

## 42. Sterine als ionoide Systeme I.

### Über eine Vitamine D-Bestimmungsmethode auf Carbeniumsalzbasis

von Herm. Schaltegger.

(20. XII. 45.)

Bei der Nachprüfung der wenigen bekannten chemischen Vitamin D-Bestimmungsmethoden zeigte es sich, dass es nicht möglich war, mit der biologischen Methode übereinstimmende Resultate zu erhalten. Es schien daher in vieler Beziehung wünschenswert, zu untersuchen, ob eine Reaktion zu finden ist, welche der biologischen Methode gleichwertig ist. Bis zu welchem Grade dies gelungen ist, sollen die nachstehend beschriebenen Farbreaktionen zeigen (vgl. vorläuf. Mitt.<sup>1)</sup>).

Von den früher beschriebenen Nachweis- und Bestimmungsmethoden der Sterine und Vitamine D<sup>2-7)</sup> hat nur diejenige von *Brockmann* und *Chen*<sup>8)</sup> als quantitative Vitamin D-Bestimmungsmethode Bedeutung erlangt. In der Folge ist diese Methode von verschiedenen Seiten<sup>9-12)</sup> entsprechend den jeweiligen Verwendungszwecken modifiziert worden, doch blieb nach wie vor der Rattentest die verlässlichste Methode<sup>11)</sup>.

Ausser den üblichen Bedingungen, wie Spezifität, Empfindlichkeit usw. müsste eine leistungsfähige Methode imstande sein, biologisch unwirksames, hauptsächlich durch Luftsauerstoff verändertes Vitamin D, von aktivem Vitamin D chemisch zu unterscheiden.

Ausgangspunkt für die vorliegende Vitamin D-Bestimmungsmethode waren die Arbeiten von *G. Woker* und *I. Antener*<sup>4)</sup> und *I. Scherrer*<sup>5)</sup>, sowie von *L. Ekkert*<sup>13)</sup>. Diese Autoren fanden, dass

<sup>1)</sup> *H. Schaltegger*, *Exper.* **2**, 27 (1946).

<sup>2)</sup> *G. E. Schwab*, Überblick über die Chemie der Sterine und ihrer Verbreitung in der Natur. Zürich 1941.

<sup>3)</sup> *W. Halden* und *H. Tzoni*, *Naturwiss.* **24**, 296 (1936).

<sup>4)</sup> *G. Woker* und *I. Antener*, *Helv.* **22**, 47, 511, 1309 (1939).

<sup>5)</sup> *I. Scherrer*, *Helv.* **22**, 1329 (1939).

<sup>6)</sup> *H. Kägi* und *K. Miescher*, *Helv.* **22**, 683 (1939).

<sup>7)</sup> *H. Brückner*, *Bioch. Z.* **279**, 346 (1934).

<sup>8)</sup> *H. Brockmann* und *Y. C. Chen*, *Z. physiol. Ch.* **241**, 129 (1936).

<sup>9)</sup> *N. A. Milas* und *R. Heggie*, *Ind. Eng. Chem. Anal.* **13**, 227 (1941).

<sup>10)</sup> *L. K. Wolff*, *Z. Vitaminf.* **7**, 277 (1938).

<sup>11)</sup> *Ritsert*, *Merck's Jahresber.* **1938**, 27.

<sup>12)</sup> *E. H. Reerink* und *I. van Niekert*, *Vitaminf.* **7**, 269 (1938).

<sup>13)</sup> *L. Ekkert*, *Pharm. Zentralh.* **69**, 276 (1928).

alkoholische, mit Furfurol oder Benzaldehyd versetzte Sterinlösungen, welche mit konz. Schwefelsäure unterschichtet wurden, charakteristische Farbringe aufwiesen. Es lag nun der Gedanke nahe, diese Reaktionen in homogener Lösung auszubilden, um dadurch konstante Verhältnisse und reproduzierbare Färbungen zu erhalten.

Beim eingehenden Studium der Reaktionen zwischen Ergosterinderivaten und konz. Schwefelsäure mit und ohne Aldehyde wurde festgestellt, dass diese Reaktionen auf Carbeniumsalzbildung beruhen, wie sie *Dilthey* und *Wizinger*<sup>1)</sup>, sowie *Wizinger* und Mitarbeiter<sup>2)3)</sup> in einem anderen Zusammenhange beschrieben haben. Die Übertragung der Anschauungen von *Wizinger* auf das Steringebiet führte nun zu ungeahnten experimentellen Möglichkeiten, über die später berichtet werden soll. Die Schwefelsäure bei den obgenannten Reaktionen sowie auch bei den meisten Sterinreaktionen betrifft also nur die Bildung von Salzen; sie wirkt höchstens in untergeordnetem Masse dehydrierend oder dehydratisierend. Die Schwefelsäure liefert lediglich das Anion und muss daher durch andere Säuren ersetzbar sein. Dies ist auch tatsächlich der Fall, wenn auch nur unter ganz bestimmten Bedingungen. Das Vitamin D oder auch andere ungesättigte Sterine sind im polarisierten Zustande sehr schwache Basen; sie bilden daher nur mit starken Säuren, z. B. Perchlorsäure, Salze. Mit Wasser erfolgt sofort Spaltung, denn dieses, als stärkere Base<sup>4)</sup> verdrängt das organische Kation aus dem ionoiden Molekelverbände. Es sind daher alle ionisierenden Lösungsmittel, wie Alkohole, Ester, Äther usw. von vorneherein auszuschliessen. Für die Ausführung der Reaktion hat sich deshalb Benzol und Eisessig als Lösungsmittel und Perchlorsäure als anion-lieferndes Agens bisher am besten bewährt. Versetzt man beispielsweise eine benzolische Lösung von Vitamin D<sub>2</sub> und Vanillin in der Wärme mit einer Perchlorsäure-Eisessigmischung, so erhält man die genau gleiche blaue Färbung, wie sie Vanillin-Schwefelsäure mit D<sub>2</sub> in Alkohol gibt. Im ersten Fall liegt ein Carbeniumperchlorat, im zweiten Fall ein Carbeniumsulfat vor. Die Lage der Schwerpunkte der beiden Absorptionsbanden differiert um etwa 10 m $\mu$ , und zwar liegt die Bande des Perchlorates bei 590 m $\mu$  und die des Sulfates bei etwa 600 m $\mu$ . Auf Zusatz von Methanol verschwindet die blaue Farbe und man erhält eine schwach gelbe Lösung. Es gelingt nicht, das Vitamin D mit Vanillin in Abwesenheit einer starken Säure auf irgend eine Weise zur Reaktion zu bringen. Für diese Reaktion ist also die Gegenwart einer Säure unerlässlich, wie *Wizinger* in einem anderen Zusammenhange gezeigt hat<sup>3)</sup>.

1) *W. Dilthey* und *R. Wizinger*, *J. pr.* [2] 118, 321 (1928).

2) *R. Wizinger*, *J. pr.* [2] 154, 1 (1939).

3) *R. Wizinger*, *J. pr.* [2] 157, 129 (1941).

4) *G. Schwarzenbach*, Vortrag an der Wintervers. d. Schweiz. Chem. Ges. vom 25. 2. 45.

Verwendet man statt Vanillin als Kondensationskomponente andere Aldehyde und statt Vitamin D andere Sterine mit ionoiden C-Atomen<sup>1)</sup>, so erhält man die verschiedensten Farbeffekte (Tab. 1 und 2). Besonders die Reaktionen von Vitamin D mit aromatischen Aldehyden zeigen scharf ausgeprägte Absorptionsbanden (Fig. 1). Führt man hingegen die Reaktion nur mit Perchlorsäure ohne Kondensation mit Aldehyden durch, so erhält man für die Vitamine D<sub>2</sub> und D<sub>3</sub> nur stumpfe schwachgrüne Farbtöne, in grösseren Konzentrationen stumpfblau. Es hat sich gezeigt, dass die grüne Reaktionslösung aus einer blauen, dem Vitamin D-Carbeniumperchlorat, und einer gelben, der anionfreien Verbindung besteht. Durch Zusatz eines Überschusses von HClO<sub>4</sub> kann man das Gleichgewicht zugunsten des Carbeniumperchlorates verschieben; die Farbe der Lösung geht von Grün nach Blau über. Vergleicht man die Intensität des Vitamin-D-Vanillin-Carbeniumperchlorates mit derjenigen des Vitamin D-Carbeniumperchlorates, so fällt die intensive Farbe des ersteren auf, die ihre Ursache in der auxochromen Wirkung des Vanillinrestes hat.

Tabelle 1.

Aldehyde	Ergosterin (2 mg)	Vit. D <sub>2</sub> (0,2 mg)
Phenylacetaldehyd . . . . .	orange 498	gelb(grünl.)
Zimmtaldehyd . . . . .	rot(or.) 470 530	blau 593, Hauptabs. im UR/R
Benzaldehyd . . . . .	gelb 450 (End)	rot 530
p-Tolyl-aldehyd . . . . .	gelb(braun) 480	rot(v) 545
p-Cuminaldehyd . . . . .	gelb(braun) 480	rot 545
Salicylaldehyd . . . . .	rot(or.) 485	violett(bl) 585
o-Methoxy-benzaldehyd . . . . .	rot(braun) 505	blau(v) 565
p-Oxybenzaldehyd . . . . .	rot(braun) 480 510	violett(blau) 560
Anisaldehyd . . . . .	rot(braun) 476 505	violett(blau) 565
Vanillin . . . . .	rot 494 535	blau 590
Isovanillin . . . . .	rot(v) 476 510	blau g
Äthylvanillin . . . . .	rot (2 Maxima in grün u. bl.)	blau 585
o-Nitrobenzaldehyd . . . . .	orange(gelb) 500	rot(or) 550
m-Nitrobenzaldehyd . . . . .	gelb (schwach)	violett (schwach)
p-Nitrobenzaldehyd . . . . .	gelb (schwach)	violett (schwach)
p-Dimethylamino-benzaldehyd	brauner unlösl. Farbkörper	violetter unlösl. Farbkörper
Piperonal . . . . .	rot 520	blau g, nur schwache Bande 590
Veratrumaldehyd . . . . .	rot 500	blau, sehr schwache Bande 590
Benzoyl-vanillin . . . . .	braun(r) 500	rot 548
p-Nitro-benzoyl-vanillin . . . . .	gelb(braun)	hellrot 545
Furfurol . . . . .	violett(braun) schw. Bande 505	violett(r) 552

<sup>1)</sup> H. Schaltegger, Exper. 2, 27 (1946).



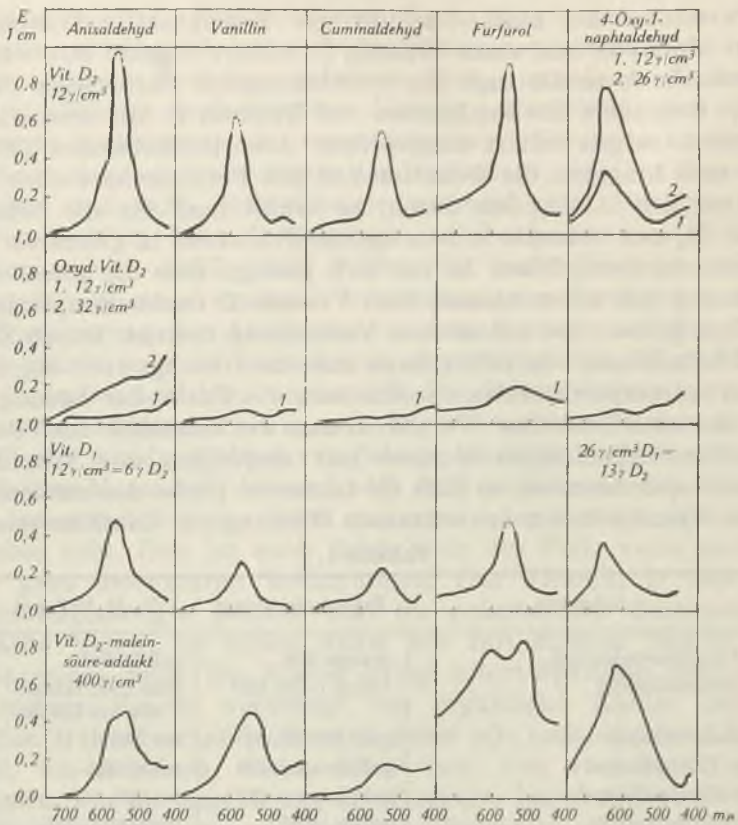


Fig. 1.

Absorptionskurven einiger Sterin-carbeniumperchlorate nach Kondensation mit den Aldehyden CHO 1 bis 5.

Kondensiert man Cholesterin, Ergosterin und Vitamin D<sub>2</sub> der Reihe nach mit folgenden Aldehyden, welche in steigender Anzahl Auxochrome enthalten: Benzaldehyd, Anisaldehyd, Vanillin, 1,4-Oxynaphtaldehyd und Dimethylamino-benzaldehyd, so erhält man nicht nur stabile Carbeniumsalze, die auch gegen Alkohol beständig sind und worin das Perchlorat-Ion durch Anionen schwächerer Säuren ersetzt werden kann, sondern es nimmt auch der bathochrome Effekt zu<sup>1)</sup>. Geht man z. B. vom 1,4-Oxybenzaldehyd zum 1,4-Oxynaphtaldehyd über, so erfolgt im Falle Vitamin D eine Rotverschiebung der Absorptionsbande um rund 100 m $\mu$ . Beim Vitamin D<sub>2</sub> und Dimethylamino-benzaldehyd beobachtet man eine rotviolette Färbung, die auf Zusatz von Alkohol nach Blau umschlägt mit Banden im äussersten Rot. Bei der rotviolettten Farbe handelt es sich wahrscheinlich um Farben zweiter Ordnung<sup>2)</sup>. Bei den Kon-

<sup>1)</sup> H. Schaltegger, Exper. 2, 27 (1946).

<sup>2)</sup> R. Wizinger, Organische Farbstoffe, F. Dümlers Verl., Bonn 1933.

densationsprodukten mit schwächer positivierten Aldehyden führt Alkoholzusatz mehr oder weniger rasch zur Entfärbung. Zu bemerken ist noch, dass Dimethylamino-benzaldehyd sich bedeutend schwerer kondensiert als andere Aldehyde; dafür sind die Kondensationsprodukte des ersteren gegen Hydrolyse bedeutend beständiger als die Kondensationsprodukte anderer Aldehyde. Es findet sich hier bestätigt, was *Wizinger* bei seinen positivierten Äthylenen fand, dass die Zunahme der Hydrolysenbeständigkeit parallel geht mit der Abnahme der Kondensationsfähigkeit der Aldehydkomponente. Dies ist wahrscheinlich auch der Grund, warum mit aromatischen Ketonen bis jetzt noch keine Kondensationsprodukte erhalten werden konnten.

Tabelle 2.

