182, I.S. = 326,5).

¹⁾ Briner, Denzler, Paillard, Helv. 16, 804 (1933) et C. Denzler, thèse N° 934 d. l'Université de Genève.

La combinaison hydrogénosulfitique, décomposée à l'abri de l'air par 50 cm³ de formol, nous a donné 13,2 gr. de produit aldéhydique neutre, se séparant à la distillation en 4,5 gr. de nonanal, p. d'éb. 11 mm 78—87°, $d_4^{22,6} = 0,8264$ et 7,3 gr. d'acétate de tridécanol-(1)-al-(13), p. d'éb. 0,01 mm 126—130°, $d_4^{27,5} = 0,9274$, fondant entre 25—27,5°.

Les 3,7 gr. de produit neutre non aldéhydique ont été distillés dans un très bon vide (0,01 mm), pour éviter toute décomposition thermique, et séparés en 4 fractions :

I. p. d'éb. 0,01 mm	50—105°	1,1 gr.	$d_4^{19} = 0,8752$	fond dès -10°
II. p. d'éb. 0,01 mm	105—135°	1,2 gr.	$d_4^{18} = 0,9219$	p. de f. 13—15°
III. p. d'éb. 0,01 mm	140—145°	0,65 gr.	$d_4^{32,5} = 0,8995$	p. de f. 33—40°
IV. p. d'éb. 0,01 mm	145—230°	0,35 gr.	$d_4^{43} = 0,8704$	p. de f. 30—40°
Résidu:		0,2 gr.		

La fraction I se composait d'un mélange de 0,55 gr de pélargonate d'éthyle impur, p. d'éb. 15 mm 72—135°, $d_4^{18,2} = 0,8670$, et de 0,5 gr. d'acétate de lauryle, p. d'éb. 15 mm 140—145°, $d_4^{18,2} = 0,8752$, p. de f. -5 à -2°. Ce dernier, encore impur, contenait 15 à 20% d'acide pélargonique libre. En le neutralisant et en le saponifiant, nous en avons isolé l'alcool laurique, identifié comme précédemment.

Dans la fraction II, nous avons également trouvé un peu d'acétate de lauryle et beaucoup d'acétyl- ω -hydroxy-tridécanoate d'éthyle. Les fractions III et IV contenaient surtout de l'acétate de béhényle ainsi qu'un peu d'acétate d'érucyle.

g) *Analyse des produits non aldéhydiques provenant de l'ozonolyse-réduction de l'acétate d'érucyle.*

170 gr. d'acétate d'érucyle traités comme l'oléate d'éthyle ont donné, après séparation, 41,6 gr. de produit neutre qui ne se combinait plus à l'hydrogénosulfite. Par une série de cristallisations à basse température suivies de fractionnements, nous avons pu établir que ce produit contenait approximativement : 22% de pélargonate d'éthyle, 6—7% d'acétate de lauryle, 39% d'acétyl- ω -hydroxy-tridécanoate d'éthyle et 32% d'acétate de béhényle.

Le pélargonate d'éthyle se trouvait dans les fractions incongelables.

	p. d'éb. 9 mm	98—99°	$d_4^{19} = 0,8646$	$n_D^{19} = 1,4225$
$C_{11}H_{22}O_2$	Calculé C	70,9	H 11,8 %	I.A. = 0
	Trouvé „	70,79	„ 11,69%	„ = 0,3
				„ = 303
				„ = 302,7

La saponification de cet ester a permis d'isoler l'acide pélargonique, p. de f. 12—13°. L'acétyl- ω -hydroxy-tridécanoate d'éthyle fondait vers 25°, mais n'a pu être obtenu à l'état pur, malgré de nombreuses cristallisations, car il retenait obstinément environ 15% d'acétate de béhényle. La séparation complète n'a pu être achevée que par une saponification qui nous a donné l'acide ω -hydroxy-tridécanoïque fondant à 78—78,5° après cristallisation dans le benzène¹⁾ et le béhénol qui fondait à 69—70°.

Enfin, en cristallisant certaines fractions dans l'éther, puis dans l'alcool, nous avons pu isoler l'acétate de béhényle qui fondait entre 46—48°, point de fusion qui n'était pas abaissé après mélange avec un produit d'origine connue.

h) *Observations analytiques concernant la préparation de l'ozonide et sa réduction catalytique.*

239 gr. d'acétate d'érucyle dissous dans 3 litres d'acétate d'éthyle ont été traités à -16° par 638 litres d'air ozoné contenant environ 2% d'ozone en volume. Pendant les 23 heures d'introduction ininterrompue, nous avons prélevé et analysé 12 échantillons de gaz. D'après la moyenne de ces analyses, 28,2 gr. d'ozone ont été introduits, alors qu'il en fallait 31,3 gr. A trois reprises nous avons prélevé 10 cm³ de la solution et vérifié

¹⁾ Helv. 12, 480 (1929). Chuit et Hausser indiquent pour ce produit un p. de f. de 79° et même de 79,5°.

sa teneur en oxygène actif. Le dosage a été fait en laissant écouler le contenu de la pipette dans un mélange de 5 cm³ de solution aqueuse d'iodure de potassium à 30% et de 10 cm³ d'acide acétique glacial. De cette façon, on obtenait, en général, une solution homogène et l'oxygène actif réagissait assez rapidement avec l'iodure de potassium. Au bout d'une heure, et après avoir dilué par de l'eau et acidulé par de l'acide sulfurique, l'iode mis en liberté a été titré par une solution de thiosulfate 0,1 normale. Le tableau I indique les valeurs trouvées pour l'oxygène actif, exprimé en gr. d'ozone, d'une part dans le gaz, d'autre part dans la solution. Ces résultats concordaient assez bien.

Tableau I.

Durée de l'introduction	Volume d'air introduit, litres:	gr. O ₃ dosé	
		dans le gaz	dans la solution
2 h 45'	73,9	3,4	3,7
17 h 34'	492,9	22,1	21,8
23 h 21'	648 ¹⁾	28,7	29,3

Dès la fin de l'introduction d'ozone, nous avons également déterminé les indices d'acide et de saponification du produit de réaction en procédant de la manière suivante:

10 cm³ de solution ont été prélevés dans un ballon taré et le dissolvant a été évaporé rapidement à la température ordinaire en atmosphère d'azote à pression réduite. En appliquant le vide absolu, nous avons chassé les dernières traces de dissolvant. L'ozonide brut a été pesé exactement et nous avons constaté que l'augmentation de poids, s'élevant à 22,5%, était beaucoup plus considérable que celle calculée pour l'addition d'une molécule d'ozone, augmentation qui doit être de 13,1% pour la transformation de C₂₄H₄₆O₂ en C₂₄H₄₆O₅.

D'autre part, l'ozonide brut obtenu en évaporant les 10 cm³ de solution avait les indices suivants: I. A. = 32,5, I. S. = 243²⁾. Avant l'introduction de l'ozone, nous avons trouvé: I. A. = 1,1, I. S. = 158.

L'augmentation de l'indice de saponification est considérable. Mais ce qui est frappant, c'est que cette augmentation persiste après l'hydrogénation catalytique et après le lavage à neutralité. Ce n'est qu'après traitement à l'hydrogénosulfite et séparation des parties non combinées que nous avons trouvé, pour les parties aldéhydiques, un indice de saponification à peu près normal. En analysant 10 cm³ de solution après hydrogénation, nous avons trouvé 1,55 gr. d'oxygène actif pour 100 gr. de produit de réaction non volatil; donc, 13,3% de l'ozonide ont résisté à l'hydrogénation. Dans le produit de réaction lavé au carbonate et à l'eau (211 gr.), il restait encore 0,7% d'oxygène actif, ce qui correspondait à 6% d'ozonide non réduit, et l'indice de saponification était toujours trop élevé. Même après le traitement à l'hydrogénosulfite chaud, l'analyse décelait encore une petite quantité d'oxygène actif, probablement peroxydique.

Les 149 gr. de parties aldéhydiques régénérées de la combinaison hydrogénosulfitique par traitement au formol avaient un indice de saponification plus proche de la valeur normale, calculée pour un mélange des deux aldéhydes IX et XI.



Calculé I. A. = 0 I. S. = 140,8 I. E. = 140,8

Trouvé „ = 2,8 „ = 159,8 „ = 157 ³⁾

Les 47,6 gr. de parties neutres non combinées à l'hydrogénosulfite, par contre, avaient un indice de saponification très élevé: I. S. = 252. Un tel indice ne pouvait pro-

¹⁾ Environ 10 litres d'air ont été prélevés pour les dosages d'ozone.

²⁾ I. S. a été déterminé avec un léger excès de KOH éthylalcoolique 0,5 normale et après 20 minutes d'ébullition au bain-marie.

³⁾ La différence provient du fait que le mélange contenait moins d'aldéhyde pélaronique et davantage d'acétyl- ω -hydroxy-tridécanal.

venir que de la présence d'esters d'acides ou d'alcools inférieurs, contenant un ou deux groupes saponifiables par molécule. Ce sont ces esters qui provoquaient les indices trop élevés trouvés pour l'ozonide brut, pour le produit d'hydrogénation et pour le produit avant la séparation par l'hydrogénosulfite.

En effet, après analyse et séparation, nous avons trouvé dans les 47,6 gr. de produit non combiné à l'hydrogénosulfite, 39% d'esters éthyliques de l'acide pélagonique et de l'acide acétyl- ω -hydroxy-tridécanoïque, 29% d'acétate de béhényle et 32% d'acétate de lauryle. Ces corps, sauf l'acétate de béhényle, possèdent des indices de saponification élevés.

On peut suivre l'évolution du produit de réaction au cours du traitement effectué en comparant les résultats d'analyse consignés dans le tableau II.

Tableau II.

	Augm. de poids en %	I. A.	I. S.	I. E.	Oxy- gène actif % O ₃	Ozo- nide non réduit en %	
<i>Avant ozonolyse:</i>							
Valeurs expérimentales	0	1,1	158	156,9	—	—	1)
Valeurs théoriques	—	0	152,9	152,9	—	—	
<i>Après ozonolyse:</i>							
Valeurs expérimentales	22,5	32,5	243	210,5	10,3 ²⁾	89	
Valeurs théoriques	13,1	0	135	135	11,6	100	
<i>Après hydrogénation catalytique:</i>							
Valeurs expérimentales	7,7	50,3	223	173	1,55 ³⁾	13,3	
<i>Après lavage carbonate:</i>							
Valeurs expérimentales	—	7,8	185,5	177,7	0,7	6	4)
<i>Prod. neutre isolé de combinaison hydrogénosulfitique:</i>							
Valeurs expérimentales		2,8	159,8	157	0,12	1	5)
<i>Prod. neutre non combiné à l'hydro- génosulfite:</i>							
Valeurs expérimentales		3,3	252	248,7	0,08	0,7	6)

RÉSUMÉ.

Nous avons identifié l'acétate de lauryle parmi les produits de l'ozonolyse de l'acétate de brassidyle et d'érucyle.

1) Résultats analytiques d'un autre essai.

2) Oxygène actif dosé dans 10 cm³ de solution non évaporée; après évaporation de l'acétate d'éthyle, nous n'avons trouvé dans l'ozonide brut que 6,48% d'oxygène actif, correspondant à 56% d'ozonide. Cette valeur trop basse peut provenir du fait que l'ozonide a pu se décomposer pendant l'évaporation du dissolvant ou qu'il n'a pas réagi quantitativement.

3) Dosage de l'oxygène actif fait dans 10 cm³ de sol. non évaporée.

4) Analyse de 211 gr. de produit neutre obtenu après lavage au carbonate.

5) Analyse de 149 gr. de parties aldéhydiques neutres.

6) Analyse de 47,6 gr. de produit neutre non combinable à l'hydrogénosulfite.

Lorsque l'opération est effectuée dans l'acétate d'éthyle comme dissolvant, nous avons constaté la présence de pélargonate d'éthyle et d'acétyl- ω -hydroxy-tridécanoate d'éthyle dans les produits de réaction neutres non combinables à l'hydrogénosulfite. Le poids de l'ozonide brut dépasse sensiblement celui prévu par la théorie, et cette augmentation est accompagnée d'un accroissement anormal des indices de saponification des différents produits de réaction.

Pour expliquer ces anomalies, nous pensons devoir faire l'hypothèse d'une participation de l'acétate d'éthyle à la réaction de scission de l'ozonide.

Cette hypothèse devrait être vérifiée par une série de nouveaux essais systématiques.

Genève, Laboratoires de la Maison *Firmenich & Cie* (Succ. de *Chuit, Naef & Cie*), 28 avril 1944.

109. Quantitative Bestimmung des Gesamtlipoidgehaltes von Naturstoffen

von Rolf Reichert.

(10. V. 44.)

Unter dem Gesamtlipoidgehalt eines Naturstoffes (Tier- und Pflanzenteile, Nahrungs- und Futtermittel) ist die Gesamtheit aller Bestandteile des betreffenden Stoffes zu verstehen, welche in den sogenannten Fettlösungsmitteln (Äther, Petroläther, Benzol, Chloroform usw.) löslich sind¹⁾.

Trotz der Einführung und der anerkannten Definition des Begriffes „Lipoide“ („lipids“) durch 'The Committee on the Reform of the Nomenclature of Biological Chemistry' am internationalen Chemikerkongress in Cambridge 1925 herrscht immer noch eine Begriffsverwirrung hinsichtlich der Bezeichnung „Lipoide“. *K. Dirr*²⁾ hält es für notwendig, „dass jeder, der das Wort „Lipoide“ gebraucht, seine Definition, d. h. was er darunter versteht, wenigstens an einer Stelle klar aussprechen sollte.“ Mitschuldig an der allgemeinen Verwirrung ist der leider immer noch übliche Gebrauch des unklaren Begriffes „Rohfett“. Es ist zu wünschen, dass dieses Wort möglichst bald aus den Lehrbüchern und Veröffentlichungen verschwindet.

Ein mehr oder weniger grosser Teil der Lipoide liegt in Form von Lipoproteiden an Eiweisskörper gebunden vor. Die Fettkomponenten dieser Lipoproteide können mit den üblichen Fettlösungsmitteln nicht extrahiert werden. Bei Gesamtlipoidbestimmungen, in welchen die zu untersuchende Substanz nach dem Trocknen, ohne weitere Vorbehandlung, mit Äther extrahiert und der Abdampfrückstand als

¹⁾ *W. R. Bloor*, Chem. Reviews **2**, 243 (1925); *C. E. Sando*, Plant Physiol. **3**, 155 (1928).

²⁾ *K. Dirr* und *O. v. Soden*, Bioch. Z. **312**, 263 (1942).

„Rohfett“ bezeichnet wird¹⁾, kann demnach der an Eiweiss gebundene Anteil der Lipotide nicht erfasst werden. In manchen Fällen wird zwar die Eiweiss-Lipoidbindung im siedenden Äther langsam angegriffen, dann aber ist die Ätherextraktion auch nach Wochen nicht zu Ende zu führen. Als besonders resistent erweisen sich die Lipoproteide in Stoffen, die viel hitzeokoagulierendes Eiweiss enthalten (z. B. Trockenhefe).

Zur vollständigen Erfassung aller Lipotide ist also eine quantitative Spaltung der Lipoproteide erforderlich. Die üblichen Verfahren zur Bestimmung des „Rohfettes“ gehen deshalb so vor, dass man die zu untersuchende Substanz mit 10-proz. Salzsäure kocht, wobei die Lipoproteide hydrolytisch gespalten werden, und den getrockneten Rückstand mit absolutem Äther extrahiert. Der nach dem Verdampfen des Äthers verbleibende Rückstand wird dann als „Gesamtlipotide“ (oder „Rohfett“) bezeichnet²⁾. Diese Methode liefert indessen Werte, die stets unter dem wahren Lipoidgehalt liegen. Es wird hier nämlich nicht berücksichtigt, dass bei der Hydrolyse mit Salzsäure die Phosphatide (Lecithin, Kephalin) in Verbindungen aufgespalten werden, die zum Teil wasserlöslich sind (Glycerin, Phosphorsäure, Cholin, Amino-äthylalkohol) und sich der Ätherextraktion entziehen. Unter den Spaltprodukten des Lecithins z. B. macht dieser wasserlösliche Anteil 35 % aus, und nur 65 % (die Fettsäuren) bleiben ätherlöslich. Bei Lipoiden, die zum grossen Teil aus Phosphatiden bestehen, z. B. Hefefett, können Fehler bis zu 30 % auftreten.

In den Mängeln der angeführten Methoden ist die Erklärung dafür zu finden, dass z. B. *K. Dirr*³⁾ in der Hefe einen grösseren Prozentgehalt allein an Lecithin fand, als *H. Fink* und *F. Just*⁴⁾ für die gesamten Lipotide. — In eigenen Untersuchungen von Trockenhefen wurde der paradoxe Fall beobachtet, dass in einem ätherlöslichen Hefeextrakt, der — laut Definition — zu 100 % aus Lipoiden bestehen muss, bei einer Fettbestimmung nach der üblichen Methode (Vorbehandlung mit 10-proz. Salzsäure) nur 68 % als Lipotide erfasst werden konnten. — Eine zweite Fehlermöglichkeit bei dieser Methode besteht darin, dass beim Kochen mit Salzsäure auch Verbindungen, die selbst keine Lipotide darstellen, zu ätherlöslichen Spaltstücken hydrolysiert werden können.

1) Official and tentative Methods of Analyses of the Association of Official Agricultural Chemists, Washington 1925; *G. Wiegner* und *H. Pallmann*, Anleitung zum agr.-chem. Praktikum, 2. Aufl., Berlin 1938; Methode der Eidg. Landw. Versuchsanstalt Zürich-Oerlikon.

2) *J. C. Berntrop*, Z. angew. Ch. **15**, 121 (1902); Methoden van onderzoek aan het Rijkslandbouwoefstation voor veevoeronderzoek te Wageningen 1920; Methode der Eidg. Agrikulturchem. Anstalt Liebefeld-Bern.

3) *K. Dirr* und *O. v. Soden*, Bioch. Z. **312**, 263 (1942).

4) *H. Fink* und *F. Just*, Bioch. Z. **300**, 84 (1939); *F. Just*, Wschr. Brauerei **57**, 227 (1940).

Unter den bekannten Methoden liefert die von *W. Koch* und *F. C. Koch*¹⁾ (mehrere, abwechselnde Alkohol- und Ätherextraktionen, Eindampfen der gesamten Extrakte, mehrmaliges Auskochen des Trockenrückstandes mit Äther) die zuverlässigsten Werte, doch ist sie sehr umständlich und zeitraubend und wird deshalb unseres Wissens kaum angewendet.

Bei der Suche nach einer brauchbaren Methode zur Erfassung der gesamten Lipide konnte in eigenen Versuchen die Beobachtung von *K. Dirr* und *O. v. Soden*²⁾ bestätigt werden, dass es beim Kochen der zu untersuchenden Substanz mit wässrigem Alkohol und anschliessendem Abdampfen des Lösungsmittels gelingt, die Lipoid-Eiweissbindung zu sprengen und die Lipide einer Extraktion mit Äther zugänglich zu machen. Eine vollständige Extraktion kann auf zwei Wegen erreicht werden; entweder man wiederholt den Aufschluss mit Alkohol so oft, bis nichts mehr mit Äther extrahierbar ist, oder aber man extrahiert den Rückstand der Ätherextraktion erschöpfend mit Alkohol und anschliessend den so erhaltenen Extrakt mit Äther. Die Summe der erhaltenen Ätherextrakte ergibt dann den richtigen Lipidgehalt.

Während man nun bei der Verwendung von Äthylalkohol den Aufschluss mindestens viermal anwenden muss, um die vollständige Freilegung der Lipide zu erreichen und eine quantitative Extraktion mit Äther zu ermöglichen, konnten wir beobachten, dass man bei der Anwendung von Methanol als Aufschlussmittel erheblich rascher ans Ziel gelangt. Bereits nach zweimaligem Aufschluss und anschliessender Ätherextraktion ist im allgemeinen der allergrösste Teil (98 bis 99%) der Gesamtlipide extrahiert, so dass der Rest vernachlässigt werden kann.

Während natives Eiweiss in einer ätherischen Lecithinlösung beträchtlich löslich ist, werden bei dem Aufschluss mit Methanol (wie mit Äthylalkohol) die Eiweisskörper so verändert, dass sie nicht mehr von der ätherischen Lecithinlösung aufgenommen werden. Durch den Aufschluss wird also auch diese Fehlerquelle ausgeschlossen.

Experimenteller Teil.

Als Versuchsmaterial wurde durchwegs Trockenhefe (*Torula utilis* aus der Cellulosefabrik Attisholz A.-G.) angewendet, da hier die Phosphatide einen beträchtlichen Anteil der Gesamtlipide ausmachen und die Lipoproteide besonders schwer aufzuspalten sind.

1. Ätherextraktion ohne Vorbehandlung.

5,000 g feinst gepulverte Hefe werden bei 95° zur Gewichtskonstanz getrocknet (4,721 g) und mit absolutem Äther im *Soxhlet*-Apparat extrahiert. Der Äther wird nach 6 Stunden, 24 Stunden, 2, 8, 15 und 28 Tagen gewechselt, die Extrakte abgedampft, im Vakuum bei Zimmertemperatur getrocknet und gewogen.

¹⁾ *W. Koch*, Am. Soc. **31**, 1329 (1909); *C. E. Sando*, Plant Physiol. **3**, 155 (1928).

²⁾ *K. Dirr* und *O. v. Soden*, Bioch. Z. **312**, 263 (1942).

1.— 6. Stunde	0,1052 g	(2,23% der Trockensubstanz)
7.—24. „	0,0020 g	(0,04% „ „)
2. Tag	0,0052 g	(0,11% „ „)
3.— 8. „	0,0241 g	(0,51% „ „)
9.—15. „	0,0188 g	(0,40% „ „)
16.—28. „	0,0222 g	(0,47% „ „)
Insgesamt	0,1775 g	(3,76% der Trockensubstanz)

2. Ätherextraktion nach Vorbehandlung mit 10-proz. Salzsäure.

5,000 g Hefe (4,721 g Trockensubstanz) werden mit 10-proz. Salzsäure eine Stunde lang zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt, der Rückstand eine Stunde lang bei 95° getrocknet und anschliessend im Soxhlet-Apparat mit absolutem Äther extrahiert. Nach 8 Stunden ist die Extraktion beendet. Der Extrakt wog nach dem Abdampfen und Trocknen im Vakuum 0,2888 g (6,12% der Trockensubstanz).

3. Ätherextraktion nach der modifizierten Methode von W. Koch.

Die von F. C. Koch verbesserte Vorschrift von W. Koch¹⁾ wurde in allen Einzelheiten befolgt. Eine eingehende Beschreibung erübrigt sich daher. An ätherischen Extrakten wurden aus 5,000 g Hefe (4,721 g Trockensubstanz) 0,3499 g erhalten, das sind 7,41% der Trockensubstanz.

4. Ätherextraktion nach Vorbehandlung mit Methanol.

Methode zur Bestimmung der Gesamtlipoide.

1,000 g Hefe (0,944 g Trockensubstanz) werden mit 20 cm³ 95-proz. Methanol eine Stunde am Rückfluss gekocht, nach dem Abdampfen des Methanols eine Stunde lang bei 95° getrocknet und in eine Extraktionshülse überführt. Die geringen an der Wand des Kolbens hängenden Anteile spült man noch mit absolutem Äther in die Hülse, welche sich bereits im Soxhlet-Apparat befindet. Nach 12-stündiger Extraktion mit absolutem Äther wird der Extraktionsrückstand einem zweiten Aufschluss mit Methanol unterworfen und dann erneut 12 Stunden mit absolutem Äther extrahiert. Die beiden Ätherextrakte werden vereinigt, abgedampft, und der Rückstand nach dem Trocknen im Vakuum gewogen: 0,0740; 0,0736 g (7,84; 7,80% der Trockensubstanz). Es sind dann 98—99% der gesamten Lipoide extrahiert.

Nach einem dritten Aufschluss können nur noch 0,0010 g (0,11% der Trockensubstanz) extrahiert werden, nach einem vierten 0,0003 g (0,03% der Trockensubstanz). — Nach einstündigem Kochen des letzten Extraktionsrückstandes mit 10-proz. Salzsäure sind aus dem Rückstand nach dem Trocknen noch 0,0022 g (0,23% der Trockensubstanz) extrahierbar. Es ist fraglich, ob es sich hierbei um native Lipoide handelt.