Aldehyde → ↳ Sterine	Anisaldehyd	Vanillin	Cumin- aldehyd	Furfurol	4-Oxy-1- naphtaldehyd.
Cholesterin ca. 20 mg	rosa-viol. 510	rosa-viol. 540	orange g 490	violett g 500 630	farblos
Choleste- non-(3)	Alle Reaktionen sind negativ. Die Lösungen sind farblos. Negativier. Einfluss der CO-Gruppe.				
Dihydro- vit. D <sub>2</sub> I	rot(v) 510	lila 530	rosa g	violett gg 500 640	blau g 590
D <sub>2</sub> -Malein- säureaddukt	rot g 515	violett g 530	orange	violetttrot 520	grün
Ergosterin	braunrot 480 510	rot 500 550	gelb 450 500	violett g 480 500	blau 600
Lumisterin	rot(v) 490 520	rot(v) 490 550	gelb 490	violett g 490 530	blau 600
Ergosterin B <sub>3</sub>	orange(r) 480 515	rotviolett 500 550	gelb 500	rotviolett g 490	blaugrün 600
Suprasterine	rotbraun 480 550	braungrün 460 550 590	orange 460 550	violett g 550 620	grün 470 620
Pyrovit. D <sub>2</sub>	rosa	rosa	farblos	rosa(v) 530	farblos
Isopyro- vit. D <sub>2</sub>	rot(v)	rot(v)	gelb	blau	gelbgrün
Vit. D <sub>2</sub>	blauviol. L 565	blau L 590	rot L 550	violetttrot L 550	grün L 650
Vit. D <sub>3</sub>	Die Farben sind die gleichen wie bei Vitamin D <sub>2</sub>				
Oxydiertes Vit. D <sub>2</sub>	braun(r) gg	braun(v) gg	or.braun gg	grau(v)	blau(v) g
Ergosterin- maleinsäure- addukt	Alle Reaktionen negativ, die Lösungen sind farblos bis gelblich. Es fehlt das Carbenium-C-Atom.				

Die Reaktionen wurden je nach der Farbstärke mit 1—5 mg Substanz ausgeführt, die Vitamin D-Reaktionen nur mit 0,1 mg Substanz. Die Zahlen geben die Lagen der Banden an. Abkürzungen (gelten auch für die anderen Tabellen): (v) = violettstichig, (r) = rotstichig, (g) = grauhaltig, (gg) = stark grauhaltig, (L) = leuchtende Farbe.

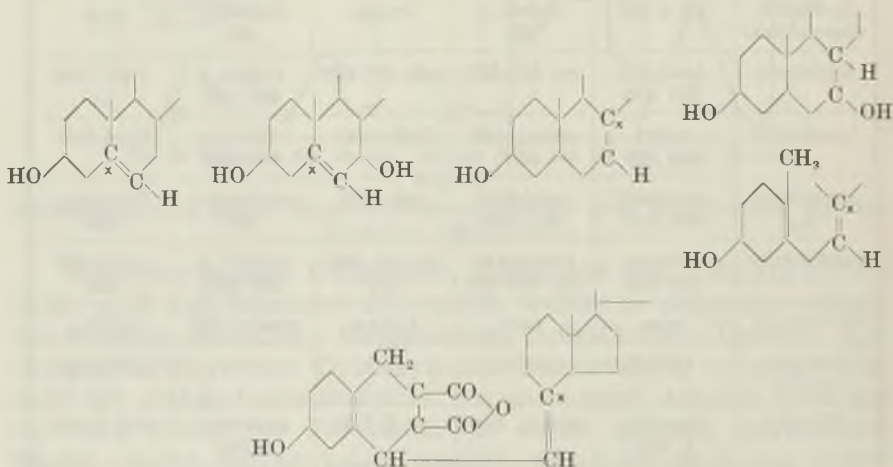
Mit der Aufklärung der Funktionen der Säure und des Aldehyds bei diesen Sterinreaktionen hat man es nun in der Hand, die bestmöglichen Bedingungen für eine quantitative Bestimmungsmethode für Vitamin D abzuleiten. Darüber hinaus bietet sich eine Fülle von Möglichkeiten, geeignete Farbreaktionen der einzelnen Sterin-, Steroid- und Gallensäuregruppen aufzufinden.

#### Abgrenzung und Spezifität der neuen Farbreaktionen.

Die Resultate aus zahlreichen Versuchen, von denen die wichtigsten in Tabelle 2 figurieren, zeigen bestimmte Gesetzmässigkeiten.

Es wurde früher bereits angedeutet<sup>1)</sup>, dass sich die Sterine, je nach der Zahl der ionoiden C-Atome in drei Typen einteilen lassen.

Typus I: Alle Sterine, welche ausser der einen positivierten Äthylengruppierung keine weiteren Doppelbindungen oder aber nur solche enthalten, welche nicht in Konjugation zur koordinativen Lücke stehen, sind nur in sehr geringem Masse zur Carbeniumsalzbildung und zur Kondensation mit aromatischen Aldehyden befähigt. Folgende Fälle wurden untersucht (der Carbenium-Kohlenstoff ist durch ein kleines Kreuz gekennzeichnet). Über die Farbe der Reaktionen und die Lage der Banden orientieren die Tabellen 2 und 5.



Typus II: Dieser Typus umfasst alle Sterine mit konjugierten Doppelbindungen mit zwei ionoiden C-Atomen, wie sie im Ergosterin und 7-Dehydro-cholesterin vorliegen. Der Unterschied in der Neigung, Kondensationsprodukte zu bilden, ist bei Typus I und II sehr erheblich. Der Elektronenmangel an den Atomen  $\beta$  und  $\beta'$  bedingt eine starke Lockerung der Protonen, so dass leicht Kondensation mit

<sup>1)</sup> H. Schaltegger, Exper. 2, 27 (1946).



Aldehyden eintreten kann. Wie gross der quantitative Unterschied zwischen Typus I und II in der Bildung von Kondensationsprodukten ist, zeigt Tab. 3. Die Reaktionen wurden wie im Versuchsteil beschrieben ausgeführt und photometriert. (Für Ergosterin wurde 100 gesetzt.)

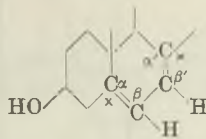
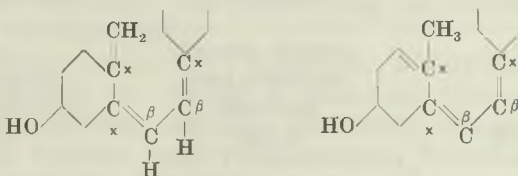


Tabelle 3.

Typus	Aldehyde →	Oxynapht- aldehyd	Cumin- aldehyd	Anis- aldehyd	Furfurol
	↳ Sterinderivate				
II	Ergosterin . .	100	100	100	100
	Lumisterin . .	90	50	100	85
I	D <sub>2</sub> -Maleinsäure- addukt . . .	36	8	16	19
	Cholesterin . .	4	3	4	23

Die vertikalen Reihen beziehen sich immer auf ein und denselben Aldehyd. Wenn also der Umsatz für die Sterine vom Typus II 100% beträgt, so ist unter den gleichen Versuchsbedingungen der Umsatz für die Sterine vom Typus I nur 3—30%. Die Schwankungen der Ausbeuten sind auf die Konstitution und Eigenschaften der Sterine und Aldehyde zurückzuführen.

Typus III: Dieser umfasst alle Vitamine D und die Tachysterine. Diesen Verbindungen liegt ein System von drei konjugierten Doppelbindungen in offener Kette zu Grunde. Die Kondensationsgeschwindigkeit der D<sub>2</sub>- bzw. D<sub>3</sub>-Carbeniumsalze mit aromatischen Aldehyden beträgt etwa das 10-fache derjenigen des Ergosterin-Carbeniumsalzes. Dies ist auch verständlich, denn es wirken drei negativierende Zentren (die Carbeniumatome 5, 8 und 10) auf die β-Atome 6 und 7 ein. Fig. 2 zeigt die Intensitätsunterschiede der drei Sterintypen, hervorgerufen durch die unterschiedliche Kondensationsgeschwindigkeit mit 5 Aldehyden in einer Sterinkonzentration von 4 × 10<sup>-5</sup> Mol pro Liter = 16 γ Sterin pro cm<sup>3</sup> Reaktionslösung.



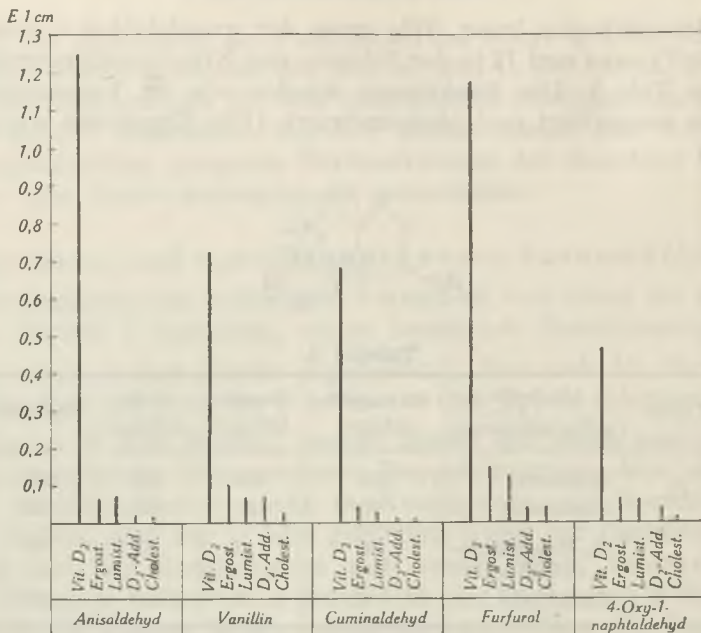


Fig. 2.

Intensitätsunterschiede der Sterinreaktionen.

Die Intensität wurde bei allen Sterinen in der Konzentration von  $16 \mu/\text{cm}^3$  und bei dem Filter gemessen, welches bei Vitamin D<sub>2</sub> das Maximum anzeigt.

Man erkennt daraus, dass die Reaktionen der Vitamine D gegenüber den Reaktionen der Sterine um ein Vielfaches empfindlicher sind. Im weiteren erwies es sich, dass die Reaktionen der D-Vitamine mit den untersuchten Aldehyden in der Steringruppe in bezug auf die auftretende Farbe absolut spezifisch sind. Besonderes Gewicht wurde auf die Frage gelegt, ob biologisch unwirksames D<sub>2</sub> sich auch im chemischen Test anders als das Vitamin D<sub>2</sub> verhalten würde. Für die Zerstörung der antirachitischen Wirksamkeit kommt in erster Linie der Sauerstoff in Frage.

Man liess eine benzolische Lösung von kristallisiertem Vitamin D<sub>2</sub> (500 mg in 20 cm<sup>3</sup> Benzol) 50 Tage im offenen Gefäss an der Luft stehen. Nach dieser Zeit zeigte die Lösung keine D-Reaktionen mehr, Tab. 4, Fig. 3.

Tabelle 4.

Aldehyd	Vitamin D <sub>2</sub>	Oxydiertes Vit. D <sub>2</sub>
ohne Aldehyd . . . . .	schwach grüngelb	braun
Anisaldehyd . . . . .	blauviolett (rein)	stumpfes Braun
Vanillin . . . . .	blau (rein)	stumpfes Braun
Antimontrichlorid . . . . .	orange	orange
(n. Brockmann)		



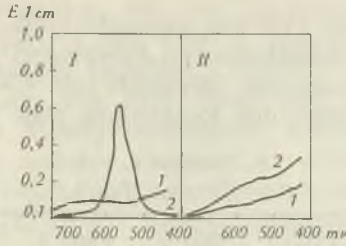


Fig. 3.

I. Vitamin D<sub>2</sub> II. Oxydiertes Vitamin D<sub>2</sub>

1. 32 γ ohne Aldehyd      1. 32 γ ohne Aldehyd  
 2. 8 γ mit Anisaldehyd    2. 32 γ mit Anisaldehyd

Aus den Absorptionskurven geht hervor, dass offenbar keine Kondensation mit den Aldehyden stattgefunden hat.

Reaktionen einiger Gallensäuren. Wegen der geringen Löslichkeit der Gallensäuren in Benzol wurde die Reaktion in Eisessig ausgeführt. Um das Gleichgewicht stark zugunsten des Carbeniumsalzes zu verschieben, wurde ein grosser Überschuss an Perchlorsäure zugefügt.

20 mg Substanz in 2 cm<sup>3</sup> Eisessig, dazu in der Wärme 10 Tropfen Perchlorsäure-reagens und 10 mg Vanillin. Nach 2 Minuten Kochen und 10 Minuten Stehenlassen notierte man die Farbe. Auf Methanolzusatz erfolgt Blaufärbung (Tab. 5).

Tabelle 5.

Gallensäuren	ohne Vanillin	mit Vanillin	Methanolzusatz	Tetranitromethan
Cholsäure (3,7,12-Trioxycholansäure)	orange	tief rot mit blauen Ablauf-farben	tief blau 590 mμ kochbeständig	farblos
Desoxycholsäure (3,12-Dioxycholansäure)	farblos bis gelblich	keine Reaktion (gelb)	farblos	farblos
Apocholsäure (3,12-Dioxycholen-7-säure)	orange	tief rot mit blauen Ablauf-farben	tief blau 590 mμ kochbeständig	braungelb

Bei der Cholsäure hat offenbar Wasserabspaltung stattgefunden unter Bildung eines ionoiden C-Atoms in Stellung 8. Daher die gleiche Reaktion wie die Apocholsäure.

Die geschilderten Reaktionen lassen sich zur Identifizierung der drei Säuren heranziehen, wenn man zur Unterscheidung der Apocholsäure von der Cholsäure die Gelbfärbung der ersteren mit Tetranitromethan berücksichtigt.

Reaktionen anderer Vitamine. β-Carotin: 0,7 mg in Benzol (Ausführung wie bei der D-Reaktion) ohne Aldehyd, stark grauhaltige Blaufärbung mit sehr schwachen Banden bei 590 und 630 mμ. Mit Vanillin und Perchlorsäure: tiefblaue graustichige Lösung, schwache Bande bei 550 mμ.

Vitamin A: Zur Prüfung gelangte eine Vitamin A-Fraktion, welche nach der Verteilmethode von *Brockmann*<sup>1)</sup> aus einem Vitamin-A-Konzentrat amerikanischer Herkunft mit 850 000 IEA/g erhalten wurde. Über den Ausfall der Reaktionen gibt Tabelle 6 Auskunft.

Tabelle 6.  
Betr. CHO vgl. Tab. 7.

Vitamin	ohne CHO	CHO 1	CHO 2	CHO 3	CHO 4	CHO 5
A-Konzentrat 1,5 mg = 1275 IEA	blaugrau keine Banden	violett g 565 m $\mu$	blau g 590 m $\mu$	rotviolett gg keine Bande	blau gg keine Bande	blau (grün- stichig) 630 m $\mu$
D <sub>2</sub> 100 $\gamma$ = 4000 ED	farblos	violett 570 m $\mu$	blau 590 m $\mu$	rot 545 m $\mu$	violett 550 m $\mu$	grün 650 m $\mu$

Alle Vit. D-Reaktionen zeigen fast reine Spektralfarben; sie sind alle stark leuchtend im Gegensatz zu den Vit. A-Reaktionen, welche alle stark grauhaltig sind (optische Wirkung der vielen  $\pi$ -Elektronen).

Die Vitamine B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, C, E (*d*- $\alpha$ -Tocopherol, *Roche*), K (*Synkavit*, *Roche*) und Linol-Linolensäure zeigen keine nennenswerten Reaktionen.