5. Bestimmung des Stickstoff- und Phosphorgehaltes in den Gesamtlipoiden.

Um nachzuprüfen, ob der nach dem in Abschnitt 4 beschriebenen Verfahren gewonnene Ätherextrakt Eiweisskörper enthält, werden in einer Probe, nach dem Trocknen im Vakuum zur Konstanz, Stickstoff (nach Kjeldahl) und Phosphor bestimmt:

0,4321 g Subst. verbrauchten 4,50 cm³ 0,1-n. HCl

0,3719 g Subst. gaben 0,0399 g Mg₂P₂O₇.

Gef. N 1,46 P 2,99%

¹⁾ W. Koch, Am. Soc. 31, 1329 (1909); C. E. Sando, Plant Physiol. 3, 155 (1928); vgl. A. Winterstein, Handbuch der Pflanzenanalyse, II. Bd., 1. Teil, Wien 1932, S. 583.

Das Atomverhältnis N:P ergibt sich zu 1,08. Der Ätherextrakt enthält also ausser den Phosphatiden (N:P = 1,0) keine ins Gewicht fallenden Anteile anderer stickstoffhaltiger Verbindungen.

6. Zusammenstellung der Ergebnisse.

Die in den Abschnitten 1—4 beschriebenen Versuche wurden an 4 weiteren Hefepräparaten durchgeführt. Die Ergebnisse sind in der folgenden Übersicht zusammengestellt.

Hefe Präp. Nr.	Ätherlöslicher Anteil in % der Trockensubstanz			
	ohne Vorbehandlung	nach Vorbehandlung mit 10-proz. HCl	nach der Methode von <i>Koch-Koch</i>	nach Vorbehandlung mit Methanol: <i>Gesamtlipide</i>
1	3,76*)	6,12	7,41	7,84; 7,80
2	2,89**)	6,09	7,45	7,81; 7,80; 7,84
3	2,63**)	5,98	7,35	7,75; 7,77
4	2,21**)	5,90	7,50; 7,36	7,59; 7,65
5	2,90**)	6,23	7,63	7,97; 8,01; 7,93

*) Extraktionsdauer 28 Tage. **) Extraktionsdauer 3 Tage.

Versuchslaboratorium der Cellulosefabrik Attisholz A.-G.,
vorm. Dr. B. Sieber.

110. Über Gallensäuren und verwandte Stoffe.

30. Mitteilung¹⁾.

Vereinfachte Methode zur Bereitung von 3 α , 12 α -Dioxy-ätiocholansäure

von V. Wenner und T. Reichstein.

(10. V. 44.)

3 α , 12 α -Dioxy-ätiocholansäure-methylester (IX) ist zuerst durch Abbau von Digoxigenin erhalten²⁾, konstitutionell aber erst später^{3) 4)} als solcher erkannt worden. Durch Hydrierung von 3,12-Diketo-ätiocholansäure-methylester liess er sich als Nebenprodukt in sehr bescheidener Ausbeute auch künstlich gewinnen⁴⁾. Wir beschreiben im folgenden eine ergiebige Methode, die auf der Beobachtung^{5) 6)} fusst, dass 12-Ketosteroide bei der Hydrierung mit *Raney-Nickel* in alkalischer Lösung vorzugsweise 12 α -Oxy-Derivate liefern.

¹⁾ 29. Mitteilung, A. Lardon, T. Reichstein, Helv. 27, 713 (1944).

²⁾ M. Steiger, T. Reichstein, Helv. 21, 828 (1938).

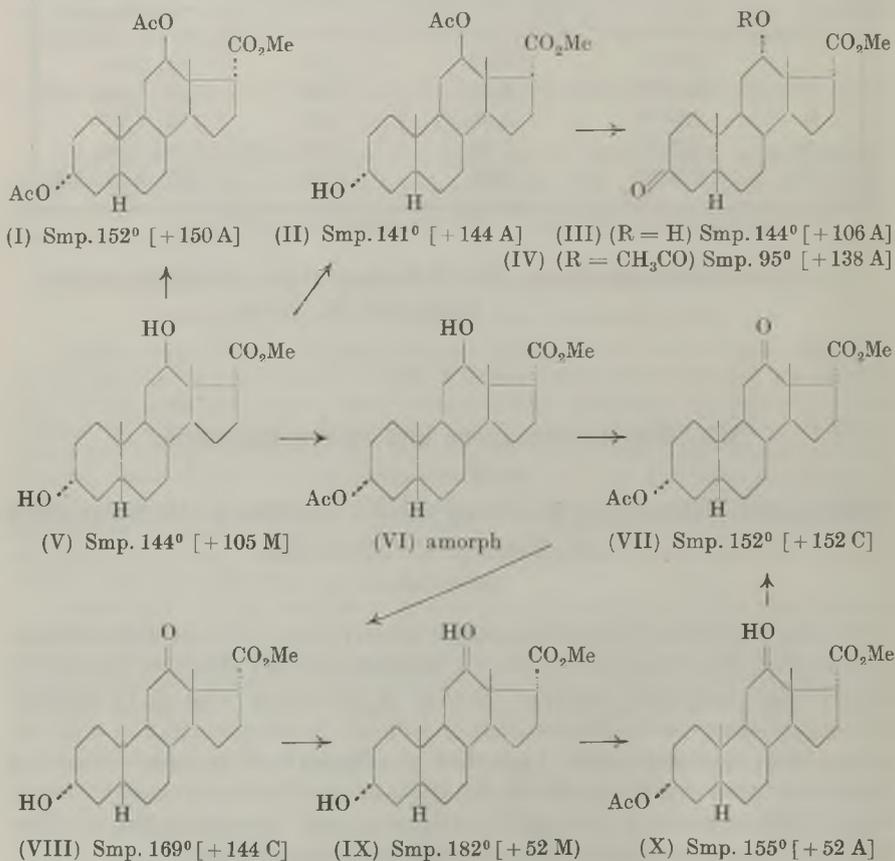
³⁾ H. L. Mason, W. M. Hoehn, Am. Soc. 60, 2824 (1938).

⁴⁾ H. L. Mason, W. M. Hoehn, Am. Soc. 61, 1614 (1939).

⁵⁾ B. Koechlin, T. Reichstein, Helv. 25, 918 (1942).

⁶⁾ M. Sorkin, T. Reichstein, Helv. 26, 2097 (1943).

Partielle Acetylierung von 3 α ,12 β -Dioxy-ätiocolansäure-methylester (V)¹ gab ein Gemisch, das ausser unverändertem Ausgangsmaterial (V), sowie dem Diacetat (I)² zur Hauptsache das 3-Monoacetat (VI) neben wenig 12-Monoacetat (II)² enthielt. Durch Chromatographie liess sich eine weitgehende Trennung erreichen, doch krystallisierte das neue Monoacetat (VI) bisher nicht. Dehydrierung mit Chromsäure lieferte den 3 α -Acetoxy-12-keto-ätiocolansäure-methylester (VII), der vom bekannten isomeren Ester (IV)² verschieden ist, wodurch die Konstitution gesichert ist. Durch alkalische Verseifung entstand der 3-Oxy-ester (VIII), der sich ebenfalls vom bekannten Isomeren (III)² deutlich unterscheidet.



Die Zahlen in den eckigen Klammern bedeuten den auf ganze Grade auf- oder abgerundeten Wert der spez. Drehung für Natriumlicht in den durch Buchstaben gekennzeichneten Lösungsmitteln: A = Aceton; M = Methanol; C = Chloroform.

¹ H. L. Mason, W. M. Hoehn, Am. Soc. **60**, 2824 (1938).

² A. Lardon, T. Reichstein, Helv. **26**, 607 (1943).

Hydrierung von (VII) oder (VIII) mit *Raney*-Nickel in alkalischer Lösung gab in guter Ausbeute den 3 α ,12 α -Dioxy-ätiocolansäure-methylester (IX), der sich nach Mischprobe mit dem aus Digoxigenin erhaltenen Material als identisch erwies. Die spez. Drehung war höher als früher gefunden, doch halten wir den neuen Wert für richtig. Das Diacetat von (IX) krystallisierte bisher nicht, dagegen liess sich das 3-Monoacetat (X) in Krystallen erhalten. Seine Konstitution ergibt sich daraus, dass bei der Dehydrierung mit Chromsäure wieder (VII) entsteht. Die Dehydrierung von (IX) zum bekannten 3,12-Diketo-ätiocolansäure-methylester ist schon früher beschrieben worden¹⁾.

Wir danken der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel für eine wertvolle Probe Ausgangsmaterial.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$. Wenn nichts anderes vermerkt, wurden die zur Analyse und Bestimmung der spez. Drehung dienenden Substanzproben 2 Stunden im Hochvakuum bei 90—100° getrocknet.

3 α -Acetoxy-12 β -oxy-ätiocolansäure-methylester (VI).

2,2 g 3 α ,12 β -Dioxy-ätiocolansäure-methylester (V) (wasserfreie Form vom Smp. 144—145°)²⁾ wurden in 2 cm³ absolutem Benzol gelöst. In die unter Rückfluss siedende Lösung wurde innert zwei Stunden eine Mischung von 1 cm³ absolutem Benzol und 0,7 cm³ Essigsäure-anhydrid eingetropt und anschliessend noch eine Stunde gekocht. Die Aufarbeitung gab 2,3 g Rohprodukt, das nach der Durchlaufmethode über 60 g Al₂O₃ chromatographisch getrennt wurde. Die mit Benzol-Petroläther eluierbaren Anteile (0,5 g) lieferten beim Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 0,35 g reines Diacetat (I) vom Smp. 152—153°. Die mit Benzol-Äther erhaltenen Eluate (0,8 g) krystallisierten bisher nicht, stellten aber, wie sich aus dem weiteren Reaktionsverlauf ergibt, fast reines 3-Monoacetat (VI) dar. Mit reinem Äther wurden hierauf noch 0,3 g amorphes Material abgelöst, das sich als Gemisch der zwei Monoacetate (II) und (VI) erwies. Die erst mit Chloroform, sowie mit Chloroform-Methanol erhaltenen Fraktionen (0,5 g) bestanden aus Dioxy-ester (V).

Zur Charakterisierung der mit Äther erhaltenen Mischfraktionen wurden sie mit CrO₃ dehydriert und anschliessend alkalisch verseift und methyliert. Die so entstandenen zwei Oxy-keto-ester (III) und (VIII) liessen sich durch Chromatographie über Al₂O₃ gut trennen, wobei (III) mit Benzol-Äther, das Isomere (VIII) erst mit Äther-Chloroform abgelöst wurde.

3 α -Acetoxy-12-keto-ätiocolansäure-methylester (VII).

1,4 g 3 α -Acetoxy-12 β -oxy-ätiocolansäure-methylester (VI) (amorph) wurden in 10 cm³ Eisessig gelöst, mit der Lösung von 0,5 g CrO₃ in wenig Wasser und 25 cm³ Eisessig versetzt und 4 Stunden bei 16° stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 1,4 g neutrales Rohprodukt. Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther lieferte 1 g farblosere rechteckiger Plättchen vom Smp. 152—154°. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{14} = +151,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,269$ in Chloroform).

¹⁾ *M. Steiger, T. Reichstein, Helv. 21, 828 (1938).*

²⁾ Diese wird am besten durch Umkrystallisieren aus absolutem Benzol-Petroläther (Impfen mit einer bei 120° wieder erstarrten Schmelze) als rechteckige farblose Platten erhalten. Die spez. Drehung $[\alpha]_D^{12} = +104,6^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,236$ in Methanol) stand im Einklang mit dem früher (Helv. 25, 918 (1943)) gefundenen Wert.

15,508 mg Subst. zu 1,2237 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = +1,92^\circ \pm 0,02^\circ$.

3,732 mg Subst. gaben 9,660 mg CO₂ und 2,921 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₄ O ₅ (390,50)	Ber. C 70,74	H 8,77%
	Gef. „ 70,64	„ 8,76%

3 α -Oxy-12-keto-ätiocolansäure-methylester (VIII).

0,2 g 3 α -Acetoxy-12-keto-ätiocolansäure-methylester (VII) vom Smp. 152—154° wurden mit der Lösung von 0,1 g KOH in 10 cm³ Methanol 15 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von Wasser und Entfernung des Methanols im Vakuum wurde das in Äther schwer lösliche Produkt mit Chloroform ausgeschüttelt. Umkrystallisieren aus Chloroform-Äther gab längliche, farblose Blättchen vom Smp. 169—170°. Eine im Hochvakuum bei 110° getrocknete Probe zeigte eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{13} = +144,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,028$ in Chloroform).

20,573 mg zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{13} = +2,92^\circ \pm 0,02^\circ$

3 α ,12 α -Dioxy-ätiocolansäure-methylester (IX) aus (VII).

0,5 g 3 α -Acetoxy-12-keto-ätiocolansäure-methylester (VII) vom Smp. 152—154° wurden in 10 cm³ Methanol gelöst, mit 3 cm³ 2-proz. methanolischer Natronlauge und dem frisch aus 1 g gepulverter Nickel-Aluminiumlegierung¹⁾ bereiteten und zuletzt mit Methanol gewaschenen Raney-Nickel²⁾ versetzt und 5 Stunden in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt, worauf die Hydrierung stillstand. Die übliche Aufarbeitung lieferte 0,45 g Rohprodukt vom Smp. 170—180°, der auch nach mehrfachem Umkrystallisieren nicht ganz scharf wurde. Daher wurde die ganze Menge über 10 g Al₂O₃ chromatographisch getrennt. Die mit absolutem Äther eluierbaren Anteile lieferten beim Umkrystallisieren aus Äther 0,3 g dicke, kurze Nadeln vom Smp. 182—183°. Mit Äther-Chloroform liess sich noch wenig unscharf schmelzendes Material eluieren. Das reine, im Hochvakuum bei 100° getrocknete Produkt zeigte eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{14} = +51,9^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,9635$ in Methanol).

24,100 mg Subst. zu 2,5012 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = +0,50^\circ \pm 0,02^\circ$

Der früher mitgeteilte³⁾⁴⁾ um 10° tiefere Wert dürfte an einem unzureichend getrockneten Präparat bestimmt worden sein. Die Mischprobe mit dem aus Digoxigenin gewonnenen Material³⁾ gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 120° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,695 mg Subst. gaben 9,748 mg CO₂ und 3,213 mg H₂O

C ₂₁ H ₃₄ O ₄ (350,48)	Ber. C 71,96	H 9,78%
	Gef. „ 72,00	„ 9,73%

3 α -Acetoxy-12 α -oxy-ätiocolansäure-methylester (X).

60 mg 3 α ,12 α -Dioxy-ätiocolansäure-methylester (IX) vom Smp. 182—183° wurden mit 1 cm³ absolutem Benzol und 0,1 cm³ Essigsäure-anhydrid 4 Stunden unter Rückfluss gekocht. Eindampfen im Vakuum und Umkrystallisieren aus Äther lieferte farblose flache Nadeln vom Smp. 155—156°. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{15} = +52,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,9201$ in Aceton).

9,351 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +0,48^\circ \pm 0,02^\circ$

3,948 mg Subst. gaben 10,175 mg CO₂ und 3,285 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₆ O ₅ (392,52)	Ber. C 70,37	H 9,24%
	Gef. „ 70,33	„ 9,31%

¹⁾ Wir danken Herrn M. Raney, Chattanooga, U. S. A. für dieses Material.

²⁾ Am. Pat. 1628190; vgl. L. W. Covert, H. Adkins, Am. Soc. 54, 4116 (1932).

³⁾ M. Steiger, T. Reichstein, Helv. 21, 828 (1938).

⁴⁾ H.-L. Mason, W. M. Hoehn, Am. Soc. 61, 1614 (1939), fanden $[\alpha]_{5461}^{25} = +49,4^\circ$.

Die Mischprobe mit dem bei 152° schmelzenden (VII) gab eine Schmelzpunktsniedrigung von ca. 14°, diejenige mit (I) eine solche von ca. 30°.

3 α -Acetoxy-12-keto- α -tiocholansäure-methylester (VII) aus (X).

22 mg 3 α -Acetoxy-12 α -oxy- α -tiocholansäure-methylester (X) vom Smp. 155—156° wurden mit 10 mg CrO₃ in 1 cm³ Eisessig 4 Stunden bei 16° stehen gelassen. Die Aufarbeitung lieferte farblose flache Nadeln (aus Äther-Petroläther) vom Smp. 152—154°, die sich nach Mischprobe als identisch mit (VII) erwiesen.

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

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

111. Strukturehemische Untersuchungen XII. Über Thiazolderivate aus dem Dithio-amid der Benzol-1,4-dicarbonsäure

von H. Erlenmeyer, W. Böhler und H. Lehr.

(11. V. 44.)

Im Anschluss an die Kondensationsversuche aliphatischer Dithio-amide mit halogenierten Ketonen wird in vorliegender Arbeit versucht, diese Reaktion auf aromatische Dithio-amide zu übertragen. Als einfachsten Vertreter aromatischer Dithio-amide wählten wir das von *G. Luckenbach*¹⁾ bereits beschriebene Dithio-amid der Benzol-1,4-dicarbonsäure.

Als Ausgangsmaterial diene 1,4-Dicyan-benzol, das wir in guter Ausbeute aus *p*-Dibrombenzol und Kupfer(I)-cyanid erhielten²⁾. Um grössere Mengen des Dithio-amids zu erhalten, wandten wir folgende Methode an: Eine Lösung von 1 g 1,4-Dicyan-benzol in 150 cm³ Alkohol wird mit 50 cm³ Alkohol, der mit Ammoniak gesättigt wurde, versetzt. In diese Lösung wird bei Zimmertemperatur während einer Stunde Schwefelwasserstoff eingeleitet. Die Lösung bleibt im verschlossenen Gefäss über Nacht stehen. Das ausgeschiedene Dithio-amid wird abfiltriert und aus Nitrobenzol umkrystallisiert. Gelbe Krystalle, Smp. 263°. Ausbeute 93,5% der Theorie.

1,512 mg Subst. gaben 0,190 cm³ N₂ (17°, 743 mm)

C₈H₆N₂S₂ Ber. N 14,29 Gef. N 14,46%

Kondensation mit Chloraceton.

0,5 g Dithio-terephthalsäure-diamid werden mit 20 cm³ Chloraceton am Rückfluss während 2 Stunden zum Sieden erhitzt, wobei alles in Lösung geht. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Chloracetons bleibt ein festes Reaktionsprodukt zurück. Aus Methanol umkrystallisiert, bildet es farblose Nadeln vom Smp. 166°.

1) *B. 17*, 1430 (1884). Dieses Dithio-amid wurde vom Autor benützt, um Isophthalonitril von geringen Mengen des isomeren Terephthalonitrils zu trennen.

2) *J. G. Farbenindustrie A.G.*, Frankfurt, E. P. 488 642, siehe *C. 1939*, I, 1062.

Die Analyse stimmt auf das zu erwartende 1,4-Di-[4-methyl-thiazolyl-(2)]-benzol (I):



1,347 mg Subst. gaben 0,118 cm³ N₂ (17°, 744 mm)

C₁₄H₁₂N₂S₂ Ber. N 10,28 Gef. N 10,10%

Pikrat: Gelbe Krystalle (aus Alkohol), Smp. 212°

2,715 mg Subst. gaben 0,365 cm³ N₂ (18°, 742 mm)

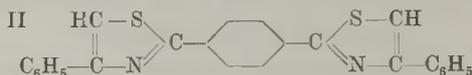
C₂₆H₁₈O₁₄N₈S₂ Ber. N 15,34 Gef. N 15,40%

Kondensation mit ω-Bromacetophenon.

0,2 g Dithio-terephthalsäure-diamid wurden in 40 cm³ Nitrobenzol in der Hitze gelöst und mit 0,45 g ω-Bromacetophenon versetzt. Die Lösung wurde während einer halben Stunde auf 200° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde von den ausgeschiedenen Krystallen abfiltriert. Nach dem Umkrystallisieren aus Eisessig erhält man das Kondensationsprodukt in Form glänzender Schuppen. 1,4-Di-[4-phenyl-thiazolyl-(2)]-benzol (II) zeigt einen Schmelzpunkt von 225°.

5,057 mg Subst. gaben 0,303 cm³ N₂ (14°, 744 mm)

C₂₄H₁₆N₂S₂ Ber. N 7,07 Gef. N 6,98%



Kondensation mit 1,4-Dibromdiacetyl.

0,3 g Dithio-terephthalsäure-diamid werden in 120 cm³ Nitrobenzol heiss gelöst und bei einer Temperatur von 100° mit 0,4 g Dibrom-diacetyl versetzt. Nach kurzer Zeit scheidet sich ein festes Kondensationsprodukt aus. Nach dem Filtrieren und Auskochen mit Alkohol erhält man die Substanz in Form eines schwach gefärbten Pulvers. Die Substanz schmilzt nicht unterhalb 360°. In den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln ist sie unlöslich, löst sich aber in geringer Menge in heisser konz. Salzsäure, bzw. Bromwasserstoffsäure. Aus den sauren Lösungen fällt auf Zusatz von Wasser oder Alkohol wieder ein amorpher Niederschlag aus. Es ist zu vermuten, dass es sich bei dieser Verbindung um ein hochmolekulares Kondensationsprodukt handelt.

Universität Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

112. Strukturehemische Untersuchungen XIII.

Zur Kenntnis des Malonsäure-dithio-amids

von H. Lehr, W. Guex und H. Erlenmeyer.

(11. V. 44.)

Im Anschluss an die Kondensationsreaktionen aliphatischer Dithio-amide mit halogenierten Ketonen haben wir das bisher unbekannte Dithio-amid der Malonsäure dargestellt und die Kondensationsreaktionen dieses Körpers mit Chloraceton, ω-Bromacetophenon und 1,4-Dibromdiacetyl untersucht.

Ebenso wie Adipinsäure-dithio-amid, das *H. Erlenmeyer* und *G. Bischoff*¹⁾ erstmalig beschrieben haben, konnte das Dithio-amid der Malonsäure durch Anlagerung von Schwefelwasserstoff an Malonitril in glatter Reaktion erhalten werden. Am vorteilhaftesten und in guter Ausbeute wurde folgendes Verfahren angewendet.

2 g Malonitril werden in 80 cm³ Alkohol gelöst. Nach Zusatz von 0,1 g Kalium als Katalysator wird die Lösung bei -10° mit Schwefelwasserstoff gesättigt. Man lässt im verschlossenen Gefäss bei Zimmertemperatur über Nacht stehen und erwärmt dann 3—4 Stunden auf dem Wasserbad, wobei die Temperatur nicht über 50° steigen soll. Das Dithio-amid scheidet sich in nadelförmigen Krystallen aus, die aus Alkohol oder Eisessig, am besten aus Wasser umkrystallisiert werden können, aus welchem Lösungsmittel man grosse, gutausgebildete, farblose Nadeln erhält, die nach vorangehender Zersetzung bei 212° schmelzen.

2,500 mg Subst. gaben 0,459 cm³ N₂ (18,5°, 737,5 mm)

C₃H₆N₂S₂ Ber. N 20,88 Gef. N 20,86%

Malonsäure-dithio-amid und Chloraceton.

0,4 g Malonsäure-dithio-amid werden mit 5 cm³ Chloraceton auf dem Wasserbad gelinde erwärmt, wobei das Thio-amid in Lösung geht. Erwärmt man weiter und lässt zugleich den Überschuss an Chloraceton abdestillieren, so bleibt ein festes Reaktionsprodukt zurück. Daraus lässt sich leicht durch Umkrystallisieren aus wenig Alkohol, eventuell nach Zusatz von etwas Aktivkohle, das Hydrochlorid des Kondensationsproduktes erhalten, dem die Formel eines Di-[4-methylthiazolyl-(2)]-methan-dihydrochlorids zukommt. Die Verbindung krystallisiert in feinen, verfilzten Nadeln vom Smp. 221° (unter Zers.).

3,169 mg Subst. gaben 0,265 cm³ N₂ (18°, 742 mm)

C₃H₁₂N₂S₂Cl₂ Ber. N 9,89 Gef. N 9,58%

Malonsäure-dithio-amid und ω-Bromacetophenon.

0,4 g Malonsäure-dithio-amid werden in 30 cm³ Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 1,2 g ω-Bromacetophenon in 5 cm³ Eisessig vermischt. Beim Erwärmen scheidet sich nach kurzer Zeit ein festes, gelb bis orange gefärbtes Reaktionsprodukt aus. Aus Alkohol erhält man, nach Zusatz von Aktivkohle, farblose, silberglänzende Schuppen vom Smp. 119—120°. Der Verbindung kommt die Formel eines Di-[4-phenylthiazolyl-(2)]-methans zu.

4,444 mg Subst. gaben 0,315 cm³ N₂ (17°, 745 mm)

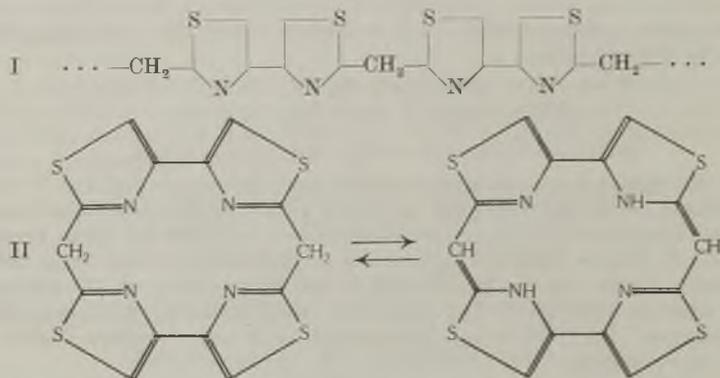
C₁₉H₁₄N₂S₂ Ber. N 8,38 Gef. N 8,18%

Malonsäure-dithio-amid und 1,4-Dibromdiacetyl.

Vereinigt man die Auflösungen molarer Mengen von Malonsäure-dithio-amid und 1,4-Dibromdiacetyl in Eisessig bei einer Temperatur von 70—80°, so scheidet sich sogleich ein hellgelbes, amorphes Kondensationsprodukt aus, das rasch nachdunkelt und einen dunkelrotbraunen Farbton annimmt. Man lässt stehen, bis die überstehende Lösung klar erscheint und saugt scharf ab. Nach dem Trocknen zeigt die Substanz weder einen Schmelzpunkt noch einen wahrnehmbaren Zersetzungspunkt. Das Rohprodukt löst sich gut in konz. Salzsäure. Die konzentrierte Lösung zeigt eine dunkelrote Farbe. Aus der salzsauren Lösung wird die gelöste Substanz nach Zusatz von Wasser oder Alkohol in Form von dunkelbraunen Flocken abgeschieden. Wird das Rohprodukt mehrere Stunden mit Alkohol ausgekocht, so verwandelt sich die Substanz in ein körniges, hartes Pulver, das in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln und Mineralsäuren unlöslich ist. Das mikroskopische Bild zeigt Formen, die an schlackenähnliche Gebilde erinnern und stellenweise eine glänzende Oberfläche aufweisen.

¹⁾ Helv. 27, 412 (1944).

Im Gegensatz zu der Kondensation von Adipinsäure-dithio-amid¹⁾, wo nahezu farblose Reaktionsprodukte erhalten werden, scheint die Farbvertiefung von hellgelb nach dunkelrotbraun im Falle des Malonsäure-dithio-amids möglicherweise auf eine parallel verlaufende Nebenreaktion hinzuweisen. Während im Falle des Adipinsäure-dithio-amids eine mögliche Kondensationsreaktion nur im Sinne einer kettenpolymeren Struktur sich voraussehen liess, da die Tetramethylenkette des Adipinsäure-dithio-amids eine Ringschlussreaktion als unwahrscheinlich erscheinen lässt, ist im Falle des Malonsäure-dithio-amids die Ringschlussneigung vermutlich sehr gross. Es könnte daher unter den angewendeten Kondensationsbedingungen in der Hauptsache eine Verbindung von kettenpolymerer Struktur (Formel I) entstanden sein und eine als Nebenprodukt sich bildende makrocyclische Verbindung (Formel II) das Auftreten der Färbung erklären.



Die Untersuchung wird fortgesetzt.

Universität Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

113. Zur Kenntnis der Triterpene.

(88. Mitteilung²⁾).

Über Friedelin und Cerin

von L. Ruzicka, O. Jeger und P. Ringnes.

(13. V. 44.)

Die im Korkholz nachgewiesenen zwei Triterpenverbindungen Friedelin, ein gesättigtes pentacyclisches Keton C₃₀H₅₀O, und sein Mono-oxy-Derivat, das Cerin, wurden von *Drake* und Mitarbeitern näher untersucht³⁾. *Drake* und *Haskins*⁴⁾ isolierten bei der Dehydrierung des aus Friedelin durch Reduktion mit Natrium und Amylalkohol gewonnenen sekundären Alkohols Friedelanol 1,2,7- und 1,2,5-Trimethyl-naphthalin, 1,2,5,6-Tetramethyl-naphthalin, sowie 1,2,8-

¹⁾ Helv. **27**, 489 (1944).

²⁾ 87. Mitt. Helv. **27**, 472 (1944).

³⁾ Am. Soc. **57**, 1570, 1854 (1935); **58**, 1681, 1684 (1936); **61**, 3074 (1939) und **62**, 3018 (1940).

⁴⁾ Am. Soc. **58**, 1684 (1936).

Trimethyl-phenanthren¹⁾ und 1,8-Dimethyl-picen. Das Auftreten der typischen Dehydrierungsprodukte vieler Triterpene, besonders des 1,8-Dimethyl-picens, und die Tatsache, dass der aus Friedelin gewonnene Kohlenwasserstoff Friedelan ($C_{30}H_{52}$) gegen Tetranitromethan gesättigt, also pentacyclisch ist, erlaubten die Annahme eines hydrierten Picengerüsts für die beiden Verbindungen. Die Verschiedenheit des Friedelans von den bis jetzt bekannten gesättigten, pentacyclischen Stammkohlenwasserstoffen β -Amyran²⁾ und Lupan³⁾, legt die arbeitshypothetische Einreihung des Cerins und Friedelins in eine neue Untergruppe der Triterpene nahe.

Beim oxydativen Abbau des Friedelins (I)⁴⁾ mit Chromsäure isolierten *Drake* und *Campbell*⁵⁾ eine Ketocarbonsäure der Zusammensetzung $C_{30}H_{50}O_3$ (II), wodurch bewiesen wurde, dass der Ketogruppe des Friedelins ein tertiäres Kohlenstoffatom benachbart sein muss. Beim starken Erhitzen der Friedelonsäure (II) entsteht⁶⁾ unter Verlust von Wasser und Kohlendioxyd der einfach ungesättigte, pentacyclische Kohlenwasserstoff nor-Friedelen, der sich zum gesättigten Derivat $C_{29}H_{50}$ hydrieren liess. Die Bildung des nor-Friedelens (IV) ist auf eine Kondensation zwischen der Ketogruppe und der zum Carboxyl der Friedelonsäure α -ständigen Methylengruppe zu III, gefolgt von der Kohlendioxydabspaltung, zurückzuführen. Darnach folgt für das Friedelin die Anwesenheit einer Methylengruppe auf der anderen Seite des Carbonyls. Schliesslich massen *Drake* und *Wolfe*⁷⁾ die Spreitung des Friedelins, Cerins und verschiedener ihrer Derivate in monomolekularer Schicht auf Wasser. Diese Messungen veranlassten *Drake* zur Schlussfolgerung, dass die Carbonylgruppe im Ringgerüst des Friedelins eine endständige Lage einnimmt, und dass die beiden Sauerstoffatome des Cerins nahe benachbart sind. Auf Grund ihrer Untersuchungen stellten *Drake* und *Wolfe*⁷⁾ für Friedelin das Kohlenstoffgerüst V auf, worin für die Ketogruppe die Stellungen 16 oder 22 angenommen wurde. Dieses, der Isoprenregel entsprechende Gerüst unterscheidet sich von jenem der Oleanolsäure-Gruppe der Triterpene durch Verlagerung des Methyls aus der Stellung 17 in 18. Zur Prüfung dieser nicht genauer bewiesenen Abweichung und auch aus anderen Gründen, auf die später eingegangen werden soll, haben wir die Untersuchung des Cerins und Friedelins aufgenommen.

¹⁾ Dieser Kohlenwasserstoff wurde ausserdem bei der Dehydrierung der Elemisäuren und des Triterpengemisches aus dem Wollfett mit Sicherheit nachgewiesen, *Helv.* **25**, 1375, 1403 (1942); **27**, 472 (1944).

²⁾ *Helv.* **24**, 1182 (1941).

³⁾ *J. M. Heilbron, T. Kennedy und F. S. Spring, Soc.* **1938**, 329.

⁴⁾ Wir benützen hier nur soweit aufgelöste Formeln, als es die Beschreibung der in dieser Arbeit erwähnten und zuverlässig aufgeklärten Oxydationsprodukte erfordert.

⁵⁾ *Am. Soc.* **58**, 1681 (1936).

⁶⁾ *Am. Soc.* **61**, 3074 (1939).

⁷⁾ *Am. Soc.* **62**, 3018 (1940).

Beim Erhitzen des Friedelin-disäure-anhydrides VII auf etwa 350° bildet sich unter Kohlendioxydabspaltung in guter Ausbeute nor-Friedelanon (VIII). Dieses Keton erhält man auch, wenn man VII im Hochvakuum bei 220° Blocktemperatur sublimiert. Auf Grund der bei den Steroiden¹⁾ und Triterpenen²⁾ gesammelten Erfahrungen sehen wir darin einen Hinweis, dass die Keto-Gruppe des Friedelins in einem endständigen Ring des Gerüsts liegt. Die Stellung 16 im Gerüst V wäre darnach wenig wahrscheinlich.

Drake und Mitarbeiter³⁾ hatten durch Bereitung verschiedener Keton- und Hydroxyl-Derivate aus Cerin diese Verbindung als Oxyketon charakterisiert. Später wird in einer Abhandlung von *Drake* und *Wolfe*⁴⁾ ohne Angabe experimenteller Einzelheiten kurz erwähnt, dass die Ketogruppe bei Cerin und Friedelin die gleiche Stellung einnimmt und dass Cerin zu einer C₃₀-Dicarbonsäure oxydiert werden kann, also ein α -Oxyketon sein müsse. In diesem Falle sollte die von *Drake* und *Wolfe* nicht näher beschriebene Dicarbonsäure mit unserem Abbauprodukt VIa aus Friedelin identisch sein.

Bei der vorsichtigen Oxydation von Cerin mit Chromsäure bei Zimmertemperatur gelang es uns, nach Verbrauch von etwa 6 Sauerstoffatomen ein saures und ein neutrales Produkt zu isolieren. Die Säure erwies sich nach Schmelzpunkt und Mischprobe tatsächlich mit der Dicarbonsäure VIa identisch. Auch die Methylester (VIb) und die Anhydride (VII) stimmen nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung überein. Der neutrale Anteil der Oxydation weist die Bruttoformel C₃₀H₄₈O₂ auf, enthält also 2 Wasserstoffatome weniger als Cerin und zeigt mit alkoholischer Eisen(III)-chlorid-Lösung eine starke Färbung; die Tetranitromethan-Probe ist dagegen nur schwach positiv. Die Umsetzung der neuen Verbindung mit o-Phenylendiamin zu einem Chinoxalinderivat ist ein weiterer Beweis für die Nachbarstellung der beiden Sauerstoffatome im Cerin, dem darnach die Formel IX zu erteilen wäre⁵⁾, sofern sich tatsächlich nachweisen lässt, dass das Carbonyl bei Cerin und Friedelin die gleiche Stellung einnimmt. Dem als Friedelan-dion zu bezeichnenden α -Diketone käme also Formel X zu, und seinem enol-Derivat XIa oder XII. Mit Acetanhydrid-Pyridin und Benzoylchlorid-Pyridin wird X glatt in das enol-Friedelandion-acetat (XIb) bzw. enol-Benzoat (XIc) übergeführt. Dass die Formel XIa und nicht XII die Richtung der Enolisierung wiedergibt, folgt aus der Oxydation des enol-Friedelin-benzoats⁶⁾

1) B. 52, 162 (1919); Z. physiol. Ch. 210, 268 (1932).

2) Helv. 22, 350 (1939); 26, 129, 280 (1943).

3) Am. Soc. 57, 1579, 1854 (1935).

4) Am. Soc. 62, 3020 (1940).

5) Das Absorptionsspektrum ist durch Kurve 4 in Fig. B wiedergegeben.

6) *Drake* und *Jacobsen*, Am. Soc. 57, 1570 (1935).

(XIII) zum enol-Friedeländion-benzoat¹⁾ (XIc). Die Verbindung X, bzw. das in Lösung vorliegende Gleichgewichtsgemisch von X²⁾ und XIa, zeigt ein U.V.-Absorptionsspektrum mit einem Maximum bei 275 m μ , $\log \epsilon = 4,06$ (Fig. A, Kurve 1), das enol-Acetat XIb ein solches bei 247 m μ , $\log \epsilon = 4,04$ (Fig. A, Kurve 2). Das Maximum des enol-Acetats ist gegenüber dem Maximum der nicht acetylierten Verbindung um 28 m μ ins Kurzwellige verschoben, ähnlich wie bei dem aus β -Amyrin gewonnenen enol-2-Acetoxy-11,12-diketo-oleanan und seinem Diacetat³⁾.

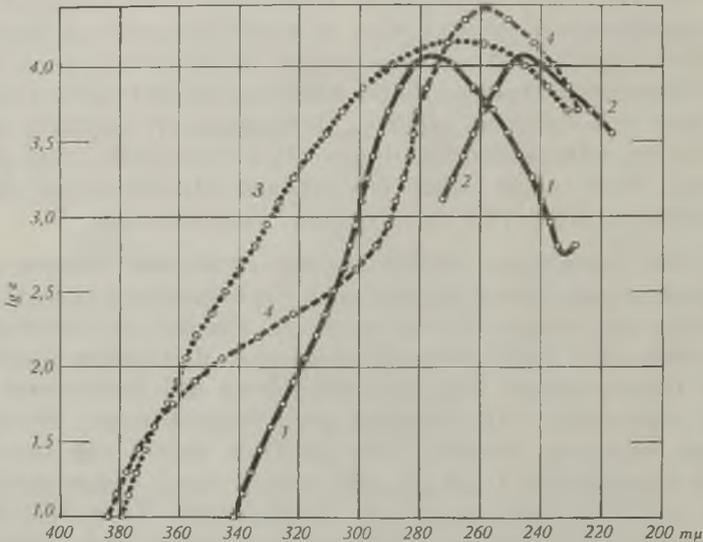


Fig. A⁴⁾.

- Kurve 1. enol-Friedeländion (XIa).
- Kurve 2. enol-Friedeländion-acetat (XIb).
- Kurve 3. Isomeres enol-nor-Friedeländion (aus dem Bromid).
- Kurve 4. Acetat des isomeren enol-nor-Friedeländions (aus dem Bromid).

Einen weiteren Einblick in den Bau des die Ketogruppe tragenden Ringes gestattete uns die Oxydation des nor-Friedelänon (VIII) mit Selendioxyd, wobei wir unter Berücksichtigung unserer Erfahrungen in der Oleanolsäure-Gruppe die Arbeitsbedingungen variierten⁵⁾. In siedender Eisessiglösung entsteht aus VIII das α, β -ungesättigte nor-Friedelenon (XIV). Dieses weist ein U.V.-Absorptionsspek-

¹⁾ Als Nebenprodukt der Oxydation entsteht die Friedelonsäure (IIa), die durch Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung des Methylesters (IIb) charakterisiert wurde.

²⁾ In dieser Lösung dürfte auf Grund des Spektrums hauptsächlich die enol-Form vorliegen. ³⁾ Helv. 24, 1182 (1941).

⁴⁾ Die U.V.-Absorptionskurven 1 und 4 wurden in Dioxanlösung, die Kurven 2 und 3 in alkoholischer Lösung aufgenommen. ⁵⁾ Helv. 25, 457 (1942).

trum mit einem Maximum bei $253\text{ m}\mu$, $\log \varepsilon = 4,2$ auf (Fig. B, Kurve 2) und liefert bei der Reduktion nach *Clemmensen* das nor-Keton VIII zurück. Bei energischer Behandlung des nor-Friedelenons mit Selen-dioxyd in Dioxanlösung bei $170\text{--}180^\circ$ geht XIV unter Ersatz von 2 Wasserstoffatomen durch 1 Sauerstoffatom in eine gelborange gefärbte Verbindung $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_2$ über, die ein U.V.-Absorptionsspektrum mit einem scharfen Maximum bei $280\text{ m}\mu$, $\log \varepsilon = 4,05$ (Fig. B, Kurve 1)¹⁾ aufweist und mit Tetranitromethan und Eisen(III)-chlorid-Lösung keine Farbreaktionen zeigt. Bei der Behandlung mit o-Phenylendiamin in siedender Eisessiglösung entsteht ein farbloses Chinoxalin-Derivat, das im Hochvakuum schon bei 210° sublimiert, also ein monomolekulares Umsetzungsprodukt ist. Die in der Verbindung $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_2$ vorliegende reine Diketoform des nor-Friedelenions (XV) ist gegen saure Reagenzien beständig, von Alkalien aber wird sie weitgehend verändert²⁾. Bei der Behandlung mit Blei(IV)-acetat in Eisessiglösung bei Zimmertemperatur verbraucht XV ein Sauerstoffatom und liefert eine neutrale, farblose Verbindung $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_3$, die auch durch Einwirkung von Wasserstoffperoxyd in Eisessiglösung bei 80° entsteht.

Das U.V.-Absorptionsspektrum von $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_3$, Maximum bei $220\text{ m}\mu$, $\log \varepsilon = 4,0$ (Fig. B, Kurve 5) weist eindeutig auf die Unterbrechung des in XV vorhandenen Chromophors hin. Beim Kochen mit alkoholischer Kalilauge werden 2 Äquivalente Alkali verbraucht und nach dem Ansäuern der alkalischen Lösung die Ausgangssubstanz zurückerhalten³⁾.

Der Übergang von nor-Friedelenon in die Verbindung XV beweist die Anwesenheit einer zum Carbonyl des nor-Friedelenons α -ständigen Methylengruppe. Damit ist im Friedelin ein zum Carbonyl β -ständiges Methylen nachgewiesen. Ferner folgt aus der Einführbarkeit einer Doppelbindung im nor-Friedelenon und nor-Friedelendion, die sich auf der anderen Seite (also in α' , β' -Stellung) des ursprünglichen Carbonyls befinden muss, die Anwesenheit von mindestens je 1 Wasserstoffatom nicht nur⁴⁾ in α' -, sondern auch in β' -

¹⁾ Das beobachtete hohe Maximum bei $280\text{ m}\mu$ kann dem System —CO—CO—C=C— zugeschrieben werden. Der der α -Diketo-Gruppierung allein entsprechende Teil der Kurve konnte wegen der Begrenzung des Extinktionskoeffizienten auf $\log \varepsilon = 1,0$ nicht gemessen werden. An dieser Stelle möchten wir bemerken, dass das in der Literatur beschriebene U.V.-Absorptionsmaximum $315\text{ m}\mu$, $\log \varepsilon = 4,0$ des Δ^5 -Cholesten-dions-(3,4) [*Inhoffen*, B. 69, 1702 (1936); *Butenandt* und *Schramm*, B. 69, 2289 (1936)] unmöglich der o-Diketo-Form zugeschrieben werden kann. Da diese Verbindung ausserdem stark positive Enolreaktion aufweist, liegt eine Enolform bzw. ein Gemisch der Keto- und Enolformen vor.

²⁾ Vgl. eine spätere Mitteilung.

³⁾ Auf die Konstitution dieser Verbindung kommen wir später nach eingehender Untersuchung zurück.

⁴⁾ Das Wasserstoffatom in α' ist schon aus der Entstehung der Ketosäure IIa abgeleitet worden.

Stellung. Im Friedelin ist darnach folgende Gruppierung sicher-
gestellt:

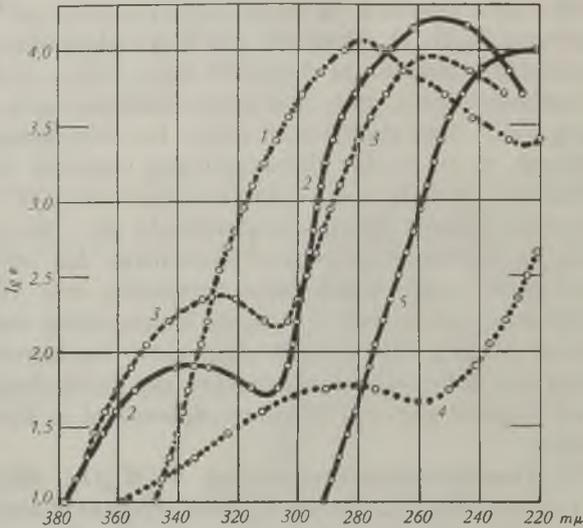
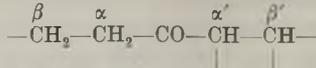


Fig. B¹).

- Kurve 1. nor-Friedelendion (XV).
- Kurve 2. nor-Friedelenon (XIV).
- Kurve 3. nor-Dibrom-friedelenon.
- Kurve 4. Cerin (IX).
- Kurve 5. Verbindung C₂₉H₄₄O₃ aus nor-Friedelendion.

Das nor-Friedelendion (XV) entsteht weiter bei der Oxydation des enol-Friedelin-benzoates (XIII) und enol-Friedelendion-benzoates (XIc) mit Selendioxyd bei Temperaturen von 170—200°, wobei als Nebenprodukt Benzoesäure in ca. 60-proz. Ausbeute isoliert wird. Wie diese Umwandlung, insbesondere der Verlust eines Kohlenstoffatoms vor sich geht, ist noch nicht geklärt. Das Auftreten des nor-Friedelendions mit dem Chromophor CO—CO—C=C— bei der Oxydation von vier verschiedenen Verbindungen (VIII, XIV, XIc und XIII) mit Selendioxyd erinnert an die andersartig gebauten, aber gleichfalls wiederholt isolierten Diendionole, mit der charakteristischen Gruppierung C=C—CO—C=C—CO—, bei Oxydationen mit Selendioxyd in der Oleanolsäure-β-Amyrin-Reihe²⁾.

Im experimentellen Teil beschreiben wir noch die Bromierung des nor-Friedelenons zu nor-Dibrom-friedelenon. Dieses weist eine Absorptionsbande mit einem Maximum bei 256 mμ, log ε = 3,95

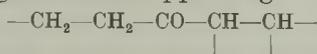
¹⁾ Die U.V.-Absorptionsspektren wurden in alkoholischer Lösung aufgenommen.

²⁾ Helv. 25, 457 (1942); neuerdings konnte in unserem Laboratorium J. Norymberski β-Amyradien-dionol auch aus dem β-Amyratrienol [Helv. 26, 1235 (1943)] gewinnen.

(Fig. B, Kurve 3) auf und geht bei der Behandlung mit methylalkoholischer Kalilauge in eine bromfreie Verbindung $C_{29}H_{44}O_2$ über, die mit Acetanhydrid-Pyridin ein Monoacetat liefert. Diese Verbindung $C_{29}H_{44}O_2$, die mit dem oben beschriebenen XV isomer ist, gibt eine starke blaugrüne Färbung mit Eisen(III)-chlorid im Gegensatz zu ihrem Acetat. Das U.V.-Absorptionsspektrum des isomeren $C_{29}H_{44}O_2$ zeigt ein Maximum bei $265\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,16$ (Fig. A, Kurve 3) und jenes des Acetats bei $257\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,4$ (Fig. A, Kurve 4).

Wir verzichten vorläufig auf eine formelmässige Deutung der Vorgänge bei der Bromierung und der Bromwasserstoff-Abspaltung, da dabei schwer zu übersehende Umlagerungen stattfinden können¹⁾.

Aus den von *Drake* und Mitarbeitern beschriebenen Dehydrierungsergebnissen des Friedelanols folgt ein Kohlenstoffgerüst, das weitgehend mit jenem der Oleanolsäurereihe übereinstimmen muss. Die in dieser Arbeit festgestellte Gruppierung



deutet auf verschiedenen Bau eines endständigen Ringes bei der Friedelin-Cerin und der Oleanolsäure-Reihe hin. Vorläufig lassen sich gewisse Dehydrierungsergebnisse mit den Ergebnissen der hier beschriebenen oxydativen Umwandlungen und Abbaureaktionen nicht in Einklang bringen. Bevor wir auf Einzelheiten eingehen wollen, möchten wir noch weitere experimentelle Resultate abwarten.

Der *Rockefeller Foundation* in New York danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil²⁾.

In der Tabelle 1 sind die Schmelzpunkte und, soweit angegeben, die optischen Drehungen der von *Drake* beschriebenen und in dieser Arbeit von uns nochmals dargestellten Präparate zusammengestellt.

Tabelle 1.

Präparat	Drake und Mitarb.		diese Arbeit	
	Smp. ³⁾	$[\alpha]_D$	Smp.	$[\alpha]_D$
Friedelin (I)	255—261 ^{0 4)}	- 29,4 ⁰	264—265 ^{0 8)}	- 27,8 ⁰
Friedelan	245—249 ^{0 5)}	—	243—244 ⁰	+ 41,8 ⁰
enol-Friedelin-benzoat (XIII) .	255—262 ^{0 4)}	—	265—266 ⁰	+ 64,1 ⁰
Friedelonsäure-methylester (IIb)	157—158 ^{0 6)}	—	153—154,5 ⁰	+ 11,8 ⁰
Cerin (IX)	250—256 ^{0 7)}	- 44,5 ⁰	250—254 ⁰	

¹⁾ Vgl. *H. H. Inhoffen* und *G. Zühlsdorff*, B. **76**, 233 (1943).

²⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert; die optischen Drehungen wurden in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge bestimmt.

³⁾ Die von *Drake* und Mitarb. angegebenen Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

⁴⁾ *Am. Soc.* **57**, 1570 (1935).

⁵⁾ Dargestellt durch Reduktion des Friedelins nach *Clemmensen*.

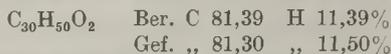
⁶⁾ *Am. Soc.* **57**, 1854 (1935).

⁷⁾ *Am. Soc.* **61**, 3074 (1939).

⁸⁾ Im Hochvakuum.

Gewinnung des Cerins und des Friedelins¹⁾.

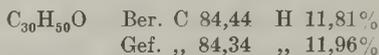
Das durch Extraktion von Kork mit warmem Essigester gewonnene Gemisch von Cerin und Friedelin wird aus Chloroform fraktioniert umgelöst. Das in Chloroform bedeutend leichter lösliche Friedelin wird in den Mutterlaugen, das schwer lösliche Cerin in den ersten Krystallisaten angereichert. Zur weiteren Reinigung wird das so erhaltene Produkt mehrmals aus viel Chloroform bis zum Smp. 250—254° (offene Kapillare) umgelöst. Glänzende Nadeln, die mit Tetranitromethan, konz. Schwefelsäure und Eisen(III)-chlorid keine Farbreaktion geben. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 210° Blocktemperatur sublimiert.



$$[\alpha]_D = -41,2^\circ \quad (c = 1,01)$$

Es liegt das Cerin (IX) vor.

Die Mutterlaugen von der Cerin-Gewinnung werden bis zur beginnenden Krystallisation eingengt und dann mit dem gleichen Volumen Aceton versetzt. Dabei fällt das „rohe Friedelin“ aus, das durch wiederholtes Umlösen aus Essigester gereinigt wird. Flache Nadeln vom Smp. 248—250° (in einer offenen Kapillare), bzw. 264—265° (eingeschmolzen im Hochvakuum). Die Substanz zeigt keine Farbreaktion mit Tetranitromethan oder Eisen(III)-chlorid. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 210° Blocktemperatur sublimiert.

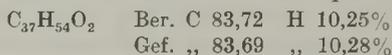


$$[\alpha]_D = -27,8^\circ \quad (c = 1,0)$$

Es liegt das Friedelin (I) vor.

enol-Friedelin-benzoat (XIII).

Gearbeitet wurde nach der Vorschrift von *Drake* und *Jacobsen*²⁾. Prismen aus Chloroform-Essigester vom Smp. 246—249° (offene Kapillare), bzw. 265—266° (Hochvakuum). Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 240° Blocktemperatur sublimiert.

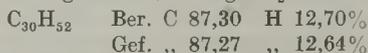


$$[\alpha]_D = +64,1^\circ \quad (c = 1,108)$$

Reduktion des Friedelins (I) zu Friedelan nach *Wolff-Kishner*.

100 mg Friedelin werden im Einschlussrohr mit einer Lösung von 1 g Natrium in 10 cm³ absolutem Äthylalkohol und 1,5 cm³ Hydrazinhydrat während 6 Stunden auf 200—220° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung und dreimaligem Umlösen aus Chloroform-Methanol erhält man Blättchen vom Smp. 243—244°, die gegen Tetranitromethan völlig gesättigt sind. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 210° Blocktemperatur sublimiert.

3,792 mg Subst. gaben 12,126 mg CO₂ und 4,283 mg H₂O



$$[\alpha]_D = +41,8^\circ \quad (c = 1,22)$$

Nach der Mischprobe ist dieses Präparat mit dem Produkte²⁾ der Reduktion des Friedelins nach *Clemmensen* identisch.

¹⁾ Gearbeitet wurde in der Hauptsache nach den Angaben von *Drake* und *Jacobsen*, Am. Soc. 57, 1570 (1935).

²⁾ Am. Soc. 57, 1570 (1935).

Oxydation des Friedelins (I) mit Chromsäure in Eisessig zu Friedelindisäure (VIa).

200 mg reinstes Friedelin vom Smp. 264—265° werden in 30 cm³ Eisessig aufgeschlemmt und bei 100—110° mit einer Lösung von 200 mg Chromtrioxyd in 10 cm³ Eisessig im Laufe von 10 Minuten versetzt. Das Oxydationsmittel wird schnell verbraucht, wobei gleichzeitig das Friedelin gelöst wird. Die Lösung wird noch 2 Stunden auf 100° erwärmt und nach dem Abkühlen in 100 cm³ Wasser gegossen, der Niederschlag wird in Äther aufgenommen und die sauren Anteile der Oxydation werden mit 2-n. Natronlauge ausgezogen. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 160 mg eines Öles, das beim Bespritzen mit Methanol in feinen Prismen krystallisiert; diese werden aus Methanol bis zum konstanten Schmelzpunkt von 288° (Zers.) umgelöst. Zur Analyse wurde 18 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

3,669; 3,740 mg Subst. gaben 10,202; 10,392 mg CO₂ und 3,486; 3,571 mg H₂O

C ₃₀ H ₅₀ O ₄	Ber. C 75,90	H 10,64%
	Gef. „ 75,88; 75,83	„ 10,63; 10,69%

[α]_D = +21,4° (c = 1,078)

Dimethylester (VIb). Durch Veresterung mit ätherischer Diazomethanlösung erhält man den Dimethylester VIb, der aus Chloroform-Methanol bis zum konstanten Schmelzpunkt von 174—176° umgelöst wird. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 150—160° Blocktemperatur sublimiert.

3,722 mg Subst. gaben 10,409 mg CO₂ und 3,620 mg H₂O

4,037 mg Subst. verbrauchten bei der Methoxylbestimmung nach *Vieböck* und *Brecher* 5,091 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃

22,711 mg Subst. verbrauchten bei 48-stündigem Kochen mit 1-n. alkoholischer Kalilauge 0,438 cm³ 0,1-n. KOH

C ₃₂ H ₅₄ O ₄	Ber. C 76,44	H 10,83	2 OCH ₃ 12,34%	Mol.-Gew. 502,7
	Gef. „ 76,32	„ 10,88	„ 13,04%	„ „ 518,5

[α]_D = +9,8° (c = 1,02)

Anhydrid (VII). Die Dicarbonsäure wird durch kurzes Aufkochen mit Acetanhydrid in das Anhydrid (VII) übergeführt. Zur Analyse wurde wiederholt aus Acetanhydrid bis zum konstanten Smp. 264—265° (Zers.) umgelöst und 40 Stunden bei 130° im Hochvakuum getrocknet.

3,822 mg Subst. gaben 11,033 mg CO₂ und 3,652 mg H₂O

C ₃₀ H ₄₈ O ₃	Ber. C 78,89	H 10,60%
	Gef. „ 78,78	„ 10,69%

[α]_D = +74,6° (c = 0,912)

Oxydation des Friedelins (I) mit Chromsäure in Eisessig zu Friedelonsäure (IIa)¹.

240 mg Chromtrioxyd werden in 12,5 cm³ Eisessig gelöst und im Laufe von 3 Stunden zu einer auf etwa 100° erwärmten Suspension von 500 mg Friedelin in 60 cm³ Eisessig zugegeben. Das Friedelin löst sich allmählich auf, und die Lösung wird noch 15 Stunden am Rückfluss bis zum gänzlichen Verbrauch des Oxydationsmittels gekocht. Darnach wird die Lösung auf 1/3 des Volumens eingeeengt und mit 50 cm³ Wasser verdünnt, der Niederschlag wird in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Wasser, verdünnter Schwefelsäure und verdünnter Natronlauge gewaschen. Der alkalische Auszug liefert nach dem Ansäuern 140 mg eines Öles, das in Gegensatz zu den Angaben von *Drake* und *Campbell* nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte. Nach der Veresterung desselben mit Diazomethan und dreimaligem Umlösen aus Methanol erhält man 60 mg Prismen,

¹) Vgl. *Drake* und *Campbell*, Am. Soc. 58, 1681 (1936).

die bei 153—154,5⁰ schmelzen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80⁰ getrocknet.

$C_{31}H_{32}O_3$	Ber. C 78,76	H 11,09	OCH_3 6,56%
	Gef. „ 78,56	„ 11,14	„ 6,63%

$[\alpha]_D = +11,8^0$ ($c = 1,098$)

Es liegt der Friedelonsäure-methylester (IIb) vor.

Vorschrift für die präparative Darstellung der Friedelin-disäure (VIa) und der Friedelonsäure (IIa).

5 g Friedelin vom Smp. 262—263⁰ werden in 600 cm³ Eisessig aufgeschlemmt und bei 100⁰ im Laufe einer Stunde mit einer Lösung von 5 g Chromtrioxyd in 125 cm³ Eisessig versetzt. Es wird nun weitere 4 Stunden auf 100⁰ erwärmt und dann 15 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Lösung wird dann in 1 Liter Wasser gegossen. Beim Aufnehmen in Äther und Ausschütteln mit verdünnter Natronlauge bildet sich eine Emulsion, die sich aber bei längerem Stehen klärt unter Abscheidung einer Zwischenschicht. Die untere klare Laugeschicht wird abgetrennt, angesäuert und der Niederschlag in Äther aufgenommen. Nach dem Abdampfen des Äthers erhält man 2,2 g saurer Anteil, die aus Methanol umgelöst 1 g reine Friedelin-disäure (VIa) vom Smp. 288⁰ liefern.

Die oben erwähnte Zwischenschicht wird 8—10 mal mit je 100 cm³ frischem Äther gewaschen und liefert nach Ansäuern und üblicher Aufarbeitung 2,0 g öli ger Säuren. Nach der Veresterung mit Diazomethan und Umlösen aus Methanol werden 1,1 g einer zwischen 130 und 140⁰ schmelzenden Substanz erhalten. Zur weiteren Reinigung wird das Estergemisch in Petroläther (Sdp. 40—70⁰) gelöst und durch eine Säule von 35 g Aluminiumoxyd (Aktivität 1—2) filtriert. Mit Benzol werden 400 mg Substanz eluiert, die nach Bespritzen mit Methanol in weissen Blättchen krystallisieren. Nach einmaligem Umlösen aus Chloroform-Methanol schmelzen sie bei 175—176⁰ und sind nach der Mischprobe mit dem Friedelin-disäure-dimethylester (VIb) identisch.

Mit Methanol-Eisessig (1 : 1) werden aus der Säule weitere 500 mg einer durch Verseifung des Esters während des Chromatographierens entstandenen sauren Substanz ausgewaschen, die erst nach dem Wiederverestern mit Diazomethan krystallisiert. Man erhält aus Äther-Methanol Prismen, die nach mehrmaligem Umlösen bei 154—154,5⁰ schmelzen. Sie sind mit dem Friedelonsäure-methylester (IIb) identisch.

Überführung des Cerins (IX) in die Friedelin-disäure (VIa) und das enol-Friedelan-dion (XIa).

235 mg Cerin vom Smp. 250—254⁰ werden in 9 cm³ Tetrachlorkohlenstoff und 20 cm³ Eisessig aufgeschlemmt, mit einer Lösung von 50 mg Chromtrioxyd in 90-proz. Eisessig-Lösung versetzt, und bei Zimmertemperatur 3 Stunden geschüttelt. Nun werden noch weitere 40 mg Chromtrioxyd zugegeben, im ganzen also die 6 Sauerstoffatomen entsprechende Menge. Nach 6 Stunden ist alles Cerin gelöst und das Oxydationsmittel weitgehend verbraucht. Man zerstört die überschüssige Chromsäure mit Methanol und dampft im Vakuum zur Trockene ein. Nach der Aufarbeitung bekommt man 130 mg saure und 60 mg neutrale Produkte.

Saurer Anteil. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Äther erhält man kleine nadelförmige Prismen, die bei 287—288⁰ (u. Zers.) schmelzen, und mit der aus Friedelin gewonnenen Friedelin-disäure (VIa) keine Schmelzpunkterniedrigung zeigen. Zur Analyse wurde über Nacht im Hochvakuum bei 120⁰ getrocknet.

3,746 mg Subst. gaben 10,412 mg CO₂ und 3,575 mg H₂O

$C_{20}H_{50}O_4$	Ber. C 75,90	H 10,62%
	Gef. „ 75,85	„ 10,68%

Methylester (VIb). Blättchen aus Chloroform-Methanol vom Smp. 174—176⁰. Die Mischprobe mit dem oben aus Friedelin gewonnenen Dimethylester VIb zeigt keine Schmelzpunkterniedrigung.

$[\alpha]_D = +7,7^0$ ($c = 0,91$)

Anhydrid. Aus Acetanhydrid umgelöst liefert die Dicarbonsäure gut ausgebildete Prismen vom Smp. 264—265°, die sich nach Mischprobe und spezifischer Drehung mit dem Friedelin-disäure-anhydrid (VII) identisch erwiesen.

$$[\alpha]_D = +74,6^\circ \quad (c = 1,30)$$

Der neutrale Anteil der Oxydation wird wiederholt aus Chloroform-Methanol umgelöst. Die Substanz kristallisiert in feinen Nadeln, die bei 265—267° schmelzen und mit Eisen(III)-chlorid-Lösung eine starke Braunfärbung aufweisen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 230° Blocktemperatur sublimiert.

3,768 mg Subst. gaben 11,265 mg CO₂ und 3,707 mg H₂O

C₃₀H₄₈O₂ Ber. C 81,76 H 10,98%
Gef. „ 81,59 „ 11,01%

$$[\alpha]_D = +18,5^\circ \quad (c = 0,87)$$

Es liegt das enol-Friedelandion (XIa) vor.

Acetylierung. Mit Acetanhydrid-Pyridin in üblicher Weise acetyliert entsteht das enol-Friedelandion-acetat (XIb). Aus Chloroform-Methanol erhält man bei 283—285° schmelzende Blättchen, die keine Enol-Reaktion mehr aufweisen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 250° Blocktemperatur sublimiert.

3,678 mg Subst. gaben 10,735 mg CO₂ und 3,436 mg H₂O

C₃₂H₅₀O₃ Ber. C 79,61 H 10,44%
Gef. „ 79,65 „ 10,46%

$$[\alpha]_D = +3^\circ \quad (c = 1,02)$$

enol-Benzoat (XIc). Durch Einwirkung von Benzoylchlorid-Pyridin bei Zimmertemperatur wird das aus Chloroform-Methanol umgelöste und bei 301—303° schmelzende enol-Benzoat gewonnen. Zur Analyse wurde 18 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,600 mg Subst. gaben 10,724 mg CO₂ und 3,057 mg H₂O

C₃₇H₅₂O₃ Ber. C 81,57 H 9,62%
Gef. „ 81,29 „ 9,50%

$$[\alpha]_D = +25,7^\circ \quad (c = 1,366)$$

Chinoxalin-Derivat. 50 mg enol-Friedelandion werden mit 100 mg o-Phenylendiamin-hydrochlorid und 150 mg kristallisiertem Natriumacetat in Eisessig-Lösung während 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Es wird danach mit viel Wasser verdünnt, der Niederschlag in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung mit verdünnter Schwefelsäure und Wasser gut gewaschen. Aus Chloroform-Methanol erhält man leicht gelb gefärbte Prismen vom Smp. 244—246°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum 15 Stunden bei 100° getrocknet.

3,695 mg Subst. gaben 11,413 mg CO₂ und 3,410 mg H₂O

C₃₆H₅₂N₂ Ber. C 84,31 H 10,22%
Gef. „ 84,29 „ 10,33%

Oxydation des enol-Friedelin-benzoates (XIII) zu enol-Friedelandionbenzoat (XIc) und Friedelonsäure (IIa).

1 g enol-Friedelin-benzoat wird in 60 cm³ Eisessig aufgeschlemmt und bei 100° mit einer Lösung von 1 g Chromtrioxyd in 25 cm³ Eisessig versetzt. Die Substanz geht nach und nach in Lösung und nach einer Stunde ist das Oxydationsmittel weitgehend verbraucht. Die Lösung wird nach 2 Stunden auf 100° erwärmt, die überschüssige Chromsäure mit Methanol zerstört, und die Lösung im Vakuum zur Trockene eingedampft. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 400 mg saure und 550 mg neutrale Produkte.

Saurer Anteil. Die bei der Reaktion entstehende Benzoessäure wird mit Wasserdampf abgeblasen, der Rückstand in Äther aufgenommen und mit 2-n. Natronlauge die nicht flüchtigen, sauren Anteile ausgezogen. Man erhält 300 mg eines Öles, das nicht

zur Krystallisation gebracht werden konnte. Nach der Veresterung mit Diazomethan erhält man aus Methanol Prismen, die nach mehrmaligem Umlösen bei 153—154° schmelzen und sich nach der Mischprobe mit dem Friedelonsäure-methylester (IIb), der bei der Oxydation des Friedelins gewonnen wurde, identisch erwiesen.

Der neutrale Anteil der Oxydation wird mehrmals wechselweise aus Chloroform-Essigester und Chloroform-Methanol umgelöst bis er konstant bei 302—304° (u. Zers.) schmilzt. Zur Analyse wurde im Hochvakuum 15 Stunden bei 80° getrocknet.

3,692 mg Subst. gaben 11,020 mg CO₂ und 3,214 mg H₂O

C ₂₇ H ₄₂ O ₂	Ber. C	81,57	H	9,62%
	Gef. „	81,46	„	9,74%

$[\alpha]_D = +24,1^\circ$ (c = 0,956)

Es liegt das enol-Friedelandon-benzoat (XIc) vor.

Alkalische Verseifung. 60 mg Substanz vom Smp. 302—304° werden in 2 cm³ Benzol gelöst und während 2 Stunden unter Rückfluss mit einer Lösung von 0,5 g Kaliumhydroxyd in 15 cm³ Methanol gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man Nadeln vom Smp. 264—266°, die eine positive Enol-Reaktion aufweisen und nach der Mischprobe mit dem oben gewonnenen enol-Friedelandon (XIa) vom Smp. 265—267° identisch sind.

Thermische Zersetzung des Friedelin-disäure-anhydrides (VII).

900 mg der reinen, im Hochvakuum getrockneten Substanz vom Smp. 260° werden in einem Claisen-Kolben von 2 cm³ Inhalt in einer Stickstoffatmosphäre bei Normaldruck innert 5 Minuten mit freier Flamme zum Schmelzen gebracht, wobei lebhaftes Gasentwicklung einsetzt. Beim Erhitzen auf höhere Temperatur destilliert ein gelbliches Öl in die Vorlage, wobei sich die Schmelze im Destillierkolben immer tiefer färbt. Das hellgelbe Destillat erstarrt allmählich zu einem Krystallbrei. Es werden 700 mg Destillat erhalten, die in 30 cm³ Petroläther gelöst durch eine Säule von 20 g Aluminiumoxyd (Aktivität 2—3) filtriert werden. Petroläther eluiert 220 mg eines gelblichen Öles, das im Hochvakuum bei 0,03 mm Druck bei 200—210° Ölbadtemperatur destilliert.

3,870 mg Subst. gaben 11,974 mg CO₂ und 4,075 mg H₂O

C ₂₉ H ₄₈ O	Ber. C	84,40	H	11,73%
	Gef. „	84,44	„	11,78%

Es liegt ein amorphes nor-Friedelanon (VIII) vor¹.

Benzol und Benzol-Äther (1 : 1) eluieren 270 mg einer Substanz, die nach mehrmaligem Umlösen aus Chloroform-Methanol glänzende Blättchen vom Smp. 231—232° liefert; die Farbreaktion mit Tetranitromethan ist negativ. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 210° Blocktemperatur sublimiert.

3,868 mg Subst. gaben 11,94 mg CO₂ und 4,02 mg H₂O

C ₂₉ H ₄₈ O	Ber. C	84,40	H	11,73%
	Gef. „	84,24	„	11,63%

$[\alpha]_D = -83,7^\circ$ (c = 1,53)

Durch weiteres Auswaschen des Chromatogramms konnten nur noch amorphe Fraktionen erhalten werden.

Das nor-Keton (VIII) kann ferner in guter Ausbeute durch Sublimation des Anhydrides VII im Hochvakuum bei 220° Blocktemperatur erhalten werden. Zur Entfernung der nicht decarboxylierten Anteile wird das Sublimat 15 Minuten mit 5-proz. methanolischer Kalilauge am Rückfluss gekocht, die Lösung mit Wasser verdünnt und durch wiederholtes Ausschütteln mit Äther in saure und neutrale Anteile getrennt.

Oxydation des nor-Friedelanons (VIII) mit Selendioxyd in Eisessig-Lösung zum nor-Friedelenon (XIV).

90 mg Substanz vom Smp. 231—232° werden in 8 cm³ Eisessig heiss gelöst, mit 200 mg Selendioxyd versetzt und 1 Stunde gekocht. Es wird vom ausgeschiedenen Selen ab-

¹) Diese Fraktion konnte nicht zur Krystallisation gebracht werden.

filtriert, zur Trockne eingedampft, der Rückstand im Äther gelöst und die Lösung mit verdünnter Natronlauge und nachher mit Wasser gut gewaschen. Aus Chloroform-Methanol erhält man 50 mg durchsichtige Prismen vom Smp. 260—261°, die mit Tetranitromethan keine Farbreaktion zeigen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 235° Blocktemperatur sublimiert.

3,704 mg Subst. gaben 11,510 mg CO₂ und 3,778 mg H₂O

C₂₉H₄₈O Ber. C 84,81 H 11,29%

Gef. „ 84,80 „ 11,41%

[α]_D = -108° (c = 0,95)

Reduktion nach *Clemmensen*. 100 mg nor-Friedelenon werden mit 1 g amalgamierten Zinkspänen in 30 cm³ Eisessig am Rückfluss erhitzt, wobei gleichzeitig durch die Lösung ein trockener Chlorwasserstoffstrom durchgeleitet wird. Nach 5 Stunden wird vom überschüssigen Zink abfiltriert, das Filtrat mit viel Wasser verdünnt und der Niederschlag in Äther aufgenommen. Aus Chloroform-Methanol erhält man bei 232—233° schmelzende Blättchen, die mit dem nor-Friedelanon (VIII) vom Smp. 231—232° keine Schmelzpunktserniedrigung geben.

[α]_D = -85,5° (c = 0,79)

Oxydation des nor-Friedelanons (VIII) mit Selendioxyd in Dioxan bei 200°.

800 mg nor-Friedelanon vom Smp. 229—230° und 3 g Selendioxyd werden in 25 cm³ Dioxan im Einschlussrohr über Nacht auf 200° erhitzt. Die Lösung wird vom ausgeschiedenen Selen abfiltriert und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Äther gelöst, die ätherische Lösung mit Natronlauge und Wasser gewaschen und der Äther abgedampft. Der Rückstand (600 mg) wird in 10 cm³ Benzol gelöst und die Lösung durch eine Säule von 20 g Aluminiumoxyd (Aktivität 1—2) filtriert. Petroläther-Benzol (3 : 1) eluiert 160 mg einer Substanz, die nach dem Umlösen aus Chloroform-Methanol bei 260° schmelzende Prismen liefert. Nach Mischprobe sind sie mit dem bei Oxydation des nor-Friedelanons mit Selendioxyd in Eisessiglösung gewonnenen nor-Friedelenon (XIV) identisch. Mit Petroläther-Benzol (1 : 1) werden noch 100 mg einer kristallisierten gelb-orange gefärbten Substanz erhalten; mit Lösungsmitteln von steigendem Elutionsvermögen erhält man nur noch amorphe Fraktionen. Das Benzol-Petroläther (1 : 1)-Eluat liefert aus Chloroform-Methanol gelb-orange-Prismen vom scharfen Smp. 269—270°. Die Substanz ist gegen Tetranitromethan gesättigt und gibt mit Eisen-(III)-chlorid keine Farbreaktion. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 230° Blocktemperatur sublimiert.

3,698 mg Subst. gaben 11,106 mg CO₂ und 3,470 mg H₂O

C₂₉H₄₄O₂ Ber. C 82,01 H 10,44%

Gef. „ 81,96 „ 10,50%

[α]_D = +241° (c = 1,05)

Es liegt das nor-Friedelendion (XV) vor.