Zusammenfassend wird also festgestellt, dass ausser dem Vitamin A und den Carotinen keines der zahlreichen Sterinderivate und Vitamine die gleichen Farbreaktionen wie die D-Vitamine aufweisen oder deren Intensität erreichen.

#### Die Vitamin D-Bestimmung.

Für die qualitative und quantitative Ermittlung der D-Vitamine wurden aus 23 untersuchten Aldehyden (Tab. 1) die in der Tabelle 7 angeführten fünf Aldehyde ausgewählt.

Tabelle 7.

Abgek.*) Bezeichnung	Name des Aldehyds	Rk.-Farbe mit D <sub>2</sub> bzw. D <sub>3</sub>	$\lambda_{\max.}$ **) ca. m $\mu$	Vit. D $\gamma$ /cm <sup>3</sup>
CHO 1	Anisaldehyd (4-Methoxy- benzaldehyd) . . . . .	blauviolett	570	40
CHO 2	Vanillin (3-Methoxy-4- oxy-benzaldehyd) . . . . .	blau	590	40
CHO 3	Cuminaldehyd (4-Isopro- pyl-benzaldehyd) . . . . .	rot	545	40
CHO 4	Furfurol ( $\alpha$ -Furanaldehyd)	rotviolett	552	40
CHO 5	4-Oxy-1-naphtaldehyd	grün	650	40

\*) Wird im folgenden beibehalten.

\*\*) Ermittelt mit dem Kleinspektrographen von *Zeiss*.

<sup>1)</sup> *H. Brockmann*, Z. physiol. Ch. 241, 104 (1936).

Als Identitätsreaktion auf die Vitamine D eignen sich die Aldehyde CHO 1, CHO 2 und CHO 5, einerseits wegen der augenfälligen Farbunterschiede zwischen Vitamin D (blau bzw. grün) und den anderen Sterinen (rot bzw. blau) und andererseits wegen den scharf ausgeprägten Absorptionsbanden, welche noch in einem sehr grossen Überschuss anderer Sterine gut erkennbar sind. Bei Anwesenheit der 1000-fachen Menge Cholesterin ist die Bande von 0,1 mg Vitamin D<sub>2</sub> in 5 cm<sup>3</sup> Reaktionslösung noch gut erkennbar.

Fig. 4 stellt die mit den fünf Aldehyden erhaltenen Eichkurven der Vitamin D<sub>2</sub>-Reaktionen dar.

Diese Eichkurven wurden statistisch aus einer grossen Zahl von Messungen, welche mit kristallisiertem Vitamin D<sub>2</sub> ausgeführt wurden, ermittelt. Die Streuungen betragen bis zu 20%. Der Grund hierfür liegt in der Natur der Reaktion selbst, z. T. bei der Ausführung der Bestimmung. Diese wurde möglichst einfach gestaltet. Statt Parallelbestimmungen mit ein und demselben Aldehyd auszuführen, bestimmt man den D-Gehalt mit allen 5 Aldehyden. Dadurch wird die Methode absolut zuverlässig. Der mittlere Fehler der Einzelmessung beträgt  $\pm 8\%$ .

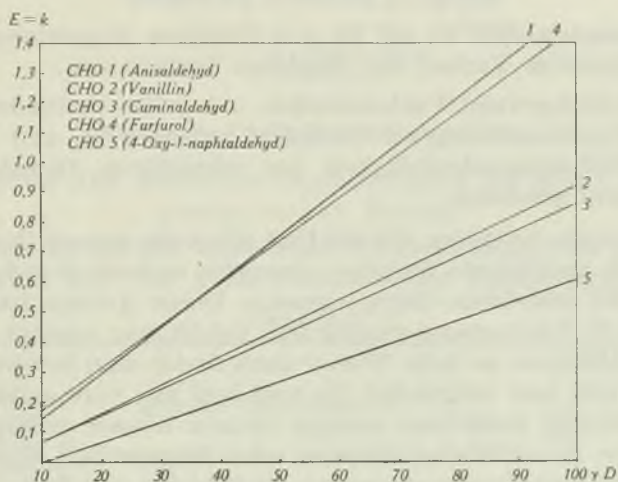


Fig. 4.

Vitamin D — Eichkurven mit CHO 1 bis CHO 5.

Statt der hier dargestellten Eichkurven kann man auch die Formeln der Tabelle 11 zur Ausrechnung benützen.

Bei der Ausführung der Reaktion ist darauf zu achten, dass man nicht zu lange mit dem Photometrieren wartet, weil sich die Farblösungen ändern. Es bilden sich allmählich neue Farbstoffe aus, welche durchwegs langwelligere Absorption zeigen. Am Beispiel des Furfurols und des Anisaldehyds soll die Reaktion gezeigt werden. Fig. 5 gibt die Absorptionskurven einer Reaktionslösung von Vitamin D<sub>2</sub> und Furfurol wieder, gemessen sofort nach Ausführung der Reaktion, dann nach einer Stunde und nach 4 Stunden. Man erkennt gut den Abbau des ersten Maximums bei 550 m $\mu$  und die Ausbildung des neuen bei 655 m $\mu$ . Beim Anisaldehyd-D<sub>2</sub>-Carbeniumperchlorat finden sich ganz ähnliche Verhältnisse (Fig. 6).



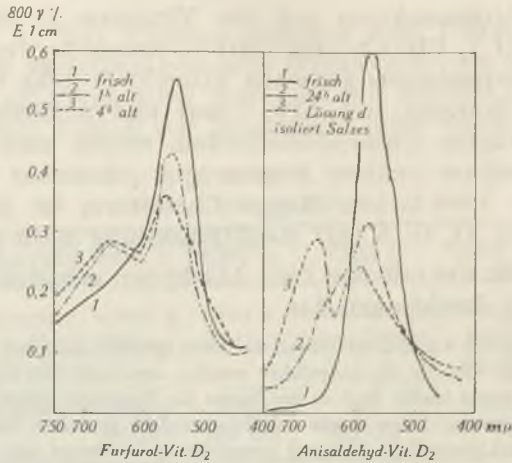


Fig. 5.

Fig. 6.

Bildung des sekundären Farbstoffes.

Zusammenfassend sei auf die drei Faktoren hingewiesen, welche den quantitativen Verlauf der Reaktion beeinflussen:

1. Gleichgewicht Carbeniumsalz  $\rightleftharpoons$  gelbe Verbindung.
2. Kondensationsgeschwindigkeit zwischen  $D_2$  und Aldehyd.
3. Bildungsgeschwindigkeit des sekundären Farbstoffes aus dem primären.

Demgemäss verhalten sich die fünf Aldehyde je nach ihren Eigenschaften als positivierete Systeme einerseits und als Kondensationskomponenten andererseits entgegengesetzt. Dieser Antagonismus wirkt sich bei der D-Bestimmung günstig aus. Erhält man nämlich für einen oder zwei Aldehyde zu hohe Werte, dann findet man für die anderen zu tiefe Werte und umgekehrt, je nachdem das verwendete Benzol oder der Eisessig mehr oder weniger Spuren Wasser enthalten, oder ob man zur Kondensation kürzere oder längere Zeit kocht. Auch das Alter des Perchlorsäurereagenses spielt hierbei eine Rolle und dann natürlich auch die Zeit vom Ansetzen der Reaktion bis zum Photometrieren, wegen der Bildung des sekundären Farbstoffes. Alle diese Faktoren werden durch die fünf Aldehyde zum großen Teil kompensiert.

Da die Reaktion im offenen Reagensglas ausgeführt wird, in welchem man auch zum Kochen erhitzt, wurde der Fehler ermittelt, der durch mehr oder weniger starkes Verdampfen des Benzols entsteht. Der mittlere Fehler der Einzelmessung (durch Auswägen bestimmt) beträgt bei Ausführung der Bestimmung mit den 5 Aldehyden  $\pm 0,6\%$ .

Zur Ausschaltung des in Bestrahlungsprodukten des Ergosterins eventuell vorhandenen Tachysterins wurde die Fähigkeit desselben,

Diensynthesen mit Maleinsäure-anhydrid einzugehen, benutzt. Vitamin D<sub>2</sub> und Tachysterin zeigen eine verschiedene Geschwindigkeit der Adduktbildung<sup>1)</sup>. Vitamin D<sub>2</sub> reagiert gegenüber Tachysterin viel langsamer mit Maleinsäure-anhydrid. Es wurde nun gefunden, dass das Vitamin D<sub>2</sub> erst nach einstündigem Kochen der benzolischen Lösung mit Maleinsäure-anhydrid reagiert (Fig. 7).

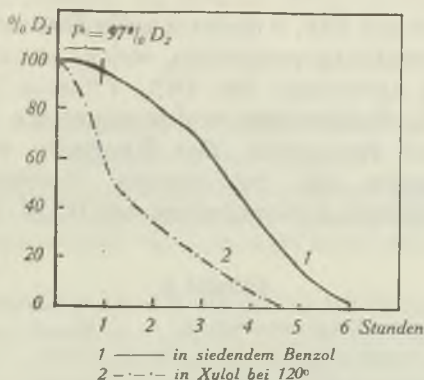


Fig. 7.

Bildung des Vit. D<sub>2</sub>-Maleinsäure-adduktes.

Diskussion der Bestimmungsmethode an Hand einiger analytischer Daten.

Als Beispiel für die analytische Verwendbarkeit der fünf Aldehyde seien in der Tab. 8 die Resultate der Bestimmungen reiner

Tabelle 8.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Vit. D	Eingesetzte Menge in gamma	gefunden: Einzelwerte für					Mittelwert	m.F. abs. ±	m.F. % ±	F. bez. Kol. 2 ± %
		CHO 1	CHO 2	CHO 3	CHO 4	CHO 5				
D <sub>1</sub> *)	100	49,4	48,9	49,2	52,0	51,4	50,2	1,3	2,6	0,4
D <sub>2</sub>	50	51,9	54,4	51,1	48,2	50,2	51,1	2,3	4,5	2,2
D <sub>2</sub>	70	69,9	72,1	71,1	73,0	65,2	70,6	3,1	4,4	0,9
D <sub>2</sub>	50	49,0	49,5	49,7	50,0	50,5	49,7	0,6	1,1	0,6
D <sub>2</sub>	80	80,8	79,0	76,0	82,0	78,0	79,1	2,5	3,2	1,2
D <sub>2</sub> -acetat	50	50,0	48,5	52,0	47,0	46,7	48,8	2,2	4,6	2,4
D <sub>2</sub> -	50	52,5	47,3	50,2	50,5	45,3	49,2	2,8	5,6	1,6
D <sub>3</sub> -	30	33,2	28,3	32,0	32,5	33,3	31,7	2,0	6,1	5,7
D <sub>3</sub> -	60	58,9	57,5	60,0	64,0	64,0	60,9	3,0	4,9	1,5

Kolonne 11 gibt den relativen Fehler bezogen auf Kol. 2 (eingesetzt D<sub>2</sub>).

\*) Man findet natürlich nur die Hälfte, nämlich D<sub>2</sub>, die andere Hälfte, das Lumisterin ist optisch und biologisch unwirksam.

<sup>1)</sup> A. Windaus, A. Lüttringhaus und G. Weidlich, A. **492**, 226 (1932).

Vitamin D<sub>1</sub>-, D<sub>2</sub>- und D<sub>3</sub>-Lösungen angeführt. Die erhaltenen Werte beziehen sich immer auf die in 5 cm<sup>3</sup> Reaktionslösung enthaltene Menge Vitamin D. Im Hinblick auf einen möglichst kleinen prozentualen Fehler, sowie in bezug auf die Extinktionsmessung ist es daher am günstigsten, wenn man die Bestimmungen im Konzentrationsbereich zwischen 50 und 80  $\gamma$  Vitamin D pro 5 cm<sup>3</sup> Reaktionslösung ausführt.

Zum Vergleich mit Tab. 8 findet man in Tab. 9 Analysenresultate von Ergosterinbestrahlungsprodukten, welche etwa folgende mittlere Zusammensetzung aufweisen: 50—70 % Vitamin D<sub>2</sub>, 35—25 % Lumisterin, 10—15 % Tachysterin und weniger als 1 % Überbestrahlungsprodukte und Ergosterin. Zur Kontrolle wurden von allen Vitamin D-Lösungen die biologischen Bestimmungen im ernährungsphysiologischen Laboratorium der Dr. A. Wander A.G. ausgeführt.

Tabelle 9.

Präp. Nr.	gefunden gamma Vit. D <sub>2</sub>					Mittelwert	m.F. abs.	m.F. %
	CHO 1	CHO 2	CHO 3	CHO 4	CHO 5			
19*)	67,0	68,7	67,4	74,0	62,5	67,9	±4,1	6,0
19*)	44,7	48,4	41,1	47,1	41,6	44,6	3,1	7,0
20*)	59,7	60,2	60,4	55,0	59,7	59,0	2,3	3,9
20*)	33,9	33,8	31,0	33,3	32,3	32,9	1,2	3,6
22	48,5	47,4	49,1	47,2	49,3	48,3	0,96	2,0
23*)	55,2	52,8	61,6	50,5	53,9	54,8	4,2	7,7
25	80,8	79,0	76,1	80,8	78,7	79,0	1,9	2,4
25	68,5	67,0	70,3	72,5	64,8	68,6	3,0	4,4
26	59,7	60,2	61,5	64,7	63,2	61,9	2,1	3,4
26	46,0	46,5	44,7	45,0	44,6	45,4	0,84	1,9

\*) Ölige Lösungen mit 1000000 IED pro Gramm, direkt im Öl bestimmt. Die übrigen: alkoholische Lösung in Benzol übergeführt.

### Zusammenfassung.

Ausgehend von den Farbringreaktionen von G. Woker und Mitarbeitern wurde erkannt, dass es sich bei dieser Art von Reaktionen um Carbeniumsalzbildung handelt. Auf dieser Erkenntnis beruht die vorliegende Vitamin D-Bestimmungsmethode. Es konnte gezeigt werden, dass man die Sterine analog den einseitig positivierten Äthylenen von Wizinger als verschieden stark positiviert Systeme, je nach der Zahl der koordinativ ungesättigten C-Atome auffassen kann. Die relativ geringe Farbstärke der Sterincarbeniumsalze wird durch Kondensation mit aromatischen Aldehyden um ein Vielfaches erhöht. Je nach der Zahl und Art der positivierenden Auxochrome kann die Aldehydkomponente die verschiedensten optischen Effekte hervorbringen. Für die Vitamin D-Bestimmung wurden auf Grund



der Eigenschaften der Carbemum-Kondensationsreaktionen fünf verschieden stark positivierte Aldehyde ausgewählt. Die Extinktionen der erhaltenen Färbungen werden mit dem *Pulfrich'schen* Stufenphotometer gemessen.

Fräulein Prof. Dr. G. Woker danke ich für die Hinweise betreffend ihrer Farbringreaktionen. Das Studium der zahlreichen Reaktionen wurde sehr erleichtert durch den verwendeten Kleinspektrographen von Zeiss, für dessen Benützung ich der *Wanderstiftung* meinen besten Dank ausspreche.