Chinoxalin-Derivat. nor-Friedelendion, erhitzt mit o-Phenylendiamin-hydrochlorid und Natriumacetat in Eisessig-Lösung, liefert das farblose Chinoxalinderivat. Prismen aus Chloroform-Methanol, die scharf bei 240—240,5° schmelzen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 210° Blocktemperatur sublimiert.

3,648 mg Subst. gaben 11,300 mg CO₂ und 3,160 mg H₂O

4,644 mg Subst. gaben 0,243 cm³ N₂ (18°, 725 mm)

C₃₅H₄₈N₂ Ber. C 84,62 H 9,74 N 5,64%

Gef. „ 84,53 „ 9,69 „ 5,85%

Beim Versuch, das nor-Friedelendion in siedendem Essigsäure-anhydrid zu acetylieren, wurde das Ausgangsmaterial unverändert zurückgewonnen. Dagegen erfährt die Substanz bei der Behandlung mit methylalkoholischer Kalilauge eine weitgehende Veränderung¹⁾.

¹⁾ Vgl. eine spätere Mitteilung.

Oxydation des enol-Friedelin-benzoates (XIII) mit Selendioxyd in Dioxan bei 170° zum nor-Friedelendion (XV).

3 g Substanz werden mit 5 g Selendioxyd in 50 cm³ Dioxan während 15 Stunden auf 170° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 0,9 g eines sauren und 1,65 g eines neutralen Produktes. Der saure Anteil erwies sich als Benzoesäure. Ausbeute 410 mg (60% d. Th.).

Der neutrale Anteil der Oxydation wird in Petroläther (Sdp. 70—80°)-Benzol-Gemisch (1:1) gelöst und durch eine Säule von 60 g Aluminiumoxyd (Aktivität 1—2) filtriert.

Tabelle 2.
Chromatogramm

Frakt.	Lösungsmittel	Menge eluierter Substanz
1	250 cm ³ Petroläther-Benzol (1:1)	20 mg farblos
2—4	350 cm ³ Petroläther-Benzol (1:1)	60 mg farblose Blättchen Smp. ca. 150°
5	130 cm ³ Petroläther-Benzol (1:1)	30 mg gelb-orange Prismen Smp. ca. 250°
6—11	1100 cm ³ Petroläther-Benzol (1:1)	160 mg Prismen, Smp. 250—255°
12—20	1400 cm ³ Benzol	235 mg Prismen, Smp. 250—255°
21—23	250 cm ³ Benzol-Äther (20:1)	35 mg Prismen, Smp. 250—255°
24—28	650 cm ³ Benzol-Äther (1:1)	120 mg Krystalle, Smp. ca. 230°

Die Fraktionen 1 und 2—4 wurden noch nicht untersucht. Die Eluate 5—20 werden vereinigt und liefern nach Umlösen aus Chloroform-Methanol 230 mg gelb-orange Prismen vom Smp. 264—265°. Durch weiteres Umlösen aus den gleichen Lösungsmitteln kann der Schmelzpunkt bis auf 269—270° erhöht werden. Die Farbreaktionen mit Tetranitromethan und Eisen(III)-chlorid sind negativ. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 230° Blocktemperatur sublimiert. Analysiert wurden zwei bei verschiedenen Ansätzen erhaltene Präparate.

3,818; 2,390 mg Subst. gaben 11,497; 7,203 mg CO₂ und 3,537; 2,183 mg H₂O
 $C_{29}H_{44}O_2$ Ber. C 82,01 H 10,44%
 Gef. „ 82,18; 82,25 „ 10,37; 10,22%
 $[\alpha]_D = +242^\circ$ (c = 1,09)

Nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und spez. Drehung liegt das nor-Friedelendion (XV) vor.

Chinoxalin-Derivat. Prismen aus Chloroform-Methanol vom Smp. 240—241°. Nach der Mischprobe sind sie mit dem oben beschriebenen Chinoxalin-Derivat vom gleichen Schmelzpunkt identisch.

Oxydation des enol-Friedelendion-benzoates (XIc).

100 mg Substanz vom Smp. 302—304° werden nach der oben beschriebenen Vorschrift in Dioxan mit Selendioxyd bei 200° umgesetzt. Aus Chloroform-Methanol gelb-orange Prismen vom Smp. 269—270°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 230° Blocktemperatur sublimiert.

3,763 mg Subst. gaben 11,300 mg CO₂ und 3,480 mg H₂O
 $C_{29}H_{44}O_2$ Ber. C 82,01 H 10,44%
 Gef. „ 81,94 „ 10,34%
 $[\alpha]_D = +239,5^\circ$ (c = 0,48)

Die Identität aller oben beschriebenen vier Präparate des nor-Friedelendions wurde durch Mischproben nachgewiesen.

Oxydation des *nor*-Friedelendions (XV).

a) Mit Blei(IV)-acetat. 90 mg Substanz vom Smp. 269—270° werden in 9,5 cm³ Eisessig gelöst und bei Zimmertemperatur mit 19 cm³ einer ungefähr 1-proz. Lösung von Blei(IV)-acetat in Eisessig versetzt. Nach 40 Stunden wird der Überschuss des Oxydationsmittels mit Kaliumjodidlösung zerstört und durch Titration einer gleichzeitig angesetzten Blindprobe der Verbrauch von 1 Sauerstoffatom festgestellt. Die essigsäure Lösung wird mit Wasser stark verdünnt, der Niederschlag in Äther aufgenommen, und die ätherische Schicht mit Wasser, verdünnter Natronlauge und Thiosulfatlösung erschöpfend gewaschen. Nach dem Abdampfen des Äthers erhält man 90 mg eines neutralen krystallinen Rückstandes, der aus Chloroform-Methanol umgelöst in schönen Prismen oder Blättchen krystallisiert. Die Substanz schmilzt scharf bei 236—237° und zeigt weder mit Tetranitromethan noch mit Eisen(III)-chlorid eine Farbreaktion. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 210° Blocktemperatur sublimiert.

3,712 mg Subst. gaben 10,748 mg CO₂ und 3,309 mg H₂O

C ₂₉ H ₄₄ O ₃	Ber. C 79,04	H 10,07%
	Gef. „ 79,02	„ 9,98%

$[\alpha]_D = -40,9^\circ$ ($c = 1,08$)

b) Mit Wasserstoffperoxyd bei 80°. 100 mg Substanz werden in 10 cm³ Eisessig gelöst und bei 80° mit einer Lösung von 0,7 cm³ 30-proz. Wasserstoffperoxyd in 3,0 cm³ Eisessig versetzt. Man erwärmt die langsam farblos werdende Lösung 2 Stunden auf 80°, giesst sie nachher in viel Wasser, nimmt den Niederschlag in Äther auf und wäscht die ätherische Lösung wiederholt mit verdünnter Natronlauge. Aus Äther erhält man Prismen vom Smp. 236,5—237°, die nach der Mischprobe und spez. Drehung mit dem Produkte der Oxydation des *nor*-Friedelendions mit Blei(IV)-acetat identisch sind. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 210° Blocktemperatur sublimiert.

3,775 mg Subst. gaben 10,910 mg CO₂ und 3,350 mg H₂O

14,494 mg Subst. verbrauchten bei 24-stünd. Kochen mit 0,5-n. alkoholischer Kalilauge 0,677 cm³ 0,1-n. KOH

C ₂₉ H ₄₄ O ₃	Ber. C 79,04	H 10,07%	Mol.-Gew. 440,646
	Gef. „ 78,86	„ 9,93%	Äquiv.- „ 214,1

$[\alpha]_D = -38,2^\circ$ ($c = 1,0$)

Alkalische Verseifung. 110 mg Substanz vom Smp. 236—237° werden in 20 cm³ 5-proz. äthylalkoholischer Kalilauge heiss gelöst und die Lösung auf dem Wasserbade erwärmt, wobei schon nach einigen Minuten weisse Nadeln ausfallen. Nach 3 Stunden wird mit viel Wasser verdünnt, die alkalische Lösung wiederholt mit Äther gewaschen und das in Äther und verdünnter Kalilauge unlösliche Salz abfiltriert. Dieses wird dann mit Äther gut gewaschen, mit verdünnter Schwefelsäure zerlegt und die abgeschiedene Säure in Äther aufgenommen. Man erhält so 105 mg einer krystallinen Substanz, die mit kalter Natronlauge kein Salz mehr bildet. Aus Chloroform-Methanol erhält man bei 236—237° schmelzende Prismen, die nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und optischer Drehung als unverändertes Ausgangsmaterial charakterisiert wurden.

$[\alpha]_D = -41,7^\circ$ ($c = 1,08$)

Bromierung des *nor*-Friedelenons in Eisessiglösung.

80 mg Substanz werden in 7 cm³ siedendem Eisessig gelöst und tropfenweise innert 5 Minuten mit einer Lösung von 72 mg Brom in 4 cm³ Eisessig versetzt. Nach der Entfärbung der Lösung wird noch kurz erwärmt, worauf man bis zur beginnenden Krystallisation tropfenweise Wasser zugibt. Aus Petroläther (70—80°) erhält man schwach gelb gefärbte Prismen, die unter Zersetzung und Gasentwicklung bei 197° schmelzen. Zur Analyse wurde 15 Stunden bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

3,754 mg Subst. gaben 8,437 mg CO₂ und 2,630 mg H₂O

5,488 mg Subst. gaben 3,633 mg AgBr

C₂₉H₄₄OBr₂ Ber. C 61,27 H 7,80 Br 28,12%
 Gef. „ 61,33 „ 7,84 „ 28,17%

[α]_D = +63,6° (c = 1,02)

Es liegt das nor-Dibrom-friedelenon vor.

Umsetzung mit methylalkoholischer Kalilauge. 100 mg Bromverbindung werden 3 Stunden mit 10 cm³ 10-proz. methanolischer Kalilauge am Rückfluss gekocht. Die Lösung wird mit viel Wasser verdünnt, der Niederschlag in Äther aufgenommen und die Lösung wiederholt mit verdünnter Natronlauge gewaschen. Nach dem Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure erhält man ca. 90 mg einer krystallinen Substanz, die aus Chloroform-Methanol glänzende Nadeln vom Smp. 260—261° liefert. Mit Eisen(III)-chlorid gibt sie eine starke blaugrüne Farbreaktion. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 230° Blocktemperatur sublimiert. Analysiert wurden zwei verschiedene Präparate.

3,714; 3,680 mg Subst. gaben 11,163; 11,063 mg CO₂ und 3,489; 3,436 mg H₂O

C₂₉H₄₄O₂ Ber. C 82,01 H 10,44%
 Gef. „ 82,02; 82,04 „ 10,51; 10,44%

[α]_D = +179,5° (c = 1,18)

Es liegt ein enol-nor-Friedelendion vor.

enol-Acetat. Mit Acetanhydrid-Pyridin in üblicher Weise acetyliert, erhält man das enol-nor-Friedelendion-acetat. Aus Chloroform-Methanol krystallisieren bei ca. 256° unter Zersetzung schmelzende Blättchen, die keine Enol-Reaktion mehr zeigen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 220° Blocktemperatur sublimiert.

3,682 mg Subst. gaben 10,704 mg CO₂ und 3,275 mg H₂O

C₃₁H₄₆O₃ Ber. C 79,86 H 9,94%
 Gef. „ 79,33 „ 9,95%

[α]_D = +208° (c = 0,43)

Die Analysen und die Bestimmung der U.V.-Absorptionsspektren wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. Manser) ausgeführt.

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

114. Über Steroide und Sexualhormone.

(99. Mitteilung¹⁾)

Synthese des 12-Epi-14-desoxy-digoxigenins

von L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und J. Pataki.

(13. V. 44.)

Digoxin ist eines der am stärksten wirksamen Digitalisglykoside. Seinem Aglykon, dem Digoxigenin, wurde ursprünglich die Konstitution eines Enol-lactones der 3α,11,14-Trioxy-21-oxo-nor-cholansäure zugeschrieben²⁾. Auf Grund von neueren Arbeiten ist jedoch diese

¹⁾ 98. Mitt. Helv. 27, 793 (1944).

²⁾ R. Tschesche und K. Bohle, B. 69, 793 (1936); H. Sobotka, The Chemistry of the Steroids, London, (1938), S. 381.

Formel in einigen Punkten abzuändern. So werden einerseits heute die Digitalisgenine als α, β -ungesättigte Lactone formuliert¹⁾²⁾. Für Digoxigenin ist die Lage der Doppelbindung durch die UV-Absorption des Diacetats, die in einer früheren Arbeit dieser Reihe²⁾ angegeben wurde, weitgehend gesichert. Andererseits gelang es³⁾, Digoxigenin zu einer Dioxy-ätiolcholsäure abzubauen, welche sich als identisch mit der von *Mason* und *Hoehn*⁴⁾ aus Desoxycholsäure durch Abbau und Epimerisierung des Hydroxyls am C 12 erhaltenen $3\alpha, 12\alpha$ -Dioxy-ätiolcholsäure erwies. Demnach nehmen die beiden sekundären Hydroxyl-Gruppen des Digoxigenins die gleiche Lage im Steringerüst ein wie diejenigen der 12-Epi-desoxycholsäure⁵⁾, so dass Digoxigenin heute als $\Delta^{20,22}$ - $3\alpha, 12\alpha, 14, 21$ -Tetraoxy-nor-cholensäure-lacton (VI) betrachtet wird.

Synthetische Versuche in der Reihe des Digoxigenins schienen besonders aussichtsreich, da wegen der nahen Beziehungen desselben zur Desoxycholsäure die benötigten Ausgangsstoffe, wie die $3, 12$ -Dioxy-pregnanone bzw. die $3, 12$ -Dioxy-ätiolcholsäuren relativ leicht herstellbar sind. Wir beschreiben hier die Synthese des 12-Epi-14-desoxy-digoxigenins (V) aus $3\alpha, 12\beta$ -Dioxy-pregnanon-(20)⁶⁾ (I). Ausgehend von diesem Dioxy-keton bieten sich für die erwähnte Synthese zwei bereits an anderen Beispielen erprobte Wege dar: Umsetzung des Pregnanons (I) mit Bromessigester zur $\Delta^{20,22}$ - $3\alpha, 12\beta$ -Dioxy-nor-cholensäure (III) und Oxydation derselben mit Selen-dioxyd⁷⁾, oder Oxydation des Dioxy-ketons (I) zum $3\alpha, 12\beta, 21$ -Trioxy-pregnanon-(20) (IV), bei dessen Kondensation mit Bromessigester die direkte Entstehung des Lactons (V) zu erwarten ist⁸⁾.

Die nach der erstgenannten Methode begonnenen Versuche führten in glatter Reaktion zur $3\alpha, 12\beta, 20$ -Trioxy-nor-cholensäure (II). Bei Versuchen zur Abspaltung des tertiären Hydroxyls am C 20 dieser Verbindung durch Kochen mit Acetanhydrid, die am Methylester der Säure vorgenommen wurden, konnte als krystallisiertes Produkt nur das $3, 12, 20$ -Triacetat des Esters isoliert werden. Die ungesättigte Säure liess sich weder frei noch als Derivat in krystallisierter Form erhalten. Dass die Kondensation mit Bromessigester und mindestens

1) *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und A. Fürst, Helv. 24, 716 (1941); W. D. Paist, E. R. Blout, F. C. Uhle und R. C. Elderfield, J. Org. Chem. 6, 280 (1941).*

2) *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und A. Fürst, Helv. 25, 79 (1942).*

3) *M. Steiger und T. Reichstein, Helv. 21, 828 (1938).*

4) *H. L. Mason und W. M. Hoehn, Am. Soc. 60, 2824 (1938); 61, 1614 (1939).*

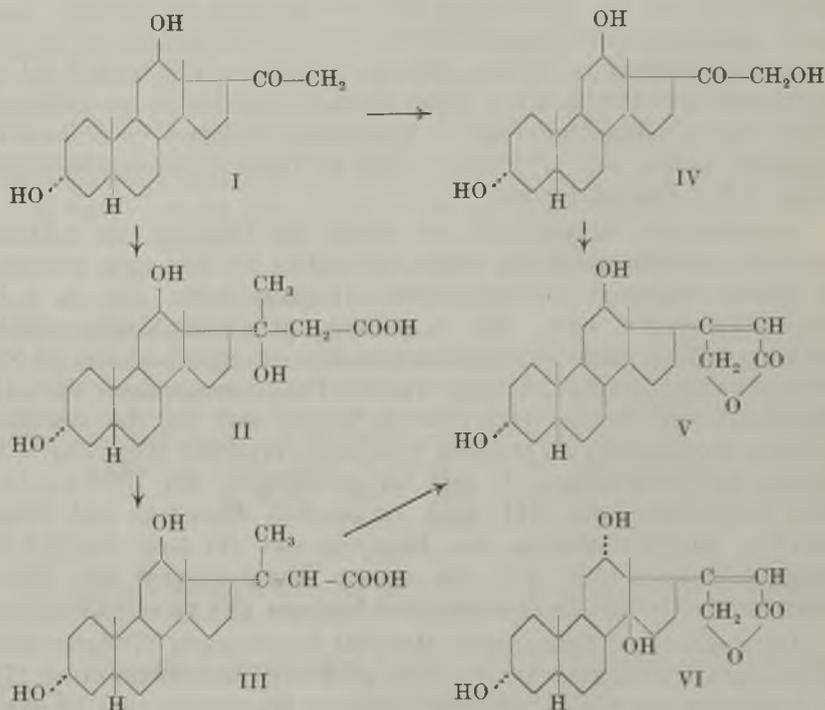
5) *B. Koechlin und T. Reichstein, Helv. 25, 918 (1942).*

6) *H. L. Mason und W. M. Hoehn, Am. Soc. 60, 1493 (1938); vgl. auch T. Reichstein und E. v. Arx, Helv. 23, 749 (1940), sowie R. Hegner und T. Reichstein, Helv. 26, 715 (1943).*

7) Vgl. dazu *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und J. Pataki, Helv. 25, 425 (1942).*

8) Vgl. dazu *L. Ruzicka, T. Reichstein und A. Fürst, Helv. 24, 76 (1941)* und spätere Mitteilungen dieser Reihe.

teilweise auch die Wasserabspaltung in der erwarteten Weise eingetreten waren, wurde durch Hydrierung des öligen Wasserabspaltungsproduktes gezeigt. Dabei liess sich leicht die Entstehung von Nor-desoxycholsäure nachweisen. Über weitere, in dieser Arbeitsrichtung unternommene Versuche werden wir in einer späteren Abhandlung berichten.



Vorerst wandten wir uns jedoch dem zweiten der oben skizzierten Wege zur Herstellung des gesuchten ungesättigten Lactons zu. Das 3 α ,12 β ,21-Trioxo-pregnanon (IV), bzw. dessen Triacetat, das als Zwischenprodukt für dieses Verfahren benötigt wird, ist von *Fuchs* und *Reichstein*¹⁾ aus der entsprechenden Ätiosäure aufgebaut worden. Es liess sich aus dem Diacetat des Dioxy-pregnanons (I) nach der Methode von *Dimroth* und *Schweizer*²⁾, d. h. durch Oxydation mit Blei(IV)-acetat ebenfalls in guter Ausbeute gewinnen. Die weitere Umsetzung verlief entsprechend unseren Erfahrungen recht glatt. Unter Verzicht auf die Isolierung von Zwischenprodukten wurde direkt das Diacetat des gesuchten Lactons und daraus durch Ver-

¹⁾ H. G. Fuchs und T. Reichstein, Helv. 26, 511 (1943).

²⁾ O. Dimroth und R. Schweizer, B. 56, 1375 (1923), vgl. auch T. Reichstein und C. Montigel, Helv. 22, 1212 (1939), sowie G. Erhart, H. Ruschig und W. Aumüller, B. 72, 2035 (1939).

seifung mit Salzsäure in Dioxan das 12-Epi-14-desoxy-digoxigenin (V) erhalten.

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

Experimenteller Teil¹⁾.

3 α -Oxy-12 β -acetoxy-pregnanon-(20)²⁾. Smp. 208°.

$$[\alpha]_D^{17} = +158^{\circ} \quad (c = 1,747 \text{ in Chloroform})$$

3 α ,12 β -Diacetoxy-pregnanon-(20)³⁾. Durch Acetylierung des 12-Monoacetats erhalten. Smp. 114—115°. Zur Analyse wurde 20 Stunden im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

3,632 mg Subst. gaben 9,565 mg CO₂ und 2,949 mg H₂O

C₂₅H₃₈O₅ Ber. C 71,73 H 9,15%

Gef. „ 71,87 „ 9,09%

$$[\alpha]_D^{17} = +165,5^{\circ} \quad (c = 1,552 \text{ in Chloroform})$$

3 α ,12 β ,20-Trioxynor-cholansäure (II).

4 g mit Jod aktivierte Zinkfitter wurden mit einer Lösung von 8,2 g Bromessigester und 5 g 3 α ,12 β -Diacetoxy-pregnanon-(20) in 40 cm³ absolutem Benzol versetzt. Nach Abdestillieren von 5 cm³ Benzol trat eine heftige Reaktion ein. Nach deren Abflauen wurde noch 30 Minuten auf dem Wasserbade gekocht. Das abgekühlte Reaktionsgut wurde dann mit verdünnter Salzsäure zersetzt und in Äther aufgenommen. Die mit Wasser gewaschene ätherische Lösung wurde getrocknet und eingedampft. Das zurückgebliebene Öl wurde mit 150 cm³ 5proz. methanolischer Kalilauge durch 3stündiges Kochen am Rückfluss verseift. Nach Abdampfen des Methylalkohols wurde der Rückstand mit Wasser versetzt und die alkalische Lösung zur Entfernung von Neutralteilen mehrmals mit Äther ausgeschüttelt, aus dem nach dem Waschen, Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels 0,95 g Dioxy-pregnanon zurückgewonnen wurden.

Die alkalische Lösung wurde angesäuert und mit viel Äther ausgeschüttelt. Nach Waschen mit Wasser, Trocknen und Abdestillieren des Äthers wurde der Rückstand (3,46 g) aus Aceton kristallisiert und gab 2,12 g Krystalle vom Smp. 214—216°. Durch Einengen der Mutterlauge wurde noch 0,5 g Säure gleichen Schmelzpunktes erhalten. Durch weiteres dreimaliges Umkristallisieren erhöhte sich der Smp. auf 221—222°. Zur Analyse wurde 16 Stunden bei 95° im Hochvakuum getrocknet.

3,720 mg Subst. gaben 9,544 mg CO₂ und 3,247 mg H₂O

C₂₃H₃₈O₅ Ber. C 70,01 H 9,71%

Gef. „ 70,01 „ 9,77%

$$[\alpha]_D^{16,5} = +46,4^{\circ} \quad (c = 0,538 \text{ in Alkohol})$$

3 α ,12 β ,20-Trioxynor-cholansäure-methylester. 10,5 g der Trioxynor-säure (Smp. 214—216°) wurden, in Methylalkohol gelöst, mit überschüssigem ätherischem Diazomethan verestert. Das ölige Reaktionsprodukt kristallisierte langsam aus Essigester-Petroläther. Der einmal kristallisierte Ester konnte dann leicht aus Essigester umkristallisiert werden. Nach viermaligem Umkristallisieren lag der Smp. bei 158—159°. Zur Analyse wurde 20 Stunden bei 75° im Hochvakuum getrocknet.

3,704 mg Subst. gaben 9,579 mg CO₂ und 3,269 mg H₂O

C₂₄H₄₀O₅ Ber. C 70,55 H 9,87%

Gef. „ 70,58 „ 9,88%

$$[\alpha]_D^{16,5} = +33,7^{\circ} \quad (c = 2,074 \text{ in Chloroform})$$

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

²⁾ T. Reichstein und E. v. Arx, *Helv.* **23**, 750 (1940).

³⁾ H. L. Mason und W. M. Hoehn, *Am. Soc.* **60**, 1495 (1938).

3 α ,12 β ,20-Triacetoxy-nor-cholensäure-methylester. 500 mg Trioxy-ester wurden mit 4 cm³ Essigsäure-anhydrid 22 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach Entfernen des Essigsäure-anhydrids im Vakuum wurde der ölige Rückstand in Petroläther-Benzol 2:1 gelöst und über 10 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol wurde ein öliges Produkt (430 mg) herausgelöst, das nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte. Der mit Benzol und Benzol-Äther eluierte Anteil (104 mg) krystallisierte nach Zugabe von Methanol und schmolz nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Methylalkohol bei 162,5—163,5°. Zur Analyse wurde 15 Stunden bei 75° im Hochvakuum getrocknet.

3,544 mg Subst. gaben 8,755 mg CO₂ und 2,740 mg H₂O

C₃₀H₄₆O₈ Ber. C 67,39 H 8,67%

Gef. „ 67,42 „ 8,66%

$[\alpha]_D^{16,5} = +70,2^{\circ}$ (c = 0,976 in Chloroform)

Wurde nur 6 Stunden am Rückfluss gekocht, so erhielt man aus 500 mg Trioxy-ester 285 mg nicht krystallisierendes Öl (teilweise Wasserabspaltungsprodukte) und 210 mg Triacetyl-methyl-ester.

Hydrierung des $\Delta^{20,22}$ -3 α ,12 β -Diacetoxy-nor-cholensäure-methylesters zu Diacetyl-nor-desoxycholsäure-methylester.

100 mg 3 α ,12 β ,20-Triacetoxy-nor-cholensäure-methylester wurden im Hochvakuum bei 170° sublimiert. Das ölige Sublimat konnte nicht krystallisiert erhalten werden.

Verseifung. Die nicht krystallisierenden Anteile, die bei der Acetylierung des Trioxy-esters erhalten worden waren (715 mg), wurden mit 20 cm³ 5-proz. methanolischer Kalilauge 3½ Stunden am Rückfluss gekocht. Es wurden 507 mg eines sauer reagierenden Öles erhalten. Dieses wurde in Essigester gelöst und mit Petroläther bis zur Trübung versetzt. Über Nacht krystallisierten 155 mg Trioxy-säure (Smp. 210,5—213,5°) aus. Durch weiteres Umkrystallisieren stieg der Smp. auf 219,5—221°.

Hydrierung. Die in der Mutterlauge verbleibenden 350 mg konnten nicht zur Krystallisation gebracht werden. Sie wurden mit Diazomethan verestert und in benzolischer Lösung über 7 g Aluminiumoxyd filtriert.

250 mg des so gereinigten Produktes wurden mit 30 mg vorhydriertem Platinoxid in 6 cm³ Eisessig hydriert. In 4 Stunden wurden 13,6 cm³ (0°, 760 mm) Wasserstoff aufgenommen (ber. für 1 Mol. H₂ 14,4 cm³). Der nach der Entfernung des Eisessigs zurückbleibende Rückstand wurde mit Essigsäure-anhydrid und Pyridin in der Wärme behandelt. Das Acetylierungsprodukt wurde in Benzol über 7,5 g Aluminiumoxyd (Aktivität I) filtriert. Die nicht adsorbierten Anteile gaben beim Versetzen mit Methylalkohol 97 mg eines bei 143—147° schmelzenden Produktes. Dreimaliges Umkrystallisieren desselben erhöhte den Smp. auf 153,5—154,5°. Das Produkt gab mit authentischem Diacetyl-nor-desoxycholsäure-methylester (Smp. 156,5—157,5°) keine Schmelzpunkts-erniedrigung.

3 α ,12 β ,21-Triacetoxy-pregnanon-(20) (Triacetat von IV).

7,6 g 3 α ,12 β -Diacetoxy-pregnanon-(20) wurden in 112 cm³ reinem Eisessig gelöst, mit 3,25 cm³ Essigsäure-anhydrid versetzt und nach Zusatz von 12,2 g reinem Bleitetraacetat 20 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss auf 68—72° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde auf Eis gegossen und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Dabei schieden sich reichliche Mengen Bleidioxid aus. Die vereinigten ätherischen Lösungen wurden mit verdünnter Soda-Lösung und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (8,76 g) wurde in wenig Äther gelöst und mit Pentan bis zur Trübung versetzt, worauf sofort reichliche Krystallisation einsetzte, die durch Stehenlassen bei -10° vervollständigt wurde. Die erhaltenen Krystalle (4,04 g) schmolzen bei 142,5—145°. Die Mutterlauge wurde durch eine Säule aus 210 g Aluminiumoxyd (Aktivität IV) filtriert. Aus den Petroläther-Benzol-Eluaten konnten 1,55 g unver-

ändertes Ausgangsmaterial gewonnen werden, während die Benzol-Eluate nach Umkrystallisieren noch 750 mg Triacetat vom Smp. 149—151° lieferten.

Eine kleine Probe des Triacetats wurde bis zum konstanten Schmelzpunkt von 150,5—151°¹⁾ aus Äther umkrystallisiert und zur Analyse 8 Stunden bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

3,790 mg Subst. gaben 9,445 mg CO₂ und 2,850 mg H₂O

C₂₇H₄₀O₇ Ber. C 68,04 H 8,46%

Gef. „ 68,00 „ 8,41%

$[\alpha]_D^{14,5} = +156,9^{\circ}$ (c = 1,396 in Chloroform)

$[\alpha]_D^{13} = +153,2^{\circ}$ (c = 1,32 in Aceton)

12-Epi-14-desoxy-digoxigenin-3,12-diacetat ($\Delta^{20,22}$ -3 α ,12 β -Diacetoxy-21-oxy-nor-cholensäure-lacton).

Zu 4 g mit Jod aktivierten Zinkflittern wurden 8,2 g Bromessigester und 4,6 g 3 α ,12 β ,21-Triacetoxy-pregnanon-(20) in 35 cm³ absolutem Benzol gelöst zugegeben. Schon nach kurzem Erwärmen trat eine heftige Reaktion ein, die etwa 5 Minuten anhält. Dabei destillierten 4 cm³ Benzol ab. Nach Abflauen der Reaktion wurde mit 6 cm³ Dioxan verdünnt und weitere 15 Minuten auf dem Wasserbade gekocht. Die abgekühlte Lösung wurde mit Eis und verdünnter Salzsäure versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers wurde der Rückstand mit 20 cm³ Essigsäure-anhydrid und 1 cm³ Pyridin 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Acetanhydrid und Pyridin wurden im Vakuum verjagt und das zurückbleibende Öl zur Entfernung harziger Bestandteile in Äther aufgenommen, wobei ein Teil ungelöst blieb. Nach Waschen mit verdünnter Salzsäure und Wasser wurden die ätherischen Lösungen getrocknet und der Äther abdestilliert. Der braune Rückstand (4,9 g) wurde in Petroläther-Benzol 1:1 aufgenommen und über 200 g Aluminiumoxyd (Aktivität III—IV) chromatographiert. Die mit Benzol-Äther und Äther herausgelösten Anteile (2,1 g) lieferten aus Äther 1,77 g Krystalle vom Smp. 178 bis 179°. Diese gaben einen stark positiven *Legal*-Test. Zur Analyse wurde noch dreimal aus Methylalkohol umkrystallisiert, wobei der Schmelzpunkt auf 180—181° stieg.

UV-Absorptionsspektrum: λ max. = 220 m μ , log ϵ = 4,3.

3,771 mg Subst. gaben 9,780 mg CO₂ und 2,798 mg H₂O

C₂₇H₃₈O₆ Ber. C 70,71 H 8,35%

Gef. „ 70,78 „ 8,30%

$[\alpha]_D^{15} = +107,9^{\circ}$ (c = 1,205 in Chloroform)

12-Epi-14-desoxy-digoxigenin (V).

2,5 g des 3,12-Diacetoxy-lactons wurden in 50 cm³ Dioxan gelöst und mit 30 cm³ 2-n. Salzsäure 5 Stunden auf dem Wasserbade gekocht. Nachher dampfte man im Vakuum zur Trockne ein. Die letzten Spuren von Wasser wurden durch Abdampfen mit Benzol entfernt. Den öligen Rückstand nahm man in Benzol und wenig Essigester auf und filtrierte über 100 g Aluminiumoxyd (Aktivität III—IV). Das mit Essigester und Essigester-Methanol 1:1 eluierte ölige Produkt krystallisierte aus Methylalkohol in Nadeln von Smp. 249—251°. Weiteres Umkrystallisieren erhöhte den Schmelzpunkt auf 253—255°. Das Produkt gab einen positiven *Legal*-Test. Zur Analyse wurde noch zweimal umkrystallisiert, wobei sich der Schmelzpunkt nicht mehr veränderte. Eine Probe wurde 16 Stunden bei 135° im Hochvakuum getrocknet, eine andere vor dem Verbrennen geschmolzen.

¹⁾ Nach *H. G. Fuchs* und *T. Reichstein* [*Helv.* **26**, 518 (1943)] schmilzt das 3 α ,12 β -21-Triacetoxy-pregnanon-(20) bei 114—115°. Es könnte sich vielleicht um Dimorphie handeln, da sehr viele Stoffe dieser Reihe doppelte Schmelzpunkte zeigen.

3,700; 3.646 mg Subst. gaben 9,954; 9,838 mg CO₂ und 3,072; 2,984 mg H₂O

C₂₃H₃₄O₄ Ber. C 73,76 H 9,15%
 Gef. „ 73,42; 73,64 „ 9,29; 9,16%

$[\alpha]_D^{15} = +51,5^0$ (c = 1,365 in Chloroform)

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

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

115. Influence de la température sur la chaleur de formation des mélanges. Système tétrachlorure de carbone—benzène

par Ch. G. Boissonnas et Max Cruchoaud.

(13 V 44)

1. Introduction.

Bien que le système tétrachlorure de carbone—benzène ait fait l'objet de nombreuses mesures, on ne possède que des renseignements incomplets sur la manière dont sa chaleur de formation varie avec la température, ou, ce qui revient au même, sur sa capacité calorifique. D'une manière générale, les mélanges de non-électrolytes sur lesquels on a, de ce point de vue, des données précises, sont très peu nombreux. Cette lacune a pour conséquence que certaines solutions sont considérées à tort comme «approximativement régulières» alors qu'il ne s'agit parfois que d'une coïncidence limitée à un intervalle de température très restreint, et sans signification théorique immédiate. Pour les besoins de l'exposé, nous discuterons d'abord succinctement la définition des solutions idéales et régulières.

On peut définir l'énergie libre de formation d'une mole de solution binaire à partir des composants purs, par l'expression

$$(1) \quad \Delta F = N_1 RT \ln a_1 + N_2 RT \ln a_2$$

où N_1 et N_2 sont les fractions moléculaires, a_1 et a_2 les activités des deux composants. Le coefficient de température de l'énergie libre de formation est donné par l'une ou l'autre des expressions¹⁾

$$(2) \quad \left(\frac{\partial \Delta F}{\partial T}\right)_P = -\Delta S, \quad \left(\frac{\partial(\Delta F/T)}{\partial T}\right)_P = -\frac{\Delta H}{T^2}, \quad \left(\frac{\partial(\Delta F/T)}{\partial(1/T)}\right)_P = \Delta H,$$

où ΔH est la chaleur de formation d'une mole de solution. Introduisant l'équation de définition

$$\Delta F = \Delta H - T\Delta S,$$

l'entropie de formation ΔS peut s'écrire

$$(3) \quad \Delta S = \frac{\Delta H}{T} - (N_1 R \ln a_1 + N_2 R \ln a_2)$$

¹⁾ Voir Lewis et Randall «Thermodynamics», p. 173.

Enfin, la capacité calorifique moléculaire de formation ΔC_p (différence entre la capacité calorifique d'une mole de solution et celle des composants purs) est donnée par

$$(4) \quad \left(\frac{\partial \Delta H}{\partial T} \right)_P = \Delta C_p.$$

La solution idéale est une solution telle que l'activité de chacun des composants soit égale à sa fraction moléculaire, c'est-à-dire pour laquelle

$$a_i/N_i = 1$$

Les équations 1, 2 et 3 deviennent, dans ce cas particulier :

$$(5) \quad \Delta F_{id.} = N_1 RT \ln N_1 + N_2 RT \ln N_2$$

$$(6) \quad \left(\frac{\partial(\Delta F/T)}{\partial(1/T)} \right)_{id.} = \Delta H_{id.} = 0$$

$$(7) \quad \Delta S_{id.} = -(N_1 R \ln N_1 + N_2 R \ln N_2)$$

On peut donc dire qu'une solution se rapproche de la solution idéale lorsque l'activité de chaque composant est voisine de sa fraction moléculaire

$$(a_i/N_i \approx 1)$$

et la chaleur de formation très petite

$$(\Delta H \approx 0)^1.$$

Afin d'étendre les possibilités de classification des solutions, *Hildebrand*²⁾ a défini la «solution régulière». C'est une solution telle que l'entropie de formation soit «idéale», mais la chaleur de formation différente de zéro. Pour un mélange binaire, l'entropie «régulière» de formation est donnée par l'équation 7, comme pour la solution idéale, et la chaleur «régulière» de formation devient

$$(8) \quad \Delta H_{rég.} = \Delta F_{rég.} + T \Delta S_{id.} = N_1 RT \ln \frac{a_1}{N_1} + N_2 RT \ln \frac{a_2}{N_2}$$

Dérivant cette dernière expression par rapport à la température, on a

$$\left(\frac{\partial \Delta H_{rég.}}{\partial T} \right)_P = \left(\frac{\partial \Delta F_{rég.}}{\partial T} \right)_P + \left(\frac{\partial \Delta S_{id.}}{\partial T} \right)_P + \Delta S_{id.}$$

Le deuxième terme du membre de droite est nul (équation 7); le premier terme du membre de droite est égal à $-\Delta S_{id.}$ (équation 2). Donc

$$(9) \quad \left(\frac{\partial \Delta H_{rég.}}{\partial T} \right)_P = 0$$

ou, ce qui revient au même (équation 4)

$$(10) \quad \Delta C_{p,rég.} = 0$$

¹⁾ Nous laisserons de côté la condition $\Delta V_{id.} = 0$, qui est négligeable si on considère un système soumis à la pression ordinaire.

²⁾ *J. S. Hildebrand, Am. Soc. 51, 66 (1929).*

Par conséquent, deux conditions sont nécessaires pour qu'une solution soit considérée comme «régulière». La première est que la solution vérifie l'équation 8, la seconde que sa chaleur de formation soit indépendante de la température (ou, ce qui est équivalent, que sa capacité calorifique de formation soit nulle). Il semble toutefois que l'on ait l'habitude de considérer comme régulière une solution satisfaisant à l'équation 8, tout en supposant implicitement que la chaleur de formation soit à peu près indépendante de la température. Or cette supposition n'est pas nécessairement vérifiée.

En principe, trois méthodes permettent de déterminer le coefficient de température de la chaleur de formation des mélanges de non-électrolytes :

1. On mesure directement, par calorimétrie, la chaleur de formation à plusieurs températures.

2. On mesure, à plusieurs températures, la pression partielle de chacun des composants, et en déduit l'activité

$$a_1 \approx \frac{p_1}{p_1^0}, a_2 = \frac{p_2}{p_2^0}$$

où p_1^0 et p_2^0 sont les pressions de vapeur des composants purs. Introduisant ces activités dans l'équation 1, on obtient l'énergie libre de formation. On calcule ensuite la chaleur de formation à la température moyenne (équation 2), puis le coefficient de température de cette chaleur. Cette méthode est rarement applicable car il est très difficile de mesurer l'activité avec une précision suffisante.

3. On mesure la chaleur spécifique du mélange en fonction de la composition et en déduit ΔC_p , différence entre la capacité calorifique d'une mole de solution et la somme des capacités calorifiques des composants (voir équation 4).

2. Bibliographie.

La chaleur de formation du système tétrachlorure de carbone-benzène a été mesurée, par voie calorimétrique, par *Baud*¹⁾ à la température ordinaire, par *Hirobe*²⁾ à 25°, par *Schmidt*³⁾ à 18° et par *Vold*⁴⁾ à 25°. D'autre part, elle a été évaluée par *Scatchard*, *Wood* et *Mochel*⁵⁾ au moyen du coefficient de température des pressions de vapeur entre 40° et 70° C (voir la deuxième méthode décrite plus haut).

Les valeurs obtenues par ces divers auteurs sont reportées sur la figure 1, où la composition est exprimée en fraction en poids (w gr. de tétrachlorure de carbone par gr. de solution), et la chaleur de formation en petites calories par gr. de solution. Les diverses courbes présentent entre elles des écarts de l'ordre de 20 %; leur comparaison ne permet pas d'obtenir la valeur, ni même le signe, du coefficient de température.

¹⁾ *E. Baud*, Bl. [4] **17**, 329 (1915).

²⁾ *H. Hirobe*, J. Fac. Sci. Imp. Univ. Tokio I, **1**, 155 (1925).

³⁾ *G. C. Schmidt*, Z. physikal. Ch. **121**, 221 (1926).

⁴⁾ *R. D. Vold*, Am. Soc. **59**, 1515 (1937).

⁵⁾ *G. Scatchard*, *S. E. Wood* et *J. M. Mochel*, Am. Soc. **62**, 712 (1940).

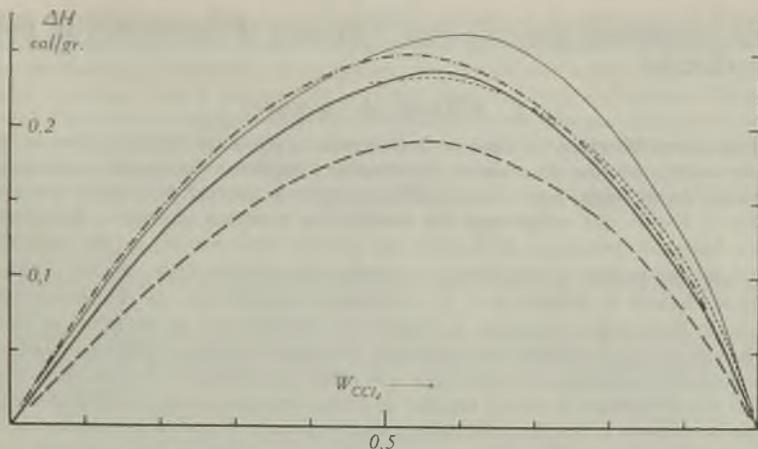


Fig. 1.

- | | | |
|---------|-----------|----------|
| — | Baud | 20° |
| - - - | Hirobe | 25° |
| - · - · | Schmidt | 18° |
| · · · | Vold | 25° |
| - - - - | Scatchard | (70—40°) |

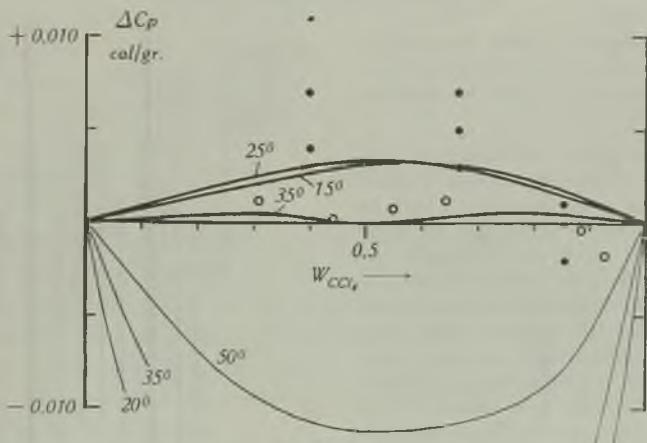


Fig. 2.

- | | |
|-------|---------------------------------|
| — | nos mesures |
| - - - | Schulze |
| • | Williams et Daniels (20° à 60°) |
| ○ | Vold (25°) |

Capacité calorifique de formation, en calories par gr. de solution.

Enfin les mesures de la capacité calorifique de la solution, effectuées par Schulze¹⁾, Williams et Daniels²⁾, et par Vold³⁾, reportées sur la figure 2, présentent entre elles de très grandes divergences;

¹⁾ Alfred Schulze, Verh. dtsh. phys. Ges. 14, 189 (1912).

²⁾ J. W. Williams et F. Daniels, Am. Soc. 47, 1490 (1925).

³⁾ Vold, loc. cit. (p. 996).

elles ne permettent pas non plus d'évaluer le coefficient de température cherché.

3. Méthode de mesure.

Nous avons déterminé la chaleur de formation à plusieurs températures, au moyen d'un calorimètre. Au lieu de mesurer directement l'évolution de chaleur accompagnant a formation du mélange, nous avons préféré mesurer la chaleur de dilution du mélange dans l'un ou l'autre des composants, et déduire des résultats la chaleur de formation:

La chaleur de formation de 1 gr. d'une solution contenant w_C gr. du composant C et w_B gr. du composant B, est égale à la chaleur de dilution de w_C gr. de C pur, dans B, moins la chaleur de dilution de 1 gr. de solution, dans B (ou à la chaleur de dilution de w_B gr. de B pur, dans C, moins la chaleur de dilution de 1 gr. de solution, dans C).

Les valeurs de la chaleur de formation, obtenues ainsi par différence, présentent de plus grandes fluctuations accidentelles que celles qui résultent de la mesure directe; les points qui définissent la courbe chaleur de formation-composition sont plus dispersés. Toutefois la méthode indirecte présente le grand avantage de comporter moins de causes d'erreurs systématiques. Elle évite, en particulier, la correction provenant de l'introduction dans le calorimètre de quantités variables des deux composants, ainsi que la correction due à la chaleur dégagée par la condensation, lors du mélange, d'une partie des vapeurs. En outre, le dispositif expérimental est plus simple et peut être utilisé avec de plus petites quantités de substances.

4. Dispositif expérimental.

Le calorimètre dérive d'un modèle que nous avons décrit précédemment¹⁾, et auquel nous avons apporté quelques modifications.

Les récipients cylindriques, faits d'une feuille d'argent de 0,2 mm. d'épaisseur, ont une contenance de 17 cm³, et reçoivent 13 cm³ de dissolvant. Le corps de chauffe est un fil de constantan de 0,2 mm. de diamètre et d'une résistance de 1,74 ohms, participant au mouvement de va-et-vient d'un agitateur formé d'une tige d'acier inoxydable portant deux disques circulaires échancrés, en feuille de mica; il est relié à la source de courant, d'une part par un fil souple hélicoïdal, d'autre part par la tige de l'agitateur. Une ampoule de verre mince, fixée à l'extrémité inférieure de l'agitateur, reçoit environ 1 cm³ du mélange à diluer; elle est fermée, après remplissage, par un bouchon d'alliage de Wood. En déplaçant une cale, on peut augmenter momentanément l'amplitude du mouvement de l'agitateur et amener l'ampoule à se briser contre le fonds du récipient, qui porte à cet effet une protubérance conique. La différence de température entre le

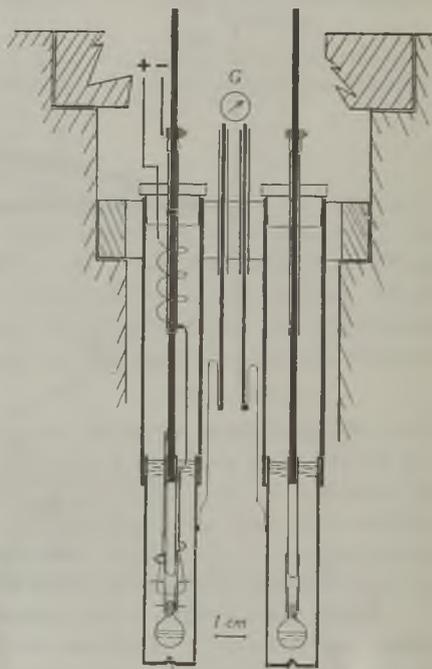


Fig. 3.

¹⁾ Ch. G. Boissonnas, Helv. 20, 768 (1937).

réceptif où s'effectue la dilution et le réceptif témoin est mesurée par un couple thermoélectrique fait d'un fil de constantan dont les deux extrémités sont soudées à la base de chacun des deux réceptifs; les réceptifs eux-mêmes sont reliés au galvanomètre Zc de *Kipp & Zonen*. Tout le calorimètre est placé dans une boîte cylindrique d'aluminium de 3 cm. d'épaisseur immergée dans un thermostat à eau. Chaque dilution est encadrée par plusieurs mesures d'étalonnage, au cours desquelles on fait varier la durée de l'échauffement (de 15 à 45 secondes) ainsi que l'intensité du courant; de cette manière, il est inutile d'évaluer la capacité calorifique de l'instrument. La dilution choisie peut être considérée comme « infinie » dans la limite de la précision des mesures.

Substances:

Benzène *Merck* «puriss.» séché sur du sodium et soumis à deux distillations fractionnées.

Tétrachlorure de carbone, chloré en présence de lumière, traité par une solution de soude caustique, lavé à l'eau, séché sur du chlorure de calcium puis soumis à la distillation fractionnée.

5. Résultats.

Les résultats des mesures sont contenus dans la table 1. Les deux premières colonnes donnent, en gr., la composition du liquide contenu dans l'ampoule; les deux colonnes suivantes le nombre de gr. de liquide se trouvant dans le réceptif calorimétrique; la cinquième colonne, le nombre de petites calories absorbées lors du bris de l'ampoule; la sixième, la fraction en poids w_C du tétrachlorure de carbone contenu dans le mélange soumis à la dilution (le tétrachlorure de carbone pur correspondant à $w_C = 1$); la septième, la quantité de chaleur absorbée lors de la dilution de 1 gr. de mélange; la huitième, $\Delta H_{(gr.)}$, chaleur de formation de 1 gr. de mélange à partir des composants purs, calculée par la méthode décrite plus haut (§ 3).