## Die Ausführung der Vitamin D-Bestimmung.

### Reagentien und Apparate:

**Benzol:** Man kocht dieses 2 Stunden mit wasserfreiem Aluminiumchlorid technisch am Rückflusskühler<sup>1)</sup>. Nach dem Abdestillieren, Waschen mit Wasser und Trocknen mit Natriumsulfat wird rektifiziert. Das so gereinigte Benzol zeigt mit den fünf Aldehyden keine Blindfärbungen.

**Eisessig:** Der käufliche Eisessig wird durch Ausfrieren vom Wasser befreit<sup>2)</sup>.

**Aldehyde:** von diesen stellt man sich 0,1-proz. Lösungen in Benzol her; vom Cuminaldehyd eine 0,15-proz. Lösung. Das Furfurol muss auf jeden Fall vorher destilliert werden. Der 4-Oxy-1-naphtaldehyd wird nach der Herstellung<sup>3)</sup> aus Benzol umkristallisiert. Alle Aldehydlösungen, mit Ausnahme der Furfurollösung sind mindestens 8 Tage bei tiefer Temperatur haltbar. Alte Aldehydlösungen geben abgesehen von graufarbigem Blindwerten in Eisessig schwer lösliche Kondensationsprodukte, die beim Photometrieren nicht erfasst werden.

**Perchlorsäure-Reagens:** Man setzt zu einer Mischung von 2 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid und 2,5 cm<sup>3</sup> Eisessig langsam unter Schütteln 0,5 cm<sup>3</sup> 70-proz. Perchlorsäure (*Kahlbaum*). Die schwach gelbliche Lösung erwärmt man unter Ausschluss von Feuchtigkeit eine halbe Stunde im Ölbad von 95—100°. Das Reagens ist braun gefärbt und raucht anfangs an der Luft. Man füllt es noch warm in eine kleine Pipettenflasche. Das verjüngte Ende des Pipettenrohres ist so bemessen, dass 2 Tropfen des Reagens ca. 39 mg wiegen. Zur Ausführung der Reaktion werden 2 Tropfen verwendet. Es ist gut verschlossen mindestens 8 Tage haltbar.

**Maleinsäure-anhydrid:** Dieses wird vor der Verwendung mit gleichen Teilen Phosphorpentoxyd<sup>3)</sup> im Apparat Fig. 8, S. 300, destilliert.

**Mikrovakuum-destillationsapparat (Fig. 8):** Der von *C. Marburg*<sup>4)</sup> beschriebene Sublimationsapparat wurde etwas modifiziert, so dass er auch zur Destillation verwendet werden kann. Für die Destillation der Aldehyde verwendet man das Kölbchen a mit der Vorlage c; für feste Substanzen das Kölbchen b. Zur Destillation der Aldehyde beschickt man das Kölbchen a mit reinem Quarzsand und tränkt diesen mit 0,5—1 cm<sup>3</sup> der zu destillierenden Flüssigkeit. Man destilliert im Vakuum (12 mm Hg) und bei Wasserbadtemperatur. Nötigenfalls taucht man das Vorlagekölbchen in kaltes Wasser.

**Reagensgläser:** Für eine Konzentrationsbestimmung werden entsprechend den 5 Aldehyden 5 Gläser 16/160 mm Grösse verwendet. Reagensgläser mit eher längerem Hals sind vorzuziehen.

<sup>1)</sup> *E. Clar*, *Aromatische Kohlenwasserstoffe*, Verl. Springer 1941, S. 88.

<sup>2)</sup> *Vanino*, *Handbuch d. präp. Chemie*, Bd. II.

<sup>3)</sup> *N. A. Milas* und *R. Heggie*, *Ind. Eng. Chem. Anal.* **13**, 227 (1941).

<sup>4)</sup> *C. M. Marburg*, *Am. Soc.* **60**, 509 (1938).

Quarzküvette: ca. 6—7 cm<sup>3</sup> Inhalt, Bestrahlungsfläche von ca. 10 cm<sup>2</sup>. Durch einen Schliff lässt sich die Küvette mit einem Vakuumbahn verbinden. Sie dient zum spezifischen Nachweis der Provitamine durch Bestrahlung und Nachweis des gebildeten Vitamins D.

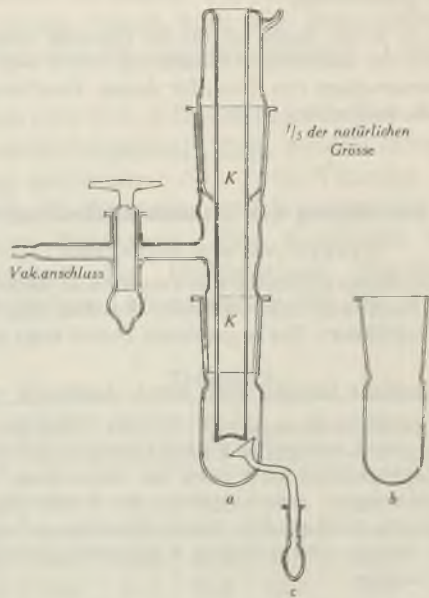


Fig. 8.

Mikro-Vakuum-Destillationsapparatur.

Stufenphotometer von Pulfrich: Die für die Bestimmung zu verwendenden Spektralfilter sind in Tab. 10 zusammengestellt. Zum Photometrieren verwendet man Küvetten mit 1 cm Schichtdicke.

Tabelle 10.

CHO →	1	2	3	4	5
Filter → . . .	S 57	S 57	S 55	S 55	S 66

Der qualitative Nachweis der Provitamine und Vitamine D.

Alle vier Provitamine (Ergosterin, 7-Dehydro-cholesterin, Lumisterin<sub>2</sub>, und Lumisterin<sub>3</sub>), sowie deren Ester zeigen die gleichen Farbreaktionen. Für den Nachweis verwendet man die Aldehyde CHO 1, CHO 2 und CHO 5. Über die auftretende Farbe siehe Tab. 2. Die Ausführung ist die gleiche wie bei der quantitativen D-Bestimmung. Es lassen sich noch 0,1 mg Provitamine neben 10 mg Cholesterin nachweisen. Die Spezifität und Empfindlichkeit kann man bedeutend erhöhen, wenn man die Sterinlösungen in einer flachen Quarzküvette 10—15 Minuten im Vakuum der Bestrahlung einer Hanauer Quarzlampe aussetzt. Nach der Bestrahlung erhält man bei Anwesenheit von 10—20 γ Provitamin pro cm<sup>3</sup> Reaktionslösung die charakteristischen Färbungen für die Vitamine D. Liegen noch schwächere Provitamin-Sterinmischungen vor, so adsorbiert man aus benzolischer Lösung an Aluminiumoxyd III. Die obersten Säulenbezirke enthalten das Provitamin in der 4—6-fachen Anreicherung.

Als Identitätsreaktion auf alle Vitamine D (frei oder verestert) eignen sich die Farbreaktionen mit CHO 1, CHO 2 und CHO 5. Zur sichereren Identifizierung stellt man die Lage der Absorptionsbanden in einem kleinen Handspektroskop fest (Tab. 7). Bei Anwesenheit von 100  $\gamma$  Vitamin D<sub>2</sub> in 5 cm<sup>3</sup> Reaktionslösung erhält man neben der 1000-fachen Menge Öl oder Sterine vom Typus I die charakteristischen D-Reaktionen. Linol-Linolensäuregemische (Vitamin F) stören in der 100-fachen Konzentration noch nicht. Über die Ausführung der Reaktion sei auf die quantitative Bestimmung verwiesen.

#### Die quantitative Bestimmung der Vitamine D.

Alle D-Vitamine oder deren Ester geben die gleichen Reaktionen und zeigen die gleichen Intensitäten für ein und denselben Aldehyd. Zur Vitamin D-Bestimmung in Bestrahlungsprodukten des Ergosterins bzw. des 7-Dehydro-cholesterins verfährt man folgendermassen: Das bestrahlte Ergosterin wird zur Abscheidung der Hauptmenge des unveränderten Ergosterins in Alkohol gelöst und nach Abkühlung auf 0° vom auskristallisierten Ergosterin abgeseugt. Von der alkoholischen Vitamin D-Lösung entnimmt man eine Menge, welche 0,2—0,3 g Trockensubstanz entspricht, dampft sie zur Trockne ein und evakuiert hernach 2 Stunden im Exsikkator. Den genau gewogenen Trockenrückstand löst man mit Benzol auf das Volumen von 20 cm<sup>3</sup>. 2 cm<sup>3</sup> dieser Lösung versetzt man mit 0,1—0,15 cm<sup>3</sup> Essigsäure-anhydrid, spült mit 5 cm<sup>3</sup> Benzol nach und hält das Gemisch eine halbe Stunde bei 75°. Das acetylierte Bestrahlungsprodukt wird zur Inaktivierung des eventuell vorhandenen Tachysterins mit 10—15 mg frisch destilliertem Maleinsäure-anhydrid und 5 cm<sup>3</sup> Benzol versetzt und 20—30 Minuten auf 75° erwärmt. Es ist darauf zu achten, dass die Lösung nicht eindunstet, allenfalls ergänzt man mit Benzol auf das ursprüngliche Volumen. Nach der Adduktbildung kühlt man ab und füllt mit Benzol auf 20 cm<sup>3</sup> auf. Die so erhaltene Vitamin D-Lösung ist meist noch zu stark, man verdünnt deshalb auf das 10-fache mit Benzol. Von der zuletzt erhaltenen Verdünnung, welche  $a/2 \gamma$  bestrahltes Ergosterin pro cm<sup>3</sup> enthält, ermittelt man in einer Vorbestimmung den ungefähren Vitamin D-Gehalt: 1 cm<sup>3</sup> der Lösung, 1 cm<sup>3</sup> CHO 5 und 1,5 cm<sup>3</sup> Benzol erhitzt man zum Kochen, fügt 2 Tropfen Perchlorsäure-Reagens zu, kocht noch ca. 1 Minute und lässt bei Zimmertemperatur erkalten; danach versetzt man die trübe grüne Lösung mit 1,5 cm<sup>3</sup> Eisessig und misst die Extinktion bei 1 cm Schichtdicke gegen eine mit Wasser gefüllte Küvette mit Filter S 66. Aus der Tabelle 11 berechnet man den Vitamin D-Gehalt. Für die Hauptbestimmung wählt man dann diejenige Menge der letzten benzolischen Verdünnung, welche 50—80  $\gamma$  Vitamin D enthält, setzt 1 cm<sup>3</sup> CHO 1 zu und ergänzt mit Benzol auf 3,5 cm<sup>3</sup>. Man erhitzt zum Kochen, setzt 2 Tropfen Perchlorsäure-Reagens zu, kocht maximal 1 Minute und lässt höchstens 10 Minuten bis zum Erkalten stehen. Danach ergänzt man mit 1,5 cm<sup>3</sup> Eisessig auf 5 cm<sup>3</sup> Volumen und photometriert. Für die anderen 4 Aldehyde gilt das Gleiche. Die jeweils zu verwendenden Spektralfilter sind in Tab. 10 angeführt. Aus den abgelesenen Extinktionswerten berechnet man nach Fig. 4 oder Tab. 11 die Vitamin D-Werte.

Tabelle 11.

Formeln zur Berechnung der Vit. D-Gehalte aus den abgelesenen Extinktionswerten.

CHO $\gamma$	gamma Vit. D =	k = abgelesene Extinktionswerte
1	=	62,1 k + 2,5
2	=	106,5 k + 2,75
3	=	113,4 k + 2,5
4	=	69,3 k - 1,3
5	=	150,0 k + 10



## Bestimmung des Tachysterins.

Dieses wird erhalten aus der Differenz der Werte: Bestimmung ohne Maleinsäure-anhydrid-Behandlung minus Bestimmung mit Maleinsäure-anhydrid-Behandlung.

## Bestimmung der Vitamine D in Öl.

Liegen Vitamin D-Konzentrate vor, welche mindestens  $500\,000 \text{ IED/cm}^3 = 12,5 \text{ mg Vitamin D}_2$  enthalten, so kann man das Vitamin D direkt ohne vorherige Verseifung bestimmen. Hiefür ist es aber notwendig, den Blindwert des Öles zu ermitteln. Bei niedrigeren Vitamin D-Konzentrationen wird nach den Vorschriften des Schweiz. Lebensmittelbuches verseift und das Vitamin D im Unverseifbaren in der angegebenen Weise ermittelt.

Wissenschaftliche Forschungsabteilung  
der Dr. A. Wander A.G. Bern, und Laboratorium für  
physikalisch-chemische Biologie der Universität Bern.

### 43. Über die Reduktion von Diphenyl-tetraketon und von Benzoyl-formoin

(Synthesen in der 1,4-Diphenyl-butan-Reihe III<sup>1)</sup>)

von Paul Ruggli †, Hans Dahn und Peter Fries.

(21. I. 46.)

Während die Reduktion von vic. Diketonen<sup>2)</sup> und vic. Triketonen<sup>3)</sup> bereits ausführlich bearbeitet worden ist, fehlen noch entsprechende Untersuchungen über die Reduktion von vic. Tetraketonen. Um festzustellen, an welcher Ketongruppe die Reaktion einsetzt, unternahmen wir Reduktionsversuche mit dem einfachsten Tetraketon der aromatischen Reihe, dem Diphenyl-tetraketon<sup>4)</sup> (I), dessen mögliche Reduktionsprodukte uns auch in anderem Zusammenhang interessierten.

Das Tetraketon (I) lässt sich aus dem ausführlich untersuchten und einfach zugänglichen Benzoyl-formoin<sup>5)</sup> (II) durch Oxydation mit Salpetersäure leicht darstellen. Wir verwendeten zu den weiteren Versuchen das dabei entstehende Tetraketon-Monohydrat.

Bei Einwirkung von Wasserstoff in Gegenwart von Platin als Katalysator wird das Tetraketon-Hydrat leicht zum Benzoyl-formoin (II) reduziert. Dass die Reduktion an einer der mittleren

<sup>1)</sup> II. Mitt. P. Ruggli, P. Zeller, Helv. **29**, 741 (1945).

<sup>2)</sup> Reduktion von Benzil: J. A. Pearl, W. M. Dehn, Am. Soc. **60**, 57 (1938).

<sup>3)</sup> Hydrierung von Diphenyl-triketon: L. A. Bigelow, H. G. Rule, W. A. P. Black, Soc. **1935**, 83.

<sup>4)</sup> P. W. Abenius, H. G. Söderbaum, B. **24**, 3034 (1891). Vgl. A. H. Blatt, W. L. Hawkins, Am. Soc. **58**, 1894 (1936).

<sup>5)</sup> P. W. Abenius, H. G. Söderbaum, loc. cit.

Carbonylgruppen einsetzt, steht in Einklang mit der Reduktion von Diphenyl-triketon, die in erster Stufe Dibenzoyl-carbinol



liefert<sup>1)</sup>.