Les mesures des chaleurs de dilution des liquides purs, répétées plusieurs fois, sont suivies de la valeur moyenne. Afin de contrôler l'influence de l'humidité sur la chaleur de formation, quatre mesures ont été faites avec des échantillons de benzène et de tétrachlorure de carbone saturés d'eau; elles sont marquées d'un astérisque; les résultats s'accordent avec ceux des échantillons secs dans les limites des erreurs d'expérience.

La chaleur de dilution de 1 gr. de mélange (colonne 7) est portée, en fonction de la composition w_C , sur la figure 4. Le tracé des courbes réunissant les points expérimentaux est facilité par le fait que les pentes aux extrémités sont égales d'une part à zéro, d'autre part à la somme des chaleurs de dilution des composants purs. A 20°, par exemple, les tangentes aux extrémités de la courbe correspondant à la dilution dans le benzène sont 0 et $1,25 + 0,69 = 1,94$.

La figure 5 montre $\Delta H_{(gr.)}$ en calories par gr. de solution, en fonction de la composition w_C . Le tracé des courbes présente une sécurité plus grande que la dispersion des points expérimentaux ne le laisserait supposer. En effet, il est assuré par deux groupes de

Table I.

ampoule		calorimètre		cal.	w _C	cal./gr.	$\Delta H_{(gr.)}$ cal./gr.
CCl ₄	C ₆ H ₆	CCl ₄	C ₆ H ₆				
10°							
—	0,256	21,0	—	0,277	0	1,082	—
—	0,309	21,0	—	0,336	0	1,086	—
—	0,332	21,0	—	0,363	0	1,093	—
—	0,248	21,0	—	0,268	0	1,078	—
—	0,262	21,0	—	0,280	0	1,069	—
					0	moy: 1,08	
0,078	0,349	21,0	—	0,330	0,183	0,773	0,110
0,075	0,314	21,0	—	0,303	0,192	0,778	0,095
0,060	0,229	21,0	—	0,205	0,207	0,710	0,146
0,134	0,295	21,0	—	0,258	0,315	0,601	0,140
0,152	0,330	21,0	—	0,287	0,316	0,595	0,144
0,185	0,371	21,0	—	0,313	0,333	0,563	0,157
0,249	0,376	21,0	—	0,293	0,398	0,469	0,181
0,245	0,364	21,0	—	0,287	0,402	0,471	0,175
0,301	0,303	21,0	—	0,217	0,498	0,359	0,183
0,316	0,291	21,0	—	0,203	0,520	0,334	0,185
0,369	0,310	21,0	—	0,212	0,543	0,313	0,181
0,398	0,283	21,0	—	0,158	0,585	0,232	0,217
0,307	0,205	21,0	—	0,129	0,599	0,252	0,181
0,406	0,269	21,0	—	0,175	0,601	0,259	0,172
0,659	0,250	—	11,6	0,250	0,725	0,275	0,175
0,739	0,161	—	11,6	0,335	0,820	0,372	0,136
0,576	—	—	11,6	0,360	1,0	0,625	—
0,565	—	—	11,6	0,348	1,0	0,616	—
0,523	—	—	11,6	0,325	1,0	0,622	—
0,514	—	—	11,6	0,322	1,0	0,627	—
0,491	—	—	11,6	0,304	1,0	0,619	—
					1,0	moy: 0,62	
20°							
—	0,269	20,7	—	0,338	0	1,255	—
—	0,293	20,7	—	0,366	0	1,250	—
—	0,289	20,7	—	0,363	0	1,255	—
					0	moy: 1,25	
0,107	0,505	20,7	—	0,549	0,175	0,896	0,125
0,167	0,392	20,7	—	0,399	0,299	0,703	0,162
0,220	0,383	20,7	—	0,358	0,365	0,594	0,184
0,338	0,537	—	11,4	0,065	0,386	0,075	0,192
0,231	0,363	20,7	—	0,319	0,389	0,537	0,227

Table I (suite).

ampoule		calorimètre		cal.	w _C	cal./gr.	$\Delta H_{(gr.)}$ cal/gr.
CCl ₄	C ₆ H ₆	CCl ₄	C ₆ H ₆				
20°							
0,202	0,317	20,7	—	0,293	0,389	0,565	0,199
0,207	0,254	20,7	—	0,222	0,449	0,481	0,206
0,312	0,291	20,7	—	0,224	0,517	0,371	0,229
0,335	0,302	20,7	—	0,233	0,527	0,366	0,225
0,355	0,286	—	11,4	0,117	0,554	0,182	0,200
0,450	0,294	20,7	—	0,205	0,605	0,272	0,222
0,586	0,146	—	11,4	0,283	0,801	0,387	0,166
0,552	—	—	11,4	0,383	1,0	0,693	—
0,505	—	—	11,4	0,352	1,0	0,697	—
0,527	—	—	11,4	0,363	1,0	0,690	—
0,532	—	—	11,4	0,367	1,0	0,690	—
0,537	—	—	11,4	0,373	1,0	0,695	—
0,550*	—	—	11,4*	0,384	1,0	0,698	—
0,540*	—	—	11,4*	0,371	1,0	0,687	—
					1,0	moy: 0,69	
30°							
—	0,249	20,5	—	0,346	0	1,388	—
—	0,249	20,5	—	0,345	0	1,382	—
—	0,264	20,5	—	0,373	0	1,410	—
—	0,272	20,5	—	0,386	0	1,415	—
—	0,269	20,5	—	0,375	0	1,393	—
—	0,288	20,5	—	0,402	0	1,395	—
—	0,310*	20,5*	—	0,435	0	1,403	—
—	0,246*	20,5	—	0,350	0	1,422	—
					0	moy: 1,40	
0,052	0,270	20,5	—	0,338	0,160	1,049	0,127
0,079	0,369	20,5	—	0,455	0,177	1,015	0,137
0,082	0,275	20,5	—	0,319	0,231	0,892	0,185
0,162	0,358	20,5	—	0,407	0,311	0,783	0,182
0,146	0,283	20,5	—	0,292	0,340	0,681	0,243
0,177	0,286	20,5	—	0,297	0,383	0,641	0,223
0,256	0,369	20,5	—	0,370	0,409	0,592	0,223
0,231	0,301	20,5	—	0,302	0,435	0,567	0,224
0,310	0,314	20,5	—	0,278	0,497	0,445	0,259
0,319	0,304	20,5	—	0,278	0,512	0,446	0,237
0,318	0,298	20,5	—	0,260	0,517	0,422	0,254
0,393	0,367	—	11,3	0,110	0,517	0,145	0,248
0,322	0,300	20,5	—	0,262	0,518	0,421	0,254

*) substances saturées d'eau.

Table I (suite).

ampoule		calorimètre		cal.	w _C	cal./gr.	$\Delta H_{(gr.)}$ cal./gr.
CCl ₄	C ₆ H ₆	CCl ₄	C ₆ H ₆				
30°							
0,398	0,314	20,5	—	0,260	0,559	0,365	0,252
0,608	0,236	—	11,3	0,268	0,721	0,317	0,231
0,565	0,124	—	11,3	0,304	0,820	0,442	0,181
0,461	—	—	11,3	0,345	1,0	0,748	—
0,508	—	—	11,3	0,388	1,0	0,764	—
0,539	—	—	11,3	0,409	1,0	0,759	—
0,573	—	—	11,3	0,439	1,0	0,766	—
					1,0	moy: 0,76	
40°							
—	0,280	20,2	—	0,417	0	1,489	—
—	0,286	20,2	—	0,429	0	1,500	—
—	0,250	20,2	—	0,386	0	1,542	—
—	0,265	20,2	—	0,405	0	1,526	—
—	0,277	20,2	—	0,418	0	1,508	—
—	0,262	20,2	—	0,405	0	1,545	—
—	0,298	20,2	—	0,449	0	1,505	—
—	0,267	20,2	—	0,411	0	1,535	—
					0	moy: 1,52	
0,083	0,360	20,2	—	0,495	0,187	1,118	0,117
0,086	0,351	20,2	—	0,491	0,197	1,123	0,098
0,149	0,360	20,2	—	0,433	0,293	0,851	0,223
0,236	0,355	20,2	—	0,400	0,399	0,677	0,236
0,251	0,277	20,2	—	0,303	0,475	0,574	0,224
0,247	0,259	20,2	—	0,277	0,488	0,547	0,231
0,327	0,317	20,2	—	0,328	0,508	0,510	0,238
0,316	0,306	20,2	—	0,307	0,508	0,493	0,255
0,319	0,302	20,2	—	0,300	0,514	0,483	0,256
0,325	0,305	20,2	—	0,307	0,516	0,488	0,245
0,385	0,260	20,2	—	0,249	0,597	0,366	0,247
0,671	0,294	—	11,1	0,332	0,695	0,344	0,247
0,686	0,283	—	11,1	0,321	0,708	0,331	0,271
0,710	0,164	—	11,1	0,434	0,813	0,497	0,194
0,699	0,131	—	11,1	0,487	0,842	0,587	0,128
0,430	—	—	11,1	0,367	1,0	0,853	—
0,526	—	—	11,1	0,463	1,0	0,880	—
0,510	—	—	11,1	0,435	1,0	0,853	—
0,526	—	—	11,1	0,442	1,0	0,840	—
					1,0	moy: 0,85	

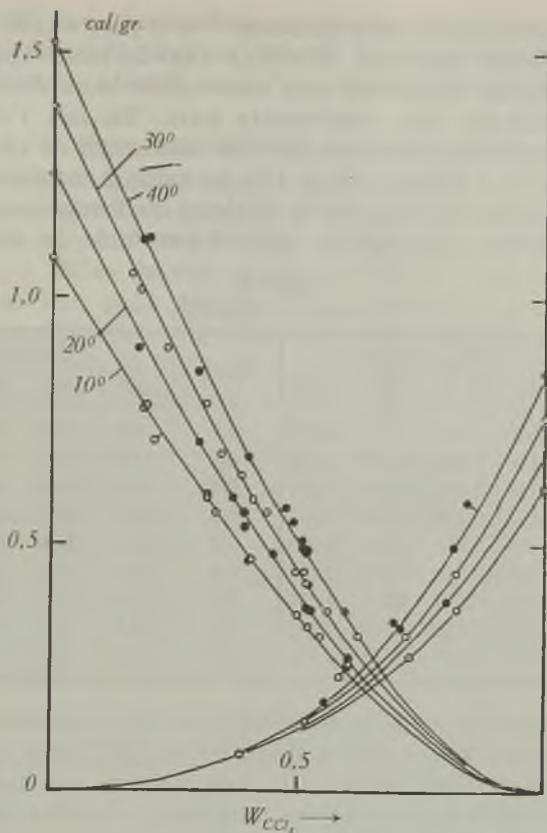


Fig. 4.

Chaleur de dilution de 1 gr. de solution de composition w (gr. CCl_4 par gr. de solution).

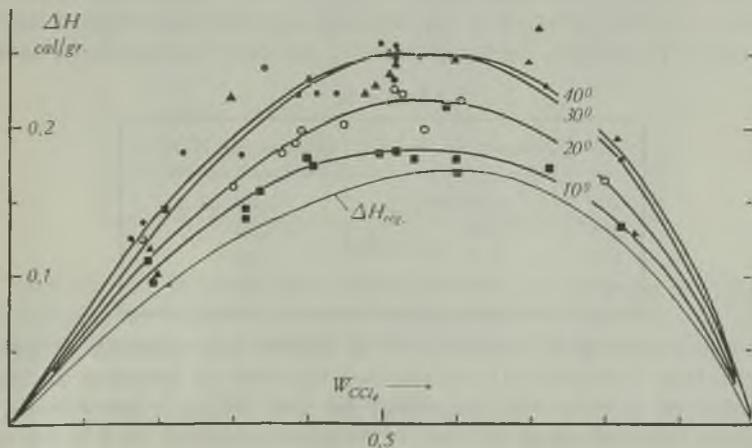


Fig. 5.

Chaleur de formation de 1 gr. de solution de composition w (gr. de CCl_4 par gr. de solution).

■ 10°; ○ 20°; ● 30°; ▲ 40°.

mesures indépendantes, correspondant d'une part aux dilutions dans le benzène, d'autre part aux dilutions dans le tétrachlorure de carbone; de plus, les tangentes aux extrémités sont données par les chaleurs de dilution des composants purs. En fait l'erreur sur la chaleur de formation correspondant au maximum de chaque courbe est environ $\pm 3\%$ à 10° et $\pm 5\%$ à 40° . La table 2 contient les valeurs, interpolées graphiquement, de la chaleur de formation, en calories par gr. de solution ainsi qu'en calories par mole de solution.

Table 2.
Chaleurs de formation.

W_{CCl_4}	$\Delta H_{(\text{gr.})}$ cal./gr.				N_{CCl_4}	ΔH cal./mole			
	10°	20°	30°	40°		10°	20°	30°	40°
0,1	0,060	0,065	0,070	0,077	0,1	8,3	9,4	10,3	11,4
0,2	0,110	0,120	0,135	0,145	0,2	14,9	16,6	19,0	19,7
0,3	0,148	0,163	0,190	0,197	0,3	18,4	21,2	24,4	24,7
0,4	0,175	0,198	0,228	0,232	0,4	20,2	23,8	27,4	27,4
0,5	0,185	0,218	0,250	0,250	0,5	20,8	24,3	27,8	28,3
0,6	0,185	0,218	0,251	0,252	0,6	20,0	23,2	26,5	27,2
0,7	0,173	0,202	0,231	0,236	0,7	17,8	20,2	23,2	24,3
0,8	0,145	0,165	0,190	0,197	0,8	13,6	15,5	17,8	18,6
0,9	0,090	0,103	0,117	0,123	0,9	8,2	9,1	9,8	10,5

L'absorption de chaleur accompagnant la formation de la solution augmente de 30% environ entre 10° et 30° , pour devenir à peu près stationnaire entre 30° et 40° . Les valeurs que nous obtenons pour 40° sont voisines des valeurs moyennes évaluées par *Scatchard*, *Wood* et *Mochel*¹⁾ entre 40° et 70° .

D'autre part, les chaleurs de dilution des composants purs augmentent régulièrement, et d'une manière approximativement linéaire, dans tout l'intervalle de température, comme le montre la table 3.

Table 3.

t.	Dilution de C ds. B	Dilution de B ds. C
10°	0,62 cal./gr.	1,08 cal./gr.
20°	0,69	1,25
30°	0,76	1,40
40°	0,85	1,52

Nous avons aussi reporté sur la figure 5 la chaleur «régulière» de formation (équation 8) déduite des mesures de pression de vapeur de *Scatchard* à 40° ; elle est désignée par $\Delta H_{\text{rég.}}$. La courbe que l'on peut calculer pour 10° est supérieure à celle-ci de 3% au maxi-

¹⁾ loc. cit. (p. 996).

mum et n'est pas représentée sur le graphique. On constate que la solution s'écarte de plus en plus de la solution «régulière» (ainsi que de la solution idéale) lorsqu'on élève la température de 10° à 40°.

6. Capacités calorifiques de formation.

Nous avons calculé, au moyen de l'équation 4, la capacité calorifique moyenne de formation ΔC_p d'un gr. de solution entre 10° et 20°, 20° et 30°, 30° et 40°. Les valeurs obtenues sont reportées sur la figure 2. Elles doivent être considérées comme plus précises que celles que l'on peut déduire de la mesure directe des chaleurs spécifiques des solutions. En effet, elles sont calculées à partir d'une différence de chaleur de formation de l'ordre de 15 % (voir figure 5), alors que ΔC_p ne représente dans le cas le plus favorable (voir table 4) que 0,003/0,3 soit le 1 % de C_p .

A l'aide des chaleurs spécifiques des composants purs, on peut ainsi calculer la chaleur spécifique des solutions avec une précision supérieure à celle des mesures de *Vold*¹⁾, les meilleures mesures directes existantes. Ainsi, à titre d'exemple, si nous adoptons avec *Vold*, et d'après les Intern. Crit. Tables, 0,2066 et 0,4104, comme chaleurs spécifiques du tétrachlorure de carbone et du benzène à 25°, nous obtenons, à partir de nos mesures de la chaleur de formation à 20° et 30°, les valeurs de « C_p calculé» contenues dans la table 4.

Table 4.
Chaleurs spécifiques des solutions, à 25°.

w_C	ΔC_p	C_p calculé	C_p Vold
0	0	(0,4104)	(0,4104)
0,308	0,0025	0,3501	0,3487
0,441	0,0032	0,3237	0,3207
0,540	0,0033	0,3036	0,3010
0,645	0,0033	0,2821	0,2800
0,737	0,0028	0,2630	—
0,881	0,0016	0,2324	0,2304
0,923	0,0010	0,2232	0,2203
1,0	0	(0,2066)	(0,2066)

7. RÉSUMÉ.

Nous avons mesuré, par calorimétrie, les chaleurs de dilution des mélanges de benzène et de tétrachlorure de carbone à 10°, 20°, 30° et 40°, et en avons déduit les chaleurs de formation de ces mélanges.

La chaleur absorbée lors du mélange augmente de 30 % environ entre 10° et 30°. Dans ce même intervalle de température la solution

¹⁾ loc. cit. (p. 996).

s'écarter de plus en plus de la solution régulière et de la solution idéale.

Nous avons calculé la capacité calorifique de formation des solutions. Cette méthode donne des résultats plus précis que celle qui utilise les mesures directes des chaleurs spécifiques.

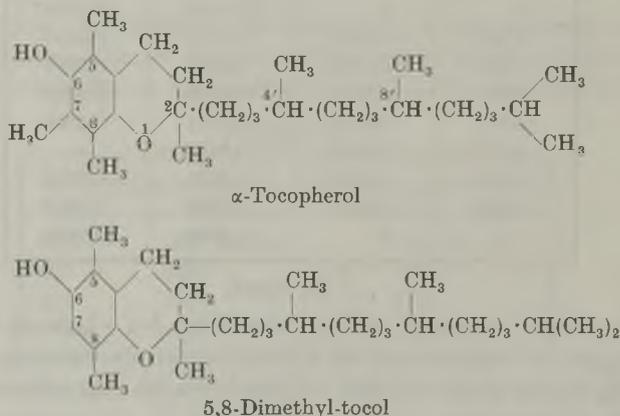
Laboratoire de Chimie-physique de l'Université.
Neuchâtel, avril 1944.

116. Über optisch aktive Tocole und Abbauprodukte des Phytols und Phytadiens

von P. Karrer, A. Kugler und H. Simon.

(13. V. 44.)

Nachdem wir gezeigt haben, dass natürliches Phytol latent optisch aktiv ist¹⁾ und manche Derivate dieser Verbindung, z. B. Phytadien²⁾ und die Abbauprodukte Methyl-[4,8,12-trimethyl-tridecyl]-keton und 4,8,12-Trimethyl-tridecansäure³⁾ messbare optische Drehungen besitzen, ist es offenkundig, dass das synthetische *d,l*- α -Tocopherol, welches wir aus natürlichem Phytol bzw. Phytylbromid darstellten⁴⁾, in der aliphatischen Seitenkette (an den C-Atomen 4' und 8') sterisch einheitlichen Bau hat, dagegen in bezug auf das Ringkohlenstoffatom 2 racemischen Charakter besitzt; es besteht somit aus 2 diastereomeren Formen, deren Trennung bisher nicht sicher geglückt ist. Optische Aktivität konnten wir an dieser Verbindung bisher nicht feststellen; sie ist offenbar zu klein.



¹⁾ P. Karrer, H. Simon, E. Zbinden, Helv. 27, 313 (1944); P. Karrer, A. Geiger, H. Rentschler, E. Zbinden, A. Kugler, Helv. 26, 1741 (1943).

²⁾ Helv. 27, 313 (1944).

³⁾ Helv. 26, 1741 (1943).

⁴⁾ P. Karrer, H. Fritzsche, B. H. Ringier, H. Salomon, Helv. 21, 520 (1938).

Wir untersuchten nun die synthetischen Dimethyl-tocole, die wir aus natürlichem Phytol nach früher beschriebenem Verfahren¹⁾ darstellten, auf allfällig vorhandenes Drehungsvermögen und konnten in zwei Fällen ein solches nachweisen:

a) Eine 40,7-proz. Lösung von 5,7-Dimethyl-tocol-acetat in Alkohol besass im 1-dm-Rohr die optische Drehung $+ 0,09^{\circ}$.

b) 5,8-Dimethyl-tocol-acetat wies (ohne Lösungsmittel) im 1-dm-Rohr die Drehung $+ 0,09—0,1^{\circ}$ auf.

c) 7,8-Dimethyl-tocol-acetat liess in 40-proz. alkoholischer Lösung eine optische Drehung nicht sicher erkennen.

Die beiden erstgenannten Tocale sind demnach rechtsdrehend, aber ihre optische Aktivität ist wie diejenige anderer Phytolderivate sehr klein.

Emerson und Mitarbeiter²⁾ teilten mit, dass das Allophanat des natürlichen β -Tocopherols (mit den Methylgruppen in den Stellungen 5,8) die spez. Drehung $[\alpha] = + 5,7^{\circ}$, γ -Tocopherol-allophanat (die beiden CH_3 -Gruppen in den Stellungen 7,8) $[\alpha] = + 3,4^{\circ}$ besitzt. Am Allophanat unseres synthetischen 5,7-Dimethyl-tocols massen wir an einer Lösung von 0,43 g Substanz in 14,87 g Äthanol die Drehung $+ 0,03^{\circ}$, was einer spez. Drehung von $5—6^{\circ}$ entsprechen würde; doch sind bei derart kleinen Ablesungswinkeln die Werte mit grossen Ungenauigkeiten behaftet und können nicht mehr als die Grössenordnung angeben; die Anwendung konz. Lösungen des Allophanats verbietet dessen Schwerlöslichkeit.

Wir haben schon früher kurz mitgeteilt, dass beim oxydativen Abbau des [4,8,12-Trimethyl-tridecyl]-methyl-ketons, das durch Ozonisation von natürlichem *d*-Phytol erhalten wird, mit Chromsäure rechtsdrehende 4,8,12-Trimethyl-tridecansäure entsteht³⁾. Diese Verbindung wurde einerseits mit *p*-Bromphenacylbromid in den *p*-Bromphenacyl-ester übergeführt, andererseits mit *p*-Xenylamin in das *p*-Xenylamid verwandelt. Beide krystallisierten Derivate gaben scharf stimmende Analysenwerte. Das *p*-Xenylamid der *d*-4,8,12-Trimethyl-tridecansäure schmolz bei $99—100^{\circ}$, während *Späth* und *Keszler*⁴⁾ für das *p*-Xenylamid der optisch inaktiven Säure den Smp. $94,5—95,5^{\circ}$ gefunden hatten.

Schliesslich berichten wir noch über den Abbau des Phytadiens mit Ozon. Diesen führten wir in der Absicht aus, die Lage der Doppelbindungen abzuklären. Als Abbauprodukte konnten wir nachweisen: Formaldehyd, *d*-4,8,12-Trimethyl-tridecansäure und kolorimetrisch geringe Mengen Acetaldehyd. Die 4,8,12-Trimethyl-tridecansäure er-

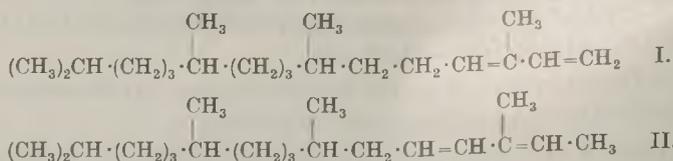
¹⁾ *P. Karrer, H. Fritzsche*, *Helv.* **21**, 1234 (1938); **22**, 260 (1939); *P. Karrer, H. Fritzsche, R. Escher*, *Helv.* **22**, 661 (1939).

²⁾ *J. Biol. Chem.* **122**, 99 (1937).

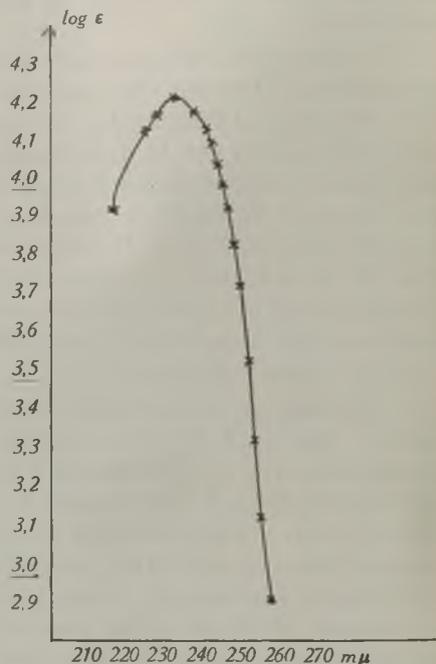
³⁾ *Helv.* **26**, 1741 (1943).

⁴⁾ *B.* **70**, 1258 (1937).

wies sich mit der oben beschriebenen, aus [4, 8, 12-Trimethyl-tridecyl]-methyl-keton durch Abbau mit Chromsäure erhaltenen identisch. (Schmelzpunkt des p-Xenylamids 99—100°). Diese Versuchsergebnisse beweisen, dass die Hauptmenge des Phytadiens die Struktur I besitzt; wahrscheinlich sind ihm geringe Quantitäten der isomeren Verbindung II beigemischt.



Das Absorptionsspektrum des Phytadiens in Hexan zeigt eine Absorptionsbande, deren Maximum bei 232 m μ liegt; die Lage dieses Absorptionsmaximums ist ähnlich derjenigen der Absorptionsbanden anderer einfacher Verbindungen mit konjugierten Doppelbindungen (Isopren usw.)¹⁾.



Absorptionsspektrum des Phytadiens.

$c = 2,33 \times 10^{-5}$ bis $7,47 \times 10^{-5}$ Mol/l. Max. bei ca. 232 m μ ; log $\epsilon = 4,22$.

Experimentelles.

d-4, 8, 12-Trimethyl-tridecansäure.

Zu 10 g d-[4, 8, 12-Trimethyl-tridecyl]-methyl-keton lässt man unter Turbinieren eine Lösung von 45 g Natriumdichromat in 250 cm³ 50-proz. Schwefelsäure tropfen und erwärmt nach Zugabe der ersten 50 cm³ der Dichromatlösung die Flüssigkeit vorsichtig, so dass die Reaktion in Gang kommt. Dabei erhitzt sich die Lösung. Der weitere Zufluss der Dichromatlösung wird so reguliert, dass die Flüssigkeit ständig im Sieden bleibt.

¹⁾ Vgl. Scheide und Pummerer, B. 60, 2163 (1927).

Hierauf verdünnt man das erkaltete Reaktionsgemisch mit 200 cm³ Wasser, extrahiert mit Äther, entzieht dem Äther die gebildete Säure durch 2-n. Natronlauge, säuert diese alkalische Lösung wieder an und nimmt die so gereinigte 4,8,12-Trimethyltridecansäure erneut in Äther auf. Sie wurde nach dem Verdampfen des Lösungsmittels aus einer Kugelhöhre im Hochvakuum destilliert. Sie ging unter 0,04—0,05 mm Druck im Luftbad von 138—144° über.

p-Bromphenacyl ester der 4,8,12-Trimethyltridecansäure:

$C_{24}H_{37}O_3Br$	Ber. C 63,53	H 8,22%
	Gef. „ 63,69	„ 8,21%

Smp. 53° (Umkrystallisation zuerst aus verdünntem, dann 96-proz. Alkohol unter starker Abkühlung).

p-Xenylamid der 4,8,12-Trimethyltridecansäure, dargestellt nach Spüth und Keszler¹⁾. Smp. 99—100°.

$C_{28}H_{41}ON$	Ber. C 82,49	H 10,14	N 3,44%
(407,3)	Gef. „ 82,52	„ 9,88	„ 3,43%

Abbau des Phytadiens durch Ozon.

1,9 g Phytadien wurden in 140 cm³ Eisessig und 14 cm³ Wasser gelöst und 6½ Stunden ozonisiert. Nach dem Verkothen des mit Wasser verdünnten Gemisches am Rückflusskühler destillierte man 50 cm³ ab und zerlegte dieses Destillat durch fraktionierte Destillation in einer Widmer-Kolonne in 4 Fraktionen. Diese enthielten geringe Mengen eines Öles und besaßen fruchtartigen Geruch.

2 cm³ der ersten Fraktion, mit 0,5 cm³ sehr verdünnter Nitroprussidnatriumlösung und 0,4 cm³ Piperidin versetzt, zeigten die für Acetaldehyd charakteristische blauviolette Färbung. Auch bei der zweiten Fraktion fiel die Reaktion noch positiv, aber schwächer aus; die Fraktionen 3 und 4 verhielten sich negativ.

Die Prüfung auf Methyl-äthyl-keton mittels der Jodoformreaktion fiel in den Destillaten negativ aus.

Auf Formaldehyd prüften wir mit der Reaktion von Arnold und Mentzel²⁾. Sie fiel bei den 4 Fraktionen des Destillates positiv aus. Die kolorimetrische Bestimmung ergab, dass 37—50% der für 1 Mol Formaldehyd berechneten Menge gebildet worden waren.

Der nach der Destillation zurückgebliebene Rückstand wurde ausgeäthert, der Ätherextrakt eingedampft und das zurückgebliebene Öl im Hochvakuum in einer Kugelhöhre destilliert. Nach einem sehr geringen Vorlauf, der unter 0,1 mm bei 105—110° übergang, destillierte bei der Luftbadtemperatur 120—130° die Hauptmenge des Öls (0,83 g). Die Verbindung, die sauer reagierte ($p_H = 6,0$) war die 4,8,12-Trimethyltridecansäure.

$C_{16}H_{32}O_2$	Ber. C 74,93	H 12,60%
	Gef. „ 74,92	„ 12,48%

p-Xenylamid der Säure³⁾.

Smp. 99—100° (nach Krystallisation aus Äther-Petroläther)

$C_{28}H_{41}ON$	Ber. C 82,49	H 10,14	N 3,44%
	Gef. „ 82,20	„ 9,96	„ 3,42%

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ B. 70, 1258 (1937).

²⁾ Ausführung siehe P. Karrer und Bretscher, Helv. 26, 1775 (1943).

³⁾ Darstellung vgl. B. 70, 1255 (1937).

117. Zur Kenntnis der Sesquiterpene.

(64. Mitteilung¹⁾)

Über die Anlagerung von Acetylen-dicarbonsäure-ester, Azodicarbonsäure-ester und Maleinsäure-anhydrid an Caryophyllen

von Pl. A. Plattner und L. Werner.

(13. V. 44.)

Das seit längerer Zeit bekannte Anlagerungsprodukt von Maleinsäure-anhydrid an Caryophyllen²⁾³⁾ gibt, wie in der 59. Mitteilung dieser Reihe⁴⁾ gezeigt wurde, beim oxydativen Abbau Nor-caryophyllensäure, Caryophyllensäure und Homo-caryophyllensäure, also eine Reihe homologer Säuren, die auch bei energischer Oxydation des Caryophyllens selbst erhalten werden. Damit gewinnt das kristallisierte und relativ leicht zugängliche Addukt für die Konstitutionsaufklärung des Caryophyllens an Interesse. Wir haben uns deshalb erneut mit dem noch unbekanntem Bildungsmechanismus dieses Derivates beschäftigt.

Vorerst versuchten wir, die Frage zu beantworten, ob auch andere „dienophile Komponenten“ mit „Caryophyllen“ oder Teilen des Caryophyllen-Gemisches in Reaktion treten können. Die Anlagerung von Acetylen-dicarbonsäure-ester ist bereits in einer früheren Mitteilung⁵⁾ kurz erwähnt worden. Dieses Addukt wurde jetzt etwas näher untersucht.

Im Gegensatz zum Maleinsäure-anhydrid-Addukt bildet sich das Additionsprodukt von Caryophyllen und Acetylen-dicarbonsäure-dimethylester in wesentlicher Menge erst beim Erhitzen der Komponenten auf 180°. Auch hier entstehen je nach den Reaktionsbedingungen wechselnde Mengen polymerer Reaktionsprodukte, eine Erscheinung, die vielleicht teilweise auf die Uneinheitlichkeit der Caryophyllen-Präparate zurückzuführen ist. Übrigens dürfte wohl auch im rohen monomeren Kondensationsprodukt ein Gemisch von Stereoisomeren vorliegen, da die bereits früher beschriebene kristallisierte und einheitliche Dicarbonsäure sich daraus nur in einer Ausbeute von etwa 25% erhalten lässt.

Entsprechend den Erfahrungen bei der Caryophyllen-Maleinsäure-anhydrid-Verbindung, die als Anhydrid einer bicyclischen, doppelt ungesättigten Dicarbonsäure anzusprechen ist, erwies sich

¹⁾ 63. Mitt. Helv. 27, 738 (1944).

²⁾ L. Ruzicka und W. Zimmermann, Helv. 18, 221 (1935).

³⁾ L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und G. Balla, Helv. 24, 1219 (1941).

⁴⁾ L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und L. Werner, Helv. 26, 966 (1943).

⁵⁾ L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und G. Balla, Helv. 24, 1227 (1941).

das mit Acetylen-dicarbonsäure-ester gewonnene Additionsprodukt ebenfalls als bicyclisch, aber dreifach ungesättigt. Dass die beiden Additionsreaktionen durchaus analog verlaufen, liess sich auch auf folgendem Wege zeigen. Hydrierungen des Acetylen-dicarbonsäure-ester-Adduktes und der daraus durch Verseifung erhaltenen einheitlichen Dicarbonsäure lieferten unter Aufnahme von 6 Atomen Wasserstoff Gemische von stereoisomeren Hexahydro-Verbindungen, aus denen ein Dianilid $C_{31}H_{42}O_2N_2$ vom Smp. 228° hergestellt werden konnte. Dieses erwies sich nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und spez. Drehung als identisch mit dem früher aus Caryophyllen-Maleinsäure-anhydrid hergestellten trans-Tetrahydro-dicarbonsäure-dianilid¹⁾. Die Addukte von Caryophyllen und Maleinsäure-anhydrid bzw. Acetylen-dicarbonsäure-ester besitzen also das gleiche Kohlenstoff-Gerüst und sind demnach wohl auch nach einem ähnlichen Reaktionsschema entstanden.

Es wurde noch versucht, das Acetylen-dicarbonsäure-ester-Addukt in Anlehnung an die Angaben von Alder und Rickert²⁾ thermisch zu spalten. Das Produkt liess sich jedoch unzersetzt destillieren. Seine Konstitution lässt also offenbar einen glatten Zerfall unter Bildung eines aromatischen Ringes, wie er bei den Endo-äthylen-cyclohexadienen beobachtet wurde, nicht zu.

Anschliessend haben wir auch noch die Addition von Azodicarbonsäure-diäthylester an Caryophyllen untersucht³⁾. Es zeigte sich, dass in diesem Falle ein Addukt schon bei Zimmertemperatur recht rasch gebildet wird. Allerdings konnte nur ein relativ geringer Teil desselben, etwa 15%, in Form einer krystallisierten Verbindung der Zusammensetzung $C_{21}H_{34}O_4N_2$ gewonnen werden. Bei der sauren Verseifung des Adduktes wurden erwartungsgemäss ziemlich genau zwei Mol Kohlendioxyd abgespalten. Krystallisierte Reaktionsprodukte konnten in unseren Verseifungsversuchen, die allerdings nur orientierenden Charakter hatten, nicht nachgewiesen werden.

Nach neueren Untersuchungen⁴⁾ zeigt Azodicarbonsäure-ester in besonderem Masse die Fähigkeit, sich nach dem Schema der „Substitution in Allyl-Stellung“ an einfach ungesättigte Kohlenwasserstoffe anzulagern. So sollen Cyclopenten, Cyclohexen und ähnliche Verbindungen — wenn auch teilweise nur langsam — schon bei Raumtemperatur und ohne Kondensationsmittel mit guten Ausbeuten reagieren. In Analogie zu diesen Erfahrungen darf man wohl auch die Anlagerung von Azodicarbonsäure-ester an Caryophyllen und somit auch diejenige von Acetylen-dicarbonsäure-ester bzw. Maleinsäure-anhydrid als „Substitutionen in Allyl-Stellung“ betrachten und den Addukten die Formeln I, II bzw. III zuschreiben.

¹⁾ L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und G. Balla, Helv. **24**, 1234 (1941).

²⁾ K. Alder und H. F. Rickert, A. **524**, 180 (1936); B. **70**, 1364 (1937).

³⁾ Bearbeitet von N. Clauson-Kaas.

⁴⁾ K. Alder, F. Pascher und A. Schmitz, B. **76**, 40 (1943).

Experimenteller Teil¹⁾.

Für alle Versuche wurde das früher als Caryophyllen B²⁾ bezeichnete Präparat verwendet.

A. Addukt aus Acetylen-dicarbonensäure-ester und Caryophyllen.

1. 3,02 g Caryophyllen wurden mit 0,9 g Acetylen-dicarbonensäure-dimethylester langsam auf 180° erhitzt und 15 Minuten auf dieser Temperatur gehalten. Nach beendeter Reaktion wurde im Vakuum fraktioniert. Dabei erhielt man als erste Fraktion (0,82 g) überschüssiges Caryophyllen (Sdp. 70°, 1 mm), und als zweite (1,68 g) das Addukt (Sdp. 170—180°, 1 mm). Die polymeren Reaktionsprodukte (0,4 g) verblieben im Rückstand.

2. 1,0 g Caryophyllen wurde mit 0,8 g Acetylen-dicarbonensäure-ester in der oben beschriebenen Weise umgesetzt und anschliessend destilliert. Es wurde erhalten: Frakt. 1: 0,23 g; Frakt. 2: 0,89 g; Rückstand: 0,69 g.

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

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

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

C₂₁H₃₀O₄ Ber. C 72,80 H 8,73 2OCH₃ 17,92%

Gef. „ 72,88 „ 8,80 „ 17,71%

$d_4^{21,6} = 1,0542$; $n_D^{21,6} = 1,5063$; M_D ber. 96,68 gef. 97,66

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

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

27,713 mg Substanz wurden mit 1,0 cm³ 0,5-n. alkoholischer Kalilauge 16 Stunden gekocht. Der Überschuss an Lauge wurde mit 0,1-n. Schwefelsäure zurücktitriert. Verbrauch 1,453 cm³ 0,1-n. KOH.

Ber. Äqu.-Gew. 173,2 Gef. Äqu.-Gew. 190,7

Verseifung zur Dicarbonensäure C₁₉H₂₆O₄.

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

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

C₁₉H₂₆O₄ Ber. C 71,67 H 8,23%

Gef. „ 71,77 „ 8,39%

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

Hydrierung zur Hexahydro-Verbindung.

193,8 mg der Dicarbonensäure C₁₉H₂₆O₄ vom Smp. 122—123° wurden mit 25 mg Platin (*Adams*) in 15 cm³ Eisessig hydriert. Es wurden 40,1 cm³ (0°, 760 mm) aufgenommen. Ber. für 3 Mol Wasserstoff 41,0 cm³.

Da das Hydrierungsprodukt keinerlei Neigung zur Krystallisation zeigte, wurde es mit Diazomethan verestert und im Vakuum destilliert. Es wurden 180 mg Hexahydro-ester erhalten. Sdp. ca. 180° (1 mm); $n_D^{20} = 1,4830$; $[\alpha]_D = -11^\circ$ (c = 2,19 in Alkohol)

3,560 mg Subst. gaben 9,35 mg CO₂ und 3,24 mg H₂O

C₂₁H₃₆O₄ Ber. C 71,55 H 10,30%

Gef. „ 71,67 „ 10,18%

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und G. Balla, *Helv.* **24**, 1221 (1941).

Dianilid: 140 mg des Hexahydro-esters wurden zu einer *Grignard*-Lösung gegeben, die aus 0,12 g Magnesiumspänen, 0,8 g Methyljodid und 0,4 g Anilin bereitet worden war. Nach dem Aufarbeiten wurden 180 mg neutrale Anteile erhalten, wovon mit Petroläther 25 mg kristallisierten. Nach viermaligem Umkristallisieren aus Benzol wurde ein Schmelzpunkt von 228° (Vak.) erreicht.

3,800; 3,644 mg Subst. gaben 10,94; 10,448 mg CO₂ und 2,97; 2,884 mg H₂O
5,161 mg Subst. gaben 0,277 cm³ N₂ (16°, 724 mm)

C₃₁H₄₂O₂N₂ Ber. C 78,44 H 8,92 N 5,90%
Gef. „ 78,57; 78,25 „ 8,75; 8,86 „ 6,03%
[α]_D = +39° (c = 0,48 in Aceton)

Das Dianilid gab mit dem früher beschriebenen „trans“-Dianilid des hydrierten Caryophyllen-Maleinsäure-anhydrid-Addukts¹⁾ keine Schmelzpunktniedrigung. Das gleiche Dianilid konnte auch aus dem Hydrierungsprodukt des Adduktes direkt erhalten werden.

B. Addukt aus Azodicarbonsäure-diäthylester und Caryophyllen²⁾.

20,9 g Azodicarbonsäure-diäthylester wurden mit 24,8 g Caryophyllen gemischt. Dabei stieg die Temperatur bis über 100°. Die gelbe Farbe des Azodicarbonsäure-esters verschwand nach kurzer Zeit. Nachdem das Reaktionsgemisch 15 Stunden bei Zimmertemperatur gestanden hatte, wurde in Petroläther aufgenommen. Bei -10° schieden sich nach 2 Tagen Krystalle aus, die abfiltriert und einmal aus 70-proz., wässrigem Methanol umkristallisiert wurden. Dabei erhielt man 6,91 g (15%) rohes Addukt vom Smp. 112—122°. Nach weiterem Umkristallisieren aus Petroläther-Essigester und Petroläther wurde der konstante Schmelzpunkt von 139° erreicht. Aus den Mutterlaugen liessen sich keine kristallisierten Verbindungen mehr isolieren.

3,624 mg Subst. gaben 8,850 mg CO₂ und 2,941 mg H₂O
4,372 mg Subst. gaben 0,291 cm³ N₂ (16°, 728 mm)
3,137 mg Subst. verbrauchten 4,940 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃
4,240 mg Subst. nahmen 0,500 cm³ H₂ (0°, 760 mm) auf
C₂₁H₃₄O₄N₂ Ber. C 66,63 H 9,05 N 7,40 2 OC₂H₅ 23,80%
Gef. „ 66,64 „ 9,08 „ 7,53 „ 23,64%
Doppelbindungszahl Gef. 1,99

[α]_D = +39° (c = 1,64 in Chloroform)

In einem anderen Ansatz von 3,65 g Azodicarbonsäure-ester und 4,30 g Caryophyllen wurde das Reaktionsgemisch zuerst durch Destillation bei 1 mm Druck gereinigt.

Neben 0,92 g Vorlauf wurden erhalten: Frakt. 1 (Sdp. 165—175°) 1,49 g; Frakt. 2 (Sdp. 175—187°) 3,66 g.

Frakt. 1: 3,890 mg Subst. gaben 9,424 mg CO₂ und 3,079 mg H₂O
Frakt. 2: 3,735 mg Subst. gaben 9,107 mg CO₂ und 2,996 mg H₂O
3,080 mg Subst. gaben 0,213 cm³ N₂ (20°, 734 mm)
C₂₁H₃₄O₄N₂ Ber. C 66,63 H 9,05 N 7,40%
Frakt. 1 Gef. „ 66,11 „ 8,86
Frakt. 2 Gef. „ 66,54 „ 8,98 „ 7,78%

Aus Frakt. 2 liess sich durch Behandeln mit Petroläther 0,45 g (12,5%) des vorn beschriebenen kristallisierten Adduktes isolieren, dessen Schmelzpunkt nach mehrmaligem Umkristallisieren auf 139° stieg.

0,992 g Addukt wurden mit 8,00 cm³ 0,918-n. alkoholischer Schwefelsäure 23 Stunden unter Rückfluss im Stickstoffstrom gekocht. Das bei der Verseifung freiwerdende Kohlendioxyd wurde in zwei Natronkalkröhren unter Vorschaltung eines Calciumchlorid-rohres aufgefangen. Gef. 198 mg CO₂, Ber. für 2 Mol CO₂ 225 mg.

¹⁾ Helv. 24, 1234 (1941).

²⁾ Experimentell bearbeitet von N. Clauson-Kaas.

C. Addukt aus Maleinsäure-anhydrid und Caryophyllen.

Die Herstellung und Aufarbeitung des Maleinsäure-anhydrid-Adduktes geschah nach der früher¹⁾ angegebenen Methode. Zur genaueren Untersuchung der Reaktion wurden die Versuchsbedingungen systematisch variiert.

1. Abhängigkeit der Ausbeute an Anlagerungsprodukt von der Erhitzungsdauer.

200 g Caryophyllen wurden mit 120 g Maleinsäure-anhydrid in 500 cm³ absolutem Benzol auf dem Wasserbade gekocht.

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

Tabelle I.

Umsetzungsdauer	Addukt (Fr. 3)	Polymere	nicht reag. Anteile (Fr. 2)	regeneriertes Caryophyllen		
				α_D (1 dm)	n_D^{20}	d_4^{20}
a) 24 Std.	85 g	16 g	132 g	- 6,98°	1,4985	0,8998
b) 48 Std.	107 g	33 g	98 g	- 4,85°	—	—
c) 96 Std.	157 g	45 g	61 g	- 3,60°	—	—

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

Es wurden umgesetzt:

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

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

Es wurde 24 Stunden auf dem Wasserbad gekocht. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches geschah wie oben angegeben.

Das nicht umgesetzte Caryophyllen (Frakt. 2) wurde zur Entfernung der letzten Spuren Maleinsäure-anhydrid mit Wasserdampf destilliert und nach erneuter Destillation im Vakuum zur Bestimmung der physikalischen Konstanten benützt.

Tabelle II.

Maleinsäure-anhydrid	Addukt (Fr. 3)	Polymere	nicht reag. Anteile (Fr. 2)	Regeneriertes Caryophyllen		
				α_D (1 dm)	n_D^{20}	d_4^{20}
a) 24 g ²⁾	17,1 g	3,2 g	26,4 g	- 6,98°	1,4985	0,8998
d) 50 g	32,8 g	7,4 g	12,5 g	- 4,56°	1,4990	0,9010
e) 100 g	40,8 g	15,0 g	{ 1. 1,28 g ³⁾ 2. 0,90 g	- 4,65° + 0,61°	1,4996 1,4990	0,8983 0,9022

¹⁾ Helv. 24, 1229 (1941).

²⁾ Aus Tabelle I, Versuch a ber.

³⁾ 1. tiefer siedende Anteile; 2. höher siedende Anteile.

3. Wiederholte Umsetzung von Caryophyllen mit Maleinsäure-anhydrid.

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

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

Das aus dem Reaktionsgemisch regenerierte Caryophyllen (98 g) wurde erneut mit 60 g Maleinsäure-anhydrid in 250 cm³ absolutem Benzol 48 Stunden auf dem Wasserbad gekocht.

Das aus dieser Umsetzung regenerierte Caryophyllen (44 g) wurde mit 24 g Maleinsäure-anhydrid in 100 cm³ absolutem Benzol 48 Stunden auf dem Wasserbad gekocht.

Die Aufarbeitung geschah jeweils wie oben angegeben. Das aus der dritten Umsetzung regenerierte Caryophyllen (21 g) wurde mit Wasserdampf destilliert und dann nach Destillation im Vakuum (15 mm) zur Bestimmung der physikalischen Konstanten benützt.

Fr. 1 (3,8 g) Sdp. 120—122° α_D (1 dm) = -5,66°; $n_D^{20} = 1,4972$; $d_4^{20} = 0,8984$

Fr. 2 (17,1 g) Sdp. 122—125° α_D (1 dm) = -2,07°; $n_D^{20} = 1,4984$; $d_4^{20} = 0,8985$

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

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

Errata.

Helv. 26, 1387 (1943), mémoire No. 138 par Ch. G. Boissonnas, équation 9, lire $kN\Sigma$ au lieu de $k\Sigma$.

Helv. 26, 1390 (1943), même mémoire, équation 17, lire $\frac{3}{2} R \ln M$ au lieu de $\frac{5}{2} R \ln M$.

Helv. 27, 385 (1944), Abhandlung No. 43 der Herren H. v. Euler, B. Högberg, P. Karrer, H. Salomon und H. Ruckstuhl: die Tabelle 2 ist beim Umbrechen in Unordnung gekommen, sie muss richtig lauten.

Tabelle 2.

Versuche mit *Proteus vulgaris*.

Nicotinsäure- amid Molare Konz.	Tetrahydro- nicotinsäure Molare Konz.	Zuwachs nach	
		24 Std.	48 Std.
5×10^{-6}	—	57	97
$2,5 \times 10^{-6}$	—	54	96
$1,25 \times 10^{-6}$	—	38	78
—	5×10^{-6}	52	97
—	$2,5 \times 10^{-6}$	50	92
—	$1,25 \times 10^{-6}$	29	51