Setzt man die Hydrierung des Tetraketons nach Aufnahme von 2 H fort, so werden in viel langsamerer Reaktion alle verbliebenen Carbonylgruppen in einer Stufe reduziert und man erhält 1,4-Diphenyl-butantetrol (III). Mit *Raney*-Nickel an Stelle von Platin setzt diese Hydrierung erst oberhalb von 65° ein, geht dann aber rasch unter Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff vor sich. In beiden Fällen lässt sich leicht in 20—25% Ausbeute ein einheitliches Diphenyl-butantetrol vom Smp. 176° isolieren. Der Rest des Reaktionsproduktes besteht aus einem öligen Gemisch von vermutlich stereoisomeren<sup>2)</sup> Diphenyl-butantetrolen. Es gelang, durch langwierige fraktionierte Krystallisationen aus diesem Gemisch vier weitere Tetrole in sehr geringen Ausbeuten (aus 40 g Ausgangsmaterial nur wenige Zehntelgramm) zu isolieren und, mit einer — durch Materialmangel bedingten — Ausnahme, durch Derivate zu charakterisieren. Das Ergebnis ist in der folgenden Tabelle zusammengefasst, in der die Tetrole in der Reihenfolge ihrer Schmelzpunkte geordnet sind.

	Tetrol Smp.	Acetat Smp.	Acetonid Smp.
B	249°	252°	89° (Di-ip.)
C	196°	170°	128° (Mono-ip.) <sup>3)</sup>
E	181°	175°	128° (Mono-ip.) <sup>3)</sup>
A	176°	121°	232° (Di-ip.)
D	163°		

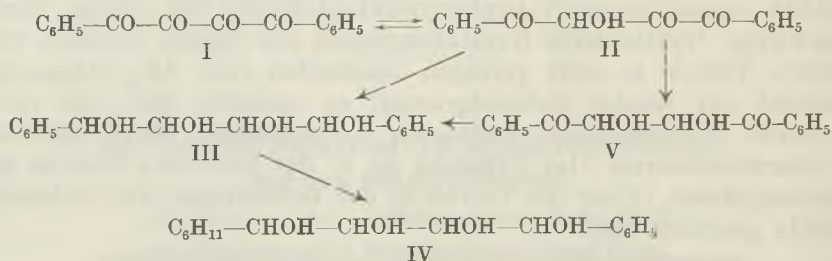
Die so gewonnenen Tetrole sind krystallographisch einheitlich und deutlich voneinander verschieden. Während die Tetrole A, B, C und E auch konstanten Schmelzpunkt aufweisen, kann der wahre Schmelzpunkt des Tetrols D noch um 1—2° höher liegen, da aus Materialmangel nicht bis zur völligen Konstanz des Schmelzpunktes umkrystallisiert werden konnte; immerhin ist auch diese Fraktion einheitlich krystallisiert und in ihrem Krystallhabitus deutlich von den anderen verschieden.

<sup>1)</sup> L. A. Bigelow, H. G. Rule, W. A. P. Black, Soc. 1935, 83. P. Ruggli und W. Frey (unveröffentlichte Versuche) haben festgestellt, dass die Hydrierung auch mit *Raney*-Nickel gelingt und leicht an der Stufe des Dibenzoyl-carbinols aufzuhalten ist. Es wurden aber nur 40% an diesem Körper gefunden neben 10% an — durch Umlagerung entstandenen — Phenacyl-benzoat und 30% eines unlöslichen, nicht näher untersuchten Körpers.

<sup>2)</sup> Bei Diphenyl-butantetrol sind wie bei den Hexiten 6 Stereoisomere möglich, von denen 2 Mesoformen und 4 Racemate sind.

<sup>3)</sup> Das Gemisch der beiden auch im Habitus verschiedenen Mono-acetonide C und E zeigt deutliche Schmelzpunktserniedrigung.

Wie weit diese 5 Körper auch stereochemisch einheitlich sind, lässt sich nur schwer beurteilen. So ist z. B. vom Hydrobenzoin<sup>1)</sup> bekannt, dass das Gemisch der beiden Stereoisomeren einheitlich krystallisiert und scharf und konstant bei 95° schmilzt; erst nach häufigem Umkrystallisieren trennen sich die Isomeren vom Smp. 138° und 119—120°. Für eine so weitgehende Reinigung standen nur bei Tetrol A genügende Mengen zur Verfügung; bei ihm blieb der Schmelzpunkt konstant. Für die Einheitlichkeit der anderen sprechen zwar ihre scharf und konstant schmelzenden Derivate; doch genügt dies nicht, um das Vorliegen von Mischkrystallen völlig auszuschliessen, zumal in dieser Reihe die Schmelzpunktserniedrigung von Gemischen (besonders zwischen sehr entfernt schmelzenden Komponenten) ausbleiben kann.



Da das Tetraketon (I) zunächst immer zu Benzoyl-formoin (II) reduziert wird, unternahmen wir die weiteren Reduktionsversuche mit dieser Verbindung. Mit Platin als Katalysator nimmt Benzoyl-formoin noch mehr als 3 Mol Wasserstoff auf. Aus dem Produkt liess sich ein nach der Analyse wasserstoffreicherer Tetra-oxykörper isolieren. Die erhaltenen Daten legen die Annahme nahe, dass einer der Benzolkerne hydriert und 1-Phenyl-4-cyclohexyl-butantetrol (IV) gebildet worden ist. Der Körper konnte durch sein Acetat charakterisiert werden.

Die Einwirkung geringerer Mengen als 3 Mol Wasserstoff auf Benzoyl-formoin führte dagegen nicht zu den erwarteten Zwischenprodukten<sup>2)</sup>. Unterbricht man vor Ende der Hydrierung, so findet man im Produkt nur die entsprechende Menge unumgesetztes Benzoyl-formoin.

Von den als Zwischenprodukten der Hydrierung möglichen Oxyketonen der Diphenyl-butan-Reihe ist ausser Benzoyl-formoin (II) nur eines bekannt: Dibenzoyl-äthylenglykol (V). *Fuson*<sup>3)</sup> erhielt diesen Körper aus Phenylglyoxal durch eine Pinakonsynthese mittels Magnesium und Magnesiumjodid in einem Benzol-Äther-Gemisch. In wenig guter

<sup>1)</sup> *A. Breuer, Th. Zincke, A. 198, 152 (1879); C. Paal, B. 16, 637 (1883).*

<sup>2)</sup> Im Gegensatz zu Diphenyl-triketon, bei dem *Bigelow, Rule und Black (loc. cit.)* durch Variation der Katalysator- und Wasserstoffmengen verschiedene Zwischenstufen isolieren konnten.

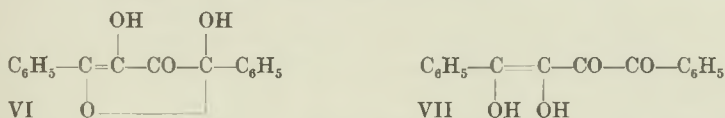
<sup>3)</sup> *R. C. Fuson, C. H. McBurney, W. E. Holland, Am. Soc. 61, 3248 (1939).*



Ausbeute entstand hierbei eine Mischung der beiden Stereoisomeren, die er durch fraktionierte Krystallisation trennte. Das niedriger schmelzende Isomere entstand auch aus trans-Dibenzoyl-äthylen durch Hydroxylierung mit Kaliumpermanganat<sup>1)</sup> oder Wasserstoffperoxyd-Osmiumtetroxyd in tert. Butanol<sup>2)</sup>. Da bei dieser Reaktion stets Addition der beiden Hydroxyle in cis-Stellung erfolgt<sup>3)</sup>, muss in dieser niedriger schmelzenden Form das Racemat vorliegen. Demgemäss wäre das höher schmelzende Isomere die Mesoform.

Wir versuchten, durch Oxydation des Diphenyl-butantetrols (III) zu Oxyketonen zu gelangen, jedoch ohne Erfolg. Selbst die für die Oxydation von Hexiten usw. zu Zuckern empfohlenen milden Oxydationsmittel griffen entweder die Substanz nicht an (Wasserstoffperoxyd-Eisen(II)-sulfat<sup>4)</sup> oder wirkten, ebenso wie stärkere Oxydationsmittel, spaltend (Bleidioxyd-Salzsäure<sup>5)</sup>). Bei der Spaltung wurde (neben unverändertem Ausgangsmaterial) stets nur Benzaldehyd gefasst; dieser Ort der Kettensprengung steht in Einklang mit der *O. Schmidt'schen* Spaltungsregel<sup>6)</sup>.

Versuche, eines der gewünschten Oxyketone durch chemische Reduktion von Benzoyl-formoin zu erhalten, wurden zunächst mit Zinkstaub und Eisessig unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt. Man erhielt ein Gemisch von öligen und harzigen Produkten, aus dem man eine Reihe von krystallisierten Substanzen in kleinen Mengen isolieren konnte; zur Aufklärung ihrer Struktur reichte das Material nicht aus<sup>7)</sup>. Diese Schwierigkeit, zu einheitlichen Produkten zu kommen, wird verständlich, wenn man bedenkt, dass Benzoyl-formoin in Wirklichkeit nicht nur in der Oxy-triketon-Struktur vorliegt (II), sondern dass ein tautomeres Gemisch von (II) mit einer Cyclo-halbacetalform (VI) und Endiolformen wie (VII) anzunehmen ist<sup>8)</sup>.



Zu einem Zwischenprodukt führte schliesslich die Einwirkung von Magnesium-Magnesiumjodid<sup>9)</sup> auf Benzoyl-formoin. Dieses reagiert zunächst mit der ätherischen Magnesiumjodidlösung unter Abgabe von Jodwasserstoffsäure und Bildung eines intensiv roten, öligen, in Äther unlöslichen Komplexes.

Ähnliche Komplexe bilden sich aus Benzoyl-formoin (II) mit Magnesiumbromid, an der Oberfläche von Aluminiumoxyd oder wasserfreiem Calciumchlorid<sup>10)</sup>. *Blatt*<sup>11)</sup> hat

<sup>1)</sup> Methode von *F. Straus, A. Rohrbacher*, B. **54**, 69 (1921).

<sup>2)</sup> Methode von *N. A. Milas, S. Sussman*, Am. Soc. **58**, 1302 (1936).

<sup>3)</sup> *N. A. Milas, S. Sussman*, loc. cit.; siehe auch *W. Hückel*, Theoret. Grundlagen, Band I, S. 405 (1940).

<sup>4)</sup> *H. J. Fenton u. M.*, Soc. **75**, 1 (1899); *K. Neuberg*, Z. physiol. Ch. **36**, 219 (1902).

<sup>5)</sup> *E. Fischer*, B. **27**, 1528 (1894).

<sup>6)</sup> *O. Schmidt*, Z. physikal. Ch. [A] **159**, 349 (1932); Z. El. Ch. **39**, 969 (1933).

<sup>7)</sup> Diese Körper sind in der Diss. *P. Fries*, Basel 1943, ausführlich beschrieben.

<sup>8)</sup> *A. H. Blatt*, Am. Soc. **58**, 1894 (1936); *P. Karrer* und Mitarbeiter, Helv. **18**, 273, 1140 (1935); **19**, 829 (1936).

<sup>9)</sup> Methode von *M. Gomberg, W. Bachmann*, Am. Soc. **49**, 241 (1927).

<sup>10)</sup> *A. Werner*, B. **41**, 1070 (1908), stellte fest, dass Benzoyl-formoin ein ausgeprägter Beizenfarbstoff ist.

<sup>11)</sup> Am. Soc. **58**, 1894 (1936).

The first of these was the... the second... the third... the fourth... the fifth... the sixth... the seventh... the eighth... the ninth... the tenth... the eleventh... the twelfth... the thirteenth... the fourteenth... the fifteenth... the sixteenth... the seventeenth... the eighteenth... the nineteenth... the twentieth... the twenty-first... the twenty-second... the twenty-third... the twenty-fourth... the twenty-fifth... the twenty-sixth... the twenty-seventh... the twenty-eighth... the twenty-ninth... the thirtieth... the thirty-first... the thirty-second... the thirty-third... the thirty-fourth... the thirty-fifth... the thirty-sixth... the thirty-seventh... the thirty-eighth... the thirty-ninth... the fortieth... the forty-first... the forty-second... the forty-third... the forty-fourth... the forty-fifth... the forty-sixth... the forty-seventh... the forty-eighth... the forty-ninth... the fiftieth... the fifty-first... the fifty-second... the fifty-third... the fifty-fourth... the fifty-fifth... the fifty-sixth... the fifty-seventh... the fifty-eighth... the fifty-ninth... the sixtieth... the sixty-first... the sixty-second... the sixty-third... the sixty-fourth... the sixty-fifth... the sixty-sixth... the sixty-seventh... the sixty-eighth... the sixty-ninth... the seventieth... the seventy-first... the seventy-second... the seventy-third... the seventy-fourth... the seventy-fifth... the seventy-sixth... the seventy-seventh... the seventy-eighth... the seventy-ninth... the eightieth... the eighty-first... the eighty-second... the eighty-third... the eighty-fourth... the eighty-fifth... the eighty-sixth... the eighty-seventh... the eighty-eighth... the eighty-ninth... the ninetieth... the ninety-first... the ninety-second... the ninety-third... the ninety-fourth... the ninety-fifth... the ninety-sixth... the ninety-seventh... the ninety-eighth... the ninety-ninth... the hundredth...

The following is a list of the names of the members of the Board of Trustees of the University of Chicago, as of the 1st day of January, 1900.

MEMBERS OF THE BOARD OF TRUSTEES

1. *[Faint name]*

2. *[Faint name]*

3. *[Faint name]*

4. *[Faint name]*

5. *[Faint name]*

6. *[Faint name]*

7. *[Faint name]*

8. *[Faint name]*

9. *[Faint name]*

10. *[Faint name]*

11. *[Faint name]*

12. *[Faint name]*

13. *[Faint name]*

14. *[Faint name]*

15. *[Faint name]*

16. *[Faint name]*

17. *[Faint name]*

18. *[Faint name]*

19. *[Faint name]*

20. *[Faint name]*

21. *[Faint name]*

22. *[Faint name]*

23. *[Faint name]*

24. *[Faint name]*

25. *[Faint name]*

26. *[Faint name]*

27. *[Faint name]*

28. *[Faint name]*

29. *[Faint name]*

30. *[Faint name]*

31. *[Faint name]*

32. *[Faint name]*

33. *[Faint name]*

34. *[Faint name]*

35. *[Faint name]*

36. *[Faint name]*

37. *[Faint name]*

38. *[Faint name]*

39. *[Faint name]*

40. *[Faint name]*

41. *[Faint name]*

42. *[Faint name]*

43. *[Faint name]*

44. *[Faint name]*

45. *[Faint name]*

46. *[Faint name]*

47. *[Faint name]*

48. *[Faint name]*

49. *[Faint name]*

50. *[Faint name]*

MEMBERS OF THE BOARD OF TRUSTEES

51. *[Faint name]*

52. *[Faint name]*

53. *[Faint name]*

54. *[Faint name]*

55. *[Faint name]*

56. *[Faint name]*

57. *[Faint name]*

58. *[Faint name]*

59. *[Faint name]*

60. *[Faint name]*

61. *[Faint name]*

62. *[Faint name]*

63. *[Faint name]*

64. *[Faint name]*

65. *[Faint name]*

66. *[Faint name]*

67. *[Faint name]*

68. *[Faint name]*

69. *[Faint name]*

70. *[Faint name]*

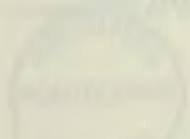
71. *[Faint name]*

72. *[Faint name]*

73. *[Faint name]*

74. *[Faint name]*

75. *[Faint name]*





4 Mol berechneten 360 cm<sup>3</sup> Wasserstoff aufgenommen. Aus dem Reaktionsprodukt liessen sich 0,35 g Diphenyl-butantetrol (III) vom Smp. 175° („Tetrol A“) isolieren.

### 1,4-Diphenyl-butantetrol (Tetrol A) (III).

10 g Benzoyl-formoin (II) werden in 100 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst, mit einem Löffel Raney-Nickel versetzt und bei 50 Atm. Wasserstoffdruck unter Erwärmen hydriert. Die Wasserstoffaufnahme wird erst bei 65° merklich, und bei 70° sind die berechneten 3 Mol Wasserstoff in 30 Minuten aufgenommen; mehr wird nicht verbraucht. Nach Erkalten wird der Niederschlag (Katalysator und schwer lösliches Tetrol) abgesaugt und zweimal mit je 100 cm<sup>3</sup> Alkohol ausgekocht. Aus den Extrakten krystallisieren beim Erkalten 3,0 g Tetrol vom Smp. 165—170°, aus der Mutterlauge nach Einengen auf 10 cm<sup>3</sup> weitere 0,4 g vom Smp. 163—185°. Die farblosen Krystallnadeln werden wiederholt aus der 20-fachen Menge Alkohol umkrystallisiert, wobei die schwerst löslichen Anteile wie auch die Mutterlauge verworfen werden. Nach dreimaligem Umkrystallisieren ist der Schmelzpunkt bei 176° scharf und konstant. Ausbeute an Tetrol A etwa 25%.

4,565 mg Subst. gaben 11,69 mg CO<sub>2</sub> und 2,755 mg H<sub>2</sub>O  
 0,057; 0,048 g Subst. gaben 16,7; 14,9 cm<sup>3</sup> CH<sub>4</sub> (Zerewitinoff)  
 C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 70,04 H 6,62% akt. H-Atome 4  
 Gef. „ 69,84 „ 6,75% „ 3,6; 3,8

Das Tetrol A ist in Wasser und Äther nur sehr schwer löslich. 1 g löst sich in 380 cm<sup>3</sup> Alkohol von Zimmertemperatur oder in 20 cm<sup>3</sup> siedendem Alkohol. Das Tetrol zeigt keine Spur von süßem Geschmack.

Nimmt man die Hydrierung unter Zusatz von Kaliumhydroxyd (0,1 Mol) vor, so ändern sich weder Verlauf noch Ergebnisse. Bei Zusatz von Salzsäure dagegen liess sich aus dem Hydrierungsprodukt ausser wenig Benzoyl-formoin-äthyläther<sup>1)</sup> vom Smp. 212—214° nur ein nicht weiter untersuchtes gelbes Öl gewinnen.

Tetra-acetat. 0,1 g Tetrol A blieb mit 3 cm<sup>3</sup> Pyridin und 2,5 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid über Nacht stehen und wurde dann mit Wasser versetzt. Es schieden sich 0,1 g farblose, verwachsene nadlige Prismen ab, die nach Umkrystallisieren aus 5 cm<sup>3</sup> Alkohol bei 121° schmolzen.

4,452 mg Subst. gaben 10,548 mg CO<sub>2</sub> und 2,343 mg H<sub>2</sub>O  
 4,248; 4,512 mg Subst. verbrauchten 4,02; 4,14 cm<sup>3</sup> 0,01-n. NaOH (Pregl)  
 C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>O<sub>8</sub> Ber. C 65,14 H 5,92 CH<sub>3</sub>CO 39,0%  
 Gef. „ 64,83 „ 5,89 „ 40,2; 39,5%

Di-benzal-derivat. 0,1 g Diphenyl-butantetrol A wurden mit 3 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure und 2 cm<sup>3</sup> frisch destilliertem Benzaldehyd 8 Stunden unter Stickstoffatmosphäre geschüttelt. Nach Zusatz von je 5 cm<sup>3</sup> Wasser und Äther wurden die abgeschiedenen Krystalle abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Durch Umkrystallisieren aus 80 cm<sup>3</sup> Alkohol erhielt man 0,1 g Dibenzal-Derivat vom Smp. 217—217,5°.

3,167 mg Subst. gaben 9,261 mg CO<sub>2</sub> und 1,682 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 79,98 H 5,77%  
 Gef. „ 79,75 „ 5,94%

Di-acetonid. 0,1 g Diphenyl-butantetrol A wurden mit 4 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Aceton und 3 Tropfen konz. Schwefelsäure 17 Stunden geschüttelt. Aus der anfänglich homogenen Lösung schieden sich bald Krystalle ab; nach Umkrystallisieren aus Alkohol schmolzen die verwachsenen Prismen bei 232°.

3,940; 3,450 mg Subst. gaben 10,695; 9,377 mg CO<sub>2</sub> und 2,743; 2,327 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 74,55 H 7,39%  
 Gef. „ 74,03; 74,12 „ 7,79; 7,55%

<sup>1)</sup> Abenius, Söderbaum, B. 25, 3471 (1892).

Verseifungsversuche am Acetonid mit warmer<sup>1)</sup> 0,5-n. Salzsäure lieferten nicht das Tetrol zurück, sondern führten zu gelben Schmierem, wie sie bei gleicher Behandlung auch aus dem Tetrol selbst erhalten wurden. Vermutlich spaltet das zunächst entstandene Tetrol als Polyalkohol in nicht näher untersuchter Weise Wasser ab.

#### Fraktionierte Krystallisation der Diphenyl-butantetrole aus den Mutterlaugen.

Nur etwa 20% des eingesetzten Materials liessen sich nach der Hydrierung von Benzoyl-formoin als Tetrol A isolieren. Der Rest wurde aus den Mutterlaugen zunächst als farbloser Sirup gewonnen, aus dem durch fraktionierte Fällung mit Äther weitere 20% in fester Form heraus kamen; der Rest blieb ölig. Daneben lagen von der Reinigung des Tetrols A her noch kleine Anteile schwerer löslicher Tetrolfraktionen vor. Um aus diesen Gemischen durch fraktionierte Krystallisation einzelne Komponenten zu isolieren, wurde in einer ersten Stufe ein Hydrierungsansatz aus 19,5 g Benzoyl-formoin nach der oben beschriebenen Abtrennung des Tetrols A (3,5 g) sowie der teilweisen Krystallisation der Mutterlaugen<sup>2)</sup> (5,9 g Krystalle) durch 5 Krystallisationen in 20 Fraktionen zerlegt, um einen Überblick über die Streubreite und damit über die Aussichten der Trennung zu gewinnen. Als Lösungsmittel dienten für die niedriger schmelzenden Fraktionen (Smp. 100—150°) Essigester, für die mittleren (150—200°) Alkohol; die Fraktionen, die über 200° schmolzen, liessen sich nur aus Dioxan umkrystallisieren. Dabei zeigte es sich, dass bei dieser ersten Zerlegung nur bei den am höchsten schmelzenden und am schwersten löslichen Fraktionen nahezu reine Produkte erhalten wurden. Zur Gewinnung niedriger schmelzender Isomere mussten weitere Fraktionierungen angeschlossen werden. In der abschliessenden zweiten Stufe wurden die Präparate von ähnlichem Schmelzpunkt vereinigt, und noch 5 ähnliche Fraktionen von insgesamt 6,6 g aus einem gleich grossen parallelen Hydrierungsansatz zugesetzt. Die so gewonnenen Sammelpräparate wurden mehrfach weiter zerlegt und die resultierenden Fraktionen von ähnlichem Schmelzpunkt jeweils wieder vereinigt.

#### 1,4-Diphenyl-butantetrol vom Smp. 249° (Tetrol B).

Aus den schwerst löslichen Anteilen wurden durch wiederholte fraktionierte Krystallisation 80 mg vom Smp. 245—250° gewonnen; weitere 20 mg vom gleichen Schmelzpunkt resultierten bei der Zerlegung der niedriger schmelzenden Fraktionen. Diese 100 mg wurden aus 5 cm<sup>3</sup> Dioxan umkrystallisiert: 80 mg würfelförmliche Krystallkörnchen vom Smp. 248—249°. Der Schmelzpunkt blieb bei weiterem Umkrystallisieren konstant.

4,379 mg Subst. gaben 11,280 mg CO<sub>2</sub> und 2,708 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub>	Ber. C 70,04	H 6,62%
Gef. „	70,25	„ 6,91%

Tetra-acetat. 30 mg Tetrol B wurden mit 0,5 cm<sup>3</sup> Pyridin und 0,5 cm<sup>3</sup> Essigsäure-anhydrid durch Erwärmen gelöst, und die nach 4 Tagen abgeschiedenen derben Prismen aus 2 cm<sup>3</sup> Petroläther-Benzol (1:1) umkrystallisiert. Würfelförmliche Krystalle vom Smp. 252°.

3,955 mg Subst. gaben 9,459 mg CO<sub>2</sub> und 2,091 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> O <sub>8</sub>	Ber. C 65,13	H 5,92%
Gef. „	65,23	„ 5,91%

Di-acetonid. 50 mg Tetrol B, 2 cm<sup>3</sup> trockenes Aceton und 2 Tropfen konz. Schwefelsäure wurden 18 Stunden geschüttelt und dann mit 20 cm<sup>3</sup> Wasser gefällt: Büschel farbloser Nadeln, die in 1 cm<sup>3</sup> Petroläther spielend löslich waren und beim Eindunsten Nadeln vom Smp. 88—89° gaben.

3,475 mg Subst. gaben 9,448 mg CO<sub>2</sub> und 2,253 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> O <sub>4</sub>	Ber. C 74,53	H 7,40%
Gef. „	74,15	„ 7,25%

<sup>1)</sup> Kalte verdünnte Salzsäure verändert das Acetonid nicht.

<sup>2)</sup> 8 g Öl waren nicht zur Krystallisation zu bringen.



The first part of the paper is devoted to a general discussion of the problem. It is shown that the problem is equivalent to the problem of finding a function which is harmonic in the interior of a domain and which takes prescribed values on the boundary.

Let  $D$  be a domain in the plane, bounded by a closed curve  $C$ . Let  $u(x, y)$  be a function which is harmonic in  $D$  and which takes the value  $f(x, y)$  on  $C$ . It is shown that  $u(x, y)$  is uniquely determined by  $f(x, y)$ . This is the Dirichlet problem. The problem is solvable for any continuous function  $f(x, y)$  on  $C$ . The solution is given by the Poisson integral formula. The Poisson integral formula is derived from the method of images. The method of images is based on the fact that the potential of a point charge is the same as the potential of an image charge of opposite sign. The method of images is used to construct a function which is harmonic in  $D$  and which takes the value  $f(x, y)$  on  $C$ . The Poisson integral formula is then obtained by taking the limit of the potential of a distribution of charges on  $C$ .

It is shown that the Dirichlet problem is solvable for any domain  $D$  which is bounded by a closed curve  $C$  which is piecewise smooth. The solution is given by the Poisson integral formula. The Poisson integral formula is derived from the method of images. The method of images is based on the fact that the potential of a point charge is the same as the potential of an image charge of opposite sign. The method of images is used to construct a function which is harmonic in  $D$  and which takes the value  $f(x, y)$  on  $C$ . The Poisson integral formula is then obtained by taking the limit of the potential of a distribution of charges on  $C$ .

The second part of the paper is devoted to a general discussion of the problem. It is shown that the problem is equivalent to the problem of finding a function which is harmonic in the interior of a domain and which takes prescribed values on the boundary.

THE UNIVERSITY OF CHICAGO  
DEPARTMENT OF MATHEMATICS  
CHICAGO, ILLINOIS

The first part of the paper is devoted to a general discussion of the problem. It is shown that the problem is equivalent to the problem of finding a function which is harmonic in the interior of a domain and which takes prescribed values on the boundary.

Let  $D$  be a domain in the plane, bounded by a closed curve  $C$ . Let  $u(x, y)$  be a function which is harmonic in  $D$  and which takes the value  $f(x, y)$  on  $C$ . It is shown that  $u(x, y)$  is uniquely determined by  $f(x, y)$ . This is the Dirichlet problem. The problem is solvable for any continuous function  $f(x, y)$  on  $C$ . The solution is given by the Poisson integral formula. The Poisson integral formula is derived from the method of images. The method of images is based on the fact that the potential of a point charge is the same as the potential of an image charge of opposite sign. The method of images is used to construct a function which is harmonic in  $D$  and which takes the value  $f(x, y)$  on  $C$ . The Poisson integral formula is then obtained by taking the limit of the potential of a distribution of charges on  $C$ .

It is shown that the Dirichlet problem is solvable for any domain  $D$  which is bounded by a closed curve  $C$  which is piecewise smooth. The solution is given by the Poisson integral formula. The Poisson integral formula is derived from the method of images. The method of images is based on the fact that the potential of a point charge is the same as the potential of an image charge of opposite sign. The method of images is used to construct a function which is harmonic in  $D$  and which takes the value  $f(x, y)$  on  $C$ . The Poisson integral formula is then obtained by taking the limit of the potential of a distribution of charges on  $C$ .







## 1-Phenyl-4-cyclohexyl-butantetrol (IV).

2 g Benzoyl-formoin (II) wurden in 40 cm<sup>3</sup> Alkohol unter Zusatz von 0,2 g Platin-oxyd bis zur Aufnahme von 5 Mol Wasserstoff hydriert, was 12 Stunden benötigte. Aus dem Katalysator liessen sich 0,5 g krystallisiertes Tetrol A mechanisch abtrennen. Aus der Mutterlauge fielen beim Stehen 0,2 g farbloser Krystalle, die nach Umkrystallisieren aus Alkohol bei 192° (konstant) schmolzen.

4,024; 3,940; 3,833 mg Subst. gaben 10,350; 10,033; 9,814 mg CO<sub>2</sub> und 3,013; 3,047; 2,856 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub>	Ber. C 68,55	H 8,63%
	Gef. „ 70,14; 69,45; 69,83	„ 8,38; 8,65; 8,34%

Die Kohlenstoffwerte wurden zwar zu hoch gefunden, doch stützen die Wasserstoffwerte sowie die Analysendaten des Acetates die Formel (IV).

Tetra-acetat. 50 mg Phenyl-cyclohexyl-butantetrol wurden mit Pyridin und Essigsäure-anhydrid über Nacht stehen gelassen. Nach Umkrystallisieren aus wenig Alkohol lag der Schmelzpunkt bei 132—134°.

3,180 mg Subst. gaben 7,468 mg CO<sub>2</sub> und 2,103 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> O <sub>8</sub>	Ber. C 64,28	H 7,14%
	Gef. „ 64,04	„ 7,40%

## Oxydationsversuche mit Diphenyl-butantetrol (III).

Um zu Oxyketonen der Diphenyl-butan-Reihe zu gelangen, wurde versucht, im Tetrol A vorsichtig eine oder mehrere Hydroxylgruppen zu oxydieren<sup>1)</sup>.

Weder Oxydation nach *Oppenauer* mit Aluminiumphenolat<sup>2)</sup> und einem Keton (Aceton oder Chinon) noch die Oxydation mit Bromwasser oder mit Wasserstoffperoxyd und Eisen (II)-sulfat<sup>3)</sup> ergaben Ketone. Bleidioxyd und Salzsäure<sup>4)</sup> wirkten auch bei Zimmertemperatur nur spaltend: Neben 50% Ausgangsmaterial wurden 33% Benzaldehyd als Dinitro-phenylhydrazon isoliert.

## Dibenzoyl-äthylenglykol (V).

Zu 0,6 g Magnesium (25 mMol) in 16 cm<sup>3</sup> absolutem Äther und 10 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol gibt man 1,8 g Jod (7 mMol J<sub>2</sub>) und kocht nach dem Abklingen der ersten Reaktion bis zur völligen Entfärbung der Lösung. In die erkaltete Mischung trägt man 2,5 g Benzoylformoin (10 mMol) ein. Dabei scheiden sich aus der Lösung etwa 10 cm<sup>3</sup> eines tiefroten Öles ab; gleichzeitig werden Nebel von Jodwasserstoff bemerkbar. Man schüttelt eine halbe Stunde auf der Maschine, wobei das Öl nicht verschwinden soll<sup>5)</sup>. Dann gibt man das Gemisch in 50 cm<sup>3</sup> Wasser, wobei sich das Öl in einen dicken hellroten Niederschlag verwandelt; dieser wird durch Ansäuern mit Eisessig<sup>6)</sup> zerlegt. Man äthert wiederholt aus, wäscht und trocknet die vereinigten Ätherauszüge, engt auf 50 cm<sup>3</sup> ein und lässt den Rest an der Luft eindunsten. Bei einem Volumen von etwa 20 cm<sup>3</sup> giesst man die Lösung von den abgesehenen hellgelben Krystallen ab und digeriert diese mit frischem Äther, bis sie farblos sind. Aus den Mutterlauen kann man auf die gleiche Weise weitere Mengen gewinnen, insgesamt 0,5 g oder 20% der Theorie. Zur weiteren Reinigung löst man in möglichst wenig Methanol und filtriert über eine Säule von Aluminiumoxyd; Benzoylformoin wird dabei als roter Komplex sehr fest gebunden, während sich das Glykol mit

<sup>1)</sup> Stärkere Oxydationsmittel wie Chromsäure in Eisessig liefern sofort Benzaldehyd.

<sup>2)</sup> *H. G. Fuchs, T. Reichstein, Helv. 26, 523 (1943).*

<sup>3)</sup> *H. J. Fenton und Mitarbeiter, Soc. 75, 1 (1899); 77, 77 (1900); R. S. Morell, J. M. Crofts, Soc. 77, 1219 (1900); K. Neuberg, Z. physiol. Ch. 36, 219 (1902).*

<sup>4)</sup> *E. Fischer, B. 27, 1528 (1894); K. Neuberg, B. 35, 2627 (1902).*

<sup>5)</sup> Andernfalls lassen sich nach der Zersetzung nur ölige Produkte isolieren.

<sup>6)</sup> Verdünnte Salzsäure zerlegt den Enolatkomplex nur unvollständig.

Methanol eluieren lässt. Nach Umkrystallisieren aus Alkohol liegt der Schmelzpunkt bei 126—127° (Lit.<sup>1)</sup> 126—127,5°). Sechseckige Blättchen.

4,005 mg Subst. gaben 10,386 mg CO<sub>2</sub> und 2,02 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 71,08 H 5,22%

Gef. „ 70,77 „ 5,64%

Diacetat. 0,4 g Glykol (V) wurden in 4 cm<sup>3</sup> Pyridin und 4 cm<sup>3</sup> Essigsäure-anhydrid kurz erwärmt und nach dem Stehen über Nacht in 50 cm<sup>3</sup> Wasser gegossen und die ausgefallenen Flocken aus 30 cm<sup>3</sup> Alkohol umkrystallisiert: 0,25 g vom Smp. 168—169° (Lit.<sup>1)</sup> 168—169°).

3,935 mg Subst. gaben 9,748 mg CO<sub>2</sub> und 1,945 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub> Ber. C 67,78 H 5,12%

Gef. „ 67,67 „ 5,53%

Di-semicarbazon. 0,1 g Glykol (V) in 2 cm<sup>3</sup> 50-proz. Alkohol gaben mit 0,1 g Semicarbazid-acetat über Nacht 0,1 g farblose Krystalle, die in den meisten Lösungsmitteln schwer löslich sind. Smp. 222°.

0,673 mg Subst. gaben 0,129 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (18°, 723 mm)

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>N<sub>6</sub> Ber. N 21,87 Gef. N 21,39%

Di-acetat-di-semicarbazon. 0,1 g Diacetat von (V) wurden, in 2 cm<sup>3</sup> Essig-ester gelöst, mit 0,2 g Semicarbazid-acetat in 4 cm<sup>3</sup> 50-proz. Alkohol 10 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Erkalten wurde von wenig Hydrazin-dicarbonamid abfiltriert und das Semicarbazon mit Wasser ausgefällt. Es wurde mit Essigester ausgekocht und aus Acetamid umkrystallisiert. Smp. 229—230°.

1,888 mg Subst. gaben 0,295 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°, 741 mm)

C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>N<sub>6</sub> Ber. N 17,95 Gef. N 17,75%

Der gleiche Körper, allerdings weniger rein, liess sich auch durch Acetylieren des Semicarbazons von (V) erhalten.

Di-p-nitrobenzoat. 0,25 g Glykol (V) wurden mit einer gesättigten Lösung von 1,2 g p-Nitro-benzoylchlorid in 5 cm<sup>3</sup> Benzol und mit 5 cm<sup>3</sup> Pyridin versetzt. Nach Stehen über Nacht wurde der Niederschlag abfiltriert, mit Natronlauge und Wasser gewaschen und getrocknet: 0,25 g; in den meisten Lösungsmitteln unlöslich. Nach Umkrystallisieren aus Acetophenon lag der Schmelzpunkt bei 221—221,5° (konstant).

8,078 mg Subst. gaben 0,337 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (15°, 741 mm)

C<sub>30</sub>H<sub>20</sub>O<sub>10</sub>N<sub>2</sub> Ber. N 4,93 Gef. N 4,82%

Katalytische Hydrierung von Dibenzoyl-äthylenglykol (V).

0,25 g Glykol wurden in 10 cm<sup>3</sup> Essigester und 10 cm<sup>3</sup> Alkohol unter Zusatz von Raney-Nickel bei Zimmertemperatur und unter Atmosphärendruck hydriert. Nach Verbrauch von der für 4 H berechneten Menge Wasserstoff war die Aufnahme praktisch beendet. Nach Abfiltrieren vom Katalysator wurde das Filtrat eingeeengt; aus dem sich ausscheidenden Material konnten durch Umkrystallisieren aus Alkohol 0,3 g der typischen Prismen des Tetrols A (Smp. 176°) isoliert werden (= 12%). Die Mutterlaugen gaben beim Einengen nur ölige Produkte, die nicht weiter fraktioniert wurden.

Universität Basel, Anstalt für organische Chemie.

<sup>1)</sup> R. C. Fuson, C. H. McBurney, W. E. Holland, Am. Soc. 61, 3248 (1939).

The first of these is the fact that the United States is a young nation, and that its history is a history of growth and expansion. The second is the fact that the United States is a nation of immigrants, and that its history is a history of the struggle for a better life for all.

The third is the fact that the United States is a nation of free men, and that its history is a history of the struggle for freedom and justice for all.

The fourth is the fact that the United States is a nation of progress, and that its history is a history of the struggle for a better world for all.

The fifth is the fact that the United States is a nation of peace, and that its history is a history of the struggle for peace and harmony for all.

The sixth is the fact that the United States is a nation of hope, and that its history is a history of the struggle for a better future for all.

The seventh is the fact that the United States is a nation of love, and that its history is a history of the struggle for love and compassion for all.

1. The United States is a young nation, and its history is a history of growth and expansion.
2. The United States is a nation of immigrants, and its history is a history of the struggle for a better life for all.
3. The United States is a nation of free men, and its history is a history of the struggle for freedom and justice for all.
4. The United States is a nation of progress, and its history is a history of the struggle for a better world for all.
5. The United States is a nation of peace, and its history is a history of the struggle for peace and harmony for all.
6. The United States is a nation of hope, and its history is a history of the struggle for a better future for all.
7. The United States is a nation of love, and its history is a history of the struggle for love and compassion for all.





Da nun *Menne* fand, dass die grösste Steigerung der Kreatinbildung durch Arginin bewirkt wird, wurden die Versuche auch mit dieser Aminosäure wiederholt. Das Vorgehen gestaltete sich zunächst genau gleich wie bei den Versuchen mit Histidin.

Tabelle 2.

Rattenmuskelbrei mit 10 cm<sup>3</sup> Phosphatpuffer p<sub>H</sub> = 7,0 mit 20 mg Arginin.

Leerwerte ohne Argininzusatz.

Exposition drei Stunden bei 38°.

mg % Kreatinin:

Leerwerte	Ansätze mit 20 mg Arginin
453, 480, 467, 480	454, 456, 460, 460

Auch diese Versuche gaben keine Steigerung des Kreatingehaltes. Da die Methode des zweimaligen Wägens der Gläschen sehr umständlich war, wurde in den weiteren Versuchen folgendermassen verfahren: Die von Fett und Bindehautgewebe möglichst befreiten Muskelstückchen werden durch die *Latapie*-Mühle getrieben, gewogen und mit Phosphatpuffer p<sub>H</sub> = 7,0 im Verhältniss 1:9 aufgeschwemmt. Von diesem Muskelbrei wurden je 5 cm<sup>3</sup> (= 0,5 g Muskel) für alle Ansätze verwendet.

Tabelle 3.

5 cm<sup>3</sup> Rattenmuskelbrei 1:9 + 5 cm<sup>3</sup> Phosphatpuffer p<sub>H</sub> = 7,0 mit je 20 mg Arginin.

Leerwerte ohne Arginin.

Exposition 1—3 Stunden bei 38°.

mg % Kreatinin:

Exposition	Leerwerte	Ansätze mit Arginin
1 Stunde	405, 404, 402, 399	397, 395, 394, 394
2 Stunden	394, 403, 403, 404	394, 404, 397, 397
3 Stunden	398, 399, 391, 392	397, 397, 391, 396

Auch hier kann wiederum keine Steigerung des Kreatingehaltes beobachtet werden.

Es wurden ausserdem noch zahlreiche Versuche mit verschiedenen Mengen von Arginin oder Histidin und auch bei anderen Expositionszeiten durchgeführt, aber es zeigte sich nirgends eine Zunahme der Kreatinbildung. Es scheint also dem Rattenmuskel die Fähigkeit der Kreatinbildung aus Arginin oder Histidin unter den gewählten Versuchsbedingungen abzugehen. Ebenso wurden auch die Versuche mit Froschmuskel wiederholt. Es zeigte sich aber (Tabelle 4 und 5), dass auch da keine Zunahme der Kreatinbildung zu beobachten war. Es blieb dabei gleichgültig, ob man den Muskel nur mit der Schere zerkleinerte oder ob man ihn durch die *Latapie*-Mühle trieb.

Tabelle 4.

5 cm<sup>3</sup> Froschmuskelbrei 1:9 + 5 cm<sup>3</sup> Phosphatpuffer p<sub>H</sub> = 7,0 mit 20 mg Arginin.

Leerwerte ohne Arginin (*Latapie*).

Exposition 3 Stunden bei Zimmertemperatur.

mg % Kreatinin:

Leerwerte	Ansätze mit Arginin
341, 342	347, 341, 340, 341

Tabelle 5.

0,5 g Frostmuskelbrei + 10 cm<sup>3</sup> Phosphatpuffer p<sub>H</sub> = 7,0 mit 20 mg Arginin.

Leerwerte ohne Arginin (Schiere).

Expositionszeit 3 Stunden bei Zimmertemperatur.

mg % Kreatinin:

Leerwerte	Ansätze mit Arginin
322, 323	302, 325, 310, 336, 331

Die Versuche wurden auch mit Meerschweinchen- und mit Kaninchenmuskel durchgeführt. Ausserdem wurde noch der Einfluss von Glykokoll, Harnstoff, Sarkosin allein und in Kombination mit Arginin untersucht. In keinem Fall liess sich eine Kreatinbildung nachweisen. Wir verzichten daher auf die Wiedergabe der diesbezüglichen Protokolle.

Erl. Verena Müller hat bei den Versuchen wertvolle Hilfe geleistet.

Basel, im Januar 1946.

Physiologisch-chemisches Institut der Universität Basel.

#### 45. Über die Isolierung eines Emodin-biosides aus der Rinde von *Rhamnus Frangula*

von E. Seebeek und O. Schindler.

(29. I. 46.)

Die Rinde des Faulbaumes, *Rhamnus Frangula* L., ist die einzige einheimische der offizinellen Anthrachinondrogen. Ihre milde purgative Wirkung ist schon seit langer Zeit bekannt und geschätzt<sup>1)</sup>. Es fehlte deshalb nicht an Versuchen, aus der Rinde die wirksamen Inhaltsstoffe, die sich als Derivate des 9,10-Anthrachinons erwiesen, zu isolieren. (Eine genaue Literaturzusammenstellung über die Bearbeitungen bis zum Jahre 1925 findet sich in der Diss. von R. Müder<sup>2)</sup>). Alle diese Versuche bezweckten, die Anthrachinone in ihrer genuinen gebundenen Form zu fassen. Von zahlreichen Forschern wurde in wechselnder Ausbeute und Reinheit ein Rhamnosid des Emodins — es wurde Frangulin genannt — isoliert<sup>3-6 u. A.</sup>). Die Konstitution des Aglucons dieses Rhamnosides wurde durch die Synthese

<sup>1)</sup> Vgl. z. B. R. Magnus in A. Heffter's Handbuch der exp. Pharmakol. II, 1592 (1924).

<sup>2)</sup> Diss. R. Müder, Basel, 1925.

<sup>3)</sup> A. Casselmann, A. 104, 77 (1857).

<sup>4)</sup> A. Faust, Arch. Pharm. 1869, 8.

<sup>5)</sup> C. Liebermann, M. Waldstein, B. 9, 1775 (1876).

<sup>6)</sup> P. Schwabe, Arch. Pharm. 1888, 569.







Wie aus der im experimentellen Teil (S. 322) wiedergegebenen Tabelle ersichtlich ist, entliessen die Benzol-Petroläther-Eluate beim Lösen in Methanol gelbe Nadeln, die nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Methanol den Schmelzpunkt  $226^{\circ}$ — $227^{\circ}$  zeigten. Das im experimentellen Teil wiedergegebene Analysenresultat stimmt mit der Formel eines Glucofrangulin-octo-acetates überein. (Glucofrangulin besitzt neben den zwei freien phenolischen Hydroxylgruppen des Emodins sechs alkoholische Hydroxylgruppen im Zuckerteil.)

Mit der Isolierung dieses krystallisierten Glucosidacetates glauben wir einen weitem Beweis dafür erbracht zu haben, dass das Emodin in der Frangula-Rinde, wie es *Casparis* vorschlägt, an zwei Zucker gebunden vorkommt.

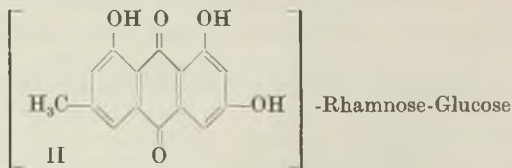
Die Benzol-Äther-Eluate zeigten in Benzol intensive blauviolette Fluoreszens. Das lässt auf die Anwesenheit eines Anthracenderivates mit ortho-chinoider Struktur<sup>1)</sup> schliessen. Es gelang aber nicht, daraus ein weiteres Krystallisat zu erhalten.

Das krystallisierte Acetat wurde mit Natriummethylat im Überschuss oder auch nach *Zemplén*<sup>2)</sup> verseift, und so das Glucosid erhalten. Es gelang trotz vieler Versuche nicht, das Glucosid zu krystallisieren. Hingegen konnten wir das Natriumsalz in Prismen erhalten. Die spez. Drehung des amorphen Glucosides betrug  $[\alpha]_D^{25} = -128^{\circ}$ . Die Reacetylierung des Glucosides lieferte das krystallisierte Octo-acetat.

Die isolierte Menge Glucofrangulin-acetat, berechnet als Emodin, entspricht 35% des im Extrakt enthaltenen Emodins. Wir sind mit Versuchen beschäftigt, die den Grund der schlechten Ausbeuten erklären sollen. Wir müssen uns vorläufig mit der Feststellung begnügen, dass auch das analysenreine Glucosid bei der Acetylierung das Acetat nicht quantitativ liefert, ohne dass wir dafür eine Erklärung geben können.

Die Emodinbestimmungen wurden z. T. gravimetrisch nach einer Methode, die sich an die von *Tumminkatti*<sup>3)</sup> anlehnt, oder kolorimetrisch nach *Maurin*<sup>4)</sup> durchgeführt.

Aus den bisherigen Versuchen lässt sich für Glucofrangulin eine Struktur, wie sie durch II dargestellt wird, annehmen. Wir beabsichtigen in einer spätern Arbeit auf den genauern Aufbau des Glucosides zurückzukommen.



<sup>1)</sup> C. Liebermann, B. 13, 913 (1880); vgl. auch J. Houben, Das Anthracen und die Anthrachinone, Leipzig 1929, S. 13.

<sup>2)</sup> G. Zemplén, B. 59, 1258 (1926).

<sup>3)</sup> M. C. Tumminkatti, G. D. Beal, J. Am. Pharm. Assoc. 15, 847 (1925).

<sup>4)</sup> E. Maurin, Bl. Sci. pharmacol. 28, 373 (1921).

Wir sind den Herren Prof. *P. Casparis*, Bern und Prof. *T. Reichstein*, Basel, für die Hilfe, die sie uns zukommen liessen, sehr zu Dank verpflichtet. Herrn Prof. *Casparis* möchten wir ausserdem für die Überlassung eines Arbeitsplatzes im Pharmazeutischen Institut der Universität Bern in den Jahren 1943/44 bestens danken.

### Experimenteller Teil.

(Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.)

#### Extraktion der Frangula-Rinde.

Die gelagerten Rindenstücke des Handels wurden mit Äthylalkohol im Autoklaven bei 1 Atm. während 15 Minuten stabilisiert. Nach dem Trocknen bei 40° wurde die Droge gepulvert (Sieb IV, P. H. V.). Dann wurde mit Aceton so lange perkoliert bis das abtropfende Aceton nur noch hellgelb gefärbt war. Nach erneutem Trocknen bei 40° wurden 200 g des vorgereinigten Drogenpulvers mit 700 cm<sup>3</sup> Äthanol bei 50° während zwei Stunden ausgerührt. Der Auszug wurde heiss filtriert und die Droge auf die gleiche Art noch zweimal mit 300 cm<sup>3</sup> Äthylalkohol extrahiert. Die gesammelten Auszüge wurden im Vakuum bei 40° Badtemperatur auf 100 cm<sup>3</sup> eingengt und unter mechanischem Rühren noch warm in 200 cm<sup>3</sup> Aceton eingetragen. Der sich dabei abscheidende hellgelbe amorphe Niederschlag wurde nach Dekantieren der überstehenden dunkelgefärbten Lösung mit Aceton nachgewaschen und im Vakuum bei 40° getrocknet. Ausbeute 18—20 g (Extrakt A).

#### Aufarbeitung des Ausgangsextraktes.

50 g des Extraktes A wurden in der Mischung von 200 cm<sup>3</sup> Methanol und 200 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst und dazu 5 g neutrales Bleiacetat, gelöst in 30 cm<sup>3</sup> Wasser, gegeben. Der dunkelgefärbte Niederschlag wurde abgenutscht und mit Methanol nachgewaschen. Zur Zerlegung des Bleiniederschlags wurde dieser in 40 cm<sup>3</sup> Methanol suspendiert und während 45 Minuten Schwefelwasserstoff eingeleitet. Vom abgeschiedenen Bleisulfid wurde scharf abgenutscht und das Bleisulfid zweimal mit 30 cm<sup>3</sup> Methanol 15 Minuten unter Rückfluss ausgekocht. Die gesammelten Filtrate wurden im Vakuum bei 40° eingedampft. Es hinterblieben 1,5 g, deren Emodingehalt jedoch nur 7% betrug und die deshalb nicht weiter untersucht wurden.

Das Filtrat des mit neutralem Bleiacetat gefällten Extraktes A wurde hierauf mit 200 cm<sup>3</sup> basischer Bleiacetatlösung des Handels versetzt und der dabei reichlich ausfallende ziegelrot gefärbte Niederschlag abgenutscht. Er wurde in 300 cm<sup>3</sup> Methanol suspendiert und durch Einleiten von Schwefelwasserstoff unter mechanischem Rühren zersetzt. Vom Bleisulfid wurde scharf abgenutscht und durch dreimaliges Auskochen mit Methanol unter Rückfluss die adsorbierten Anthrachinonglucoside eluiert. Die im Vakuum eingedampften Filtrate lieferten 30 g eines Extraktes, dessen Emodingehalt 15% betrug. Zur weiteren Anreicherung wurde dieser in 60 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst, wobei die Lösung gegen Lackmus deutlich sauer, gegen Kongo neutral reagierte. Die wässrige Lösung wurde 25mal mit je 200 cm<sup>3</sup> einer Alkohol-Chloroform-Mischung 2 Vol.:5 Vol. ausgeschüttelt. Die Alkohol-Chloroform-Lösungen wurden mit wenig Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum aus einem Wasserbad von 30° eingedampft. Es hinterblieben 16 g eines ziegelrot gefärbten Extraktes, dessen Emodingehalt 19% betrug (Extrakt B).

An Stelle von Chloroform-Alkohol kann auch mit Amylalkohol oder mit Amylalkohol-Chloroform 9 Vol.:1 Vol. ausgeschüttelt werden. Die Aufarbeitung bleibt dabei die gleiche.

#### Acetylierung des Extraktes B.

8,5 g Extrakt B wurden in 100 cm<sup>3</sup> Pyridin und 100 cm<sup>3</sup> reinem destilliertem Acetanhydrid gelöst, 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen und anschliessend zwei Stunden unter Calciumchloridverschluss bei 70° gehalten. Dann wurde der Überschuss an Pyridin und Acetanhydrid im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in Benzol aufgenommen. Die benzolische Lösung hinterliess nach dem Neutralwaschen mit gesättigter

Kaliumhydrogencarbonatlösung, 2-n. Salzsäure und Wasser, dem Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Benzols im Vakuum 15,0 g.

Chromatographische Trennung: Nachdem sich gezeigt hatte, dass die Anwendung der 30fachen Menge Kieselsäure als Adsorptionsmittel gegenüber der 10fachen keine wesentlich bessere Trennung bedingt, und da durch die Feinheit des Adsorptionsmittels das Lösungsmittel nur sehr langsam durch die Säule läuft, wurde die 10fache Menge Kieselsäure oder Floridin XXF als Adsorptionsmittel gewählt. Über den Verlauf der Chromatographie gibt die folgende Tabelle Auskunft.

1,31 g acetylierter Extrakt B wurden über 13 g Kieselsäure<sup>1)</sup> chromatographiert und durch Eluieren folgende Fraktionen erhalten.

		Lösungsmittel	
1	50 cm <sup>3</sup>	20% Benzol – 80% Petroläther	
2	20 cm <sup>3</sup>	50% Benzol – 50% Petroläther	
3	20 cm <sup>3</sup>	75% Benzol – 25% Petroläther	200 mg in Methanol Nadeln
4	20 cm <sup>3</sup>	„	130 mg „
5	20 cm <sup>3</sup>	„	130 mg „
6	20 cm <sup>3</sup>	„	100 mg „
7	20 cm <sup>3</sup>	„	90 mg „
8	20 cm <sup>3</sup>	„	15 mg „
9	60 cm <sup>3</sup>	Benzol	100 mg „
10	20 cm <sup>3</sup>	„	15 mg „
11	60 cm <sup>3</sup>	50% Benzol – 50% Äther	290 mg) in Benzol gelöst blau-
12	20 cm <sup>3</sup>	„	10 mg) violette Fluoreszens
13	40 cm <sup>3</sup>	Äther	10 mg
14	20 cm <sup>3</sup>	Chloroform	
15	40 cm <sup>3</sup>	Methanol	190 mg

Die aus den Fraktionen 3—10 erhaltenen Nadeln, insgesamt 190 mg, wurden aus der 100fachen Menge Methylalkohol umkrystallisiert, wobei feine, bis zu 5 mm lange, spitze Nadeln vom Smp. 226°—227° erhalten wurden.

Zur Analyse wurde 6 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

3,783; 3,638 mg Subst. gaben 7,758; 7,532 mg CO<sub>2</sub> und 1,767; 1,671 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>43</sub>H<sub>46</sub>O<sub>22</sub> (914,80) Ber. C 56,45 H 5,07%  
Gef. „ 55,97; 56,43 „ 5,23; 5,14%

Die spez. Drehung betrug:  $[\alpha]_D^{21} = -140 \pm 5^{\circ}$  (c = 1,28 in Aceton)

128,4 mg Subst. zu 10,0 cm<sup>3</sup>; l = 9,504 cm;  $\alpha_D^{20} = -1,71^{\circ} \pm 0,15$

#### Verseifung des Glucofrangulin-acetates.

330 mg des acetylierten Glucosides wurden in 10 cm<sup>3</sup> Chloroform gelöst und bei –15° mit 20 cm<sup>3</sup> einer kalten methanolischen Natriummethylatlösung versetzt, die 35 mg Natrium enthielten. Der Ansatz wurde 10 Minuten bei –15° stehen gelassen, wobei sich eine opake Trübung einstellte. Durch Zusatz von Methanol wurde die Trübung in Lösung gebracht und anschliessend der Ansatz 14 Stunden bei Zimmertemperatur der Ruhe überlassen. Nach dieser Zeit hatte sich ein Teil des Glucosides als krystallisiertes Natriumsalz abgeschieden. Ohne von dieser krystallinen Abscheidung zu trennen, wurde die zur Neutralisation gegen Phenolphthalein bestimmte Menge verdünnt. Schwefelsäure zugegeben, wobei die dunkelrote Färbung in gelbrot umschlug. Aus einem Wasserbad

<sup>1)</sup> „Acid. silicic. via humida paratum“ von der Fa. vorm. B. Siegfried AG., Zofingen.



von 30° wurde im Vakuum auf ca. 2 cm<sup>3</sup> eingedampft und das Natriumsulfat durch Zuzufügen von 20 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol gefällt. Nach Auszentrifugieren des abgeschiedenen Natriumsulfates wurde die klare Lösung im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 2 cm<sup>3</sup> Wasser aufgenommen und mit 20 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol versetzt. Dann wurde tropfenweise Äther zugegeben und die nach 2-stündigem Stehen abgeschiedene kleine Menge Natriumsulfat durch erneutes Zentrifugieren abgetrennt. Die Lösung lieferte nach dem Eindampfen im Vakuum das Glucosid. Ausbeute 200 mg.

5 mg sind in 0,05 cm<sup>3</sup> Wasser klar löslich. Das Glucosid scheidet aus *Fehling'scher* Lösung beim Kochen, obwohl es Silberdiamminlösung nicht reduziert, Kupfer(I)-oxyd ab.

Zur Analyse wurde 6 Stunden im Hochvakuum getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,414 mg Subst. gaben 6,984 mg CO<sub>2</sub> und 1,684 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>14</sub> (578,51) Ber. C 56,05 H 5,22%

Gef. „ 55,83 „ 5,39%

$[\alpha]_D^{20} = -128,7^{\circ} \pm 6^{\circ}$  (c = 1,422 in Methanol)

0,1422 g Subst. zu 10,00 cm<sup>3</sup>; l = 0,9504 dm;  $\alpha_D^{20} = -0,27^{\circ}$

Reacetylierung: 80 mg des oben erhaltenen Glucosides wurden in 2 cm<sup>3</sup> Pyridin und 2 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid gelöst. Nach Stehen über Nacht wurde unter Calciumchloridverschluss 1 Stunde bei 70°—75° gehalten. Nach Abdestillieren des Pyridins und des Überschusses an Acetanhydrid im Vakuum wurde der Rückstand in Benzol aufgenommen und wie üblich mit Salzsäure, Kaliumhydrogencarbonatlösung und Wasser neutral gewaschen. Beim Eindampfen im Vakuum hinterliess die über Natriumsulfat getrocknete Benzollösung 132 mg (theoretisch 127 mg). Der Rückstand wurde in 2 cm<sup>3</sup> Methanol warm gelöst und zur Krystallisation 12 Stunden stehen gelassen. Die abgeschiedenen Nadeln wogen nach dem Waschen mit Methanol 34 mg. Aus den Mutterlaugen konnte auch nach Nachacetylieren mit Pyridin-Acetanhydrid keine weitere Menge krystallisiertes Acetat erhalten werden.

Natriumsalz: 100 mg Glucofrangulin wurden in 2 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und mit 30 mg Natriummethylat in 2 cm<sup>3</sup> Methanol versetzt. Die dunkelrot gefärbte Lösung begann nach einiger Zeit Prismen abzuscheiden. Durch Zusatz von etwas Chloroform oder Aceton wird die Krystallisation vervollständigt. Die Krystalle wurden aus absolutem Alkohol umkrystallisiert und zeigten einen unscharfen Zersetzungspunkt bei 180°.

Zur Analyse wurde die Substanz bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, im Schweinchen eingewogen und mit Kaliumdichromat verbrannt.

3,431 mg Subst. gaben 6,542 mg CO<sub>2</sub> und 1,437 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>O<sub>14</sub>Na<sub>2</sub> (622,47) Ber. C 52,09 H 4,53%

Gef. „ 52,03 „ 4,69%

#### Emodinbestimmungen.

Gravimetrisch: 2,0 g Extrakt A wurden mit 15 cm<sup>3</sup> 5-proz. Schwefelsäure 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit Chloroform erschöpfend ausgeschüttelt. Den vereinigten Chloroform-Lösungen, die neben Emodin noch sehr viele Ballaststoffe enthielten, wurde das Emodin mit 2-n. Sodalösung entzogen und daraus nach dem Ansäuern mit Salzsäure durch Ausschütteln mit Chloroform das Emodin schon ziemlich rein erhalten. Es wurde in Pyridin und Acetanhydrid acetyliert. Die übliche Aufarbeitung (siehe S. 321) lieferte 350 mg, aus denen durch Krystallisation aus Chloroform-Äther 300 mg Emodin-triacetat vom Smp. 194°—195° erhalten wurden. 300 mg Triacetat entsprechen 200 mg Emodin. Der Extrakt ist also 10-proz.

Kolorimetrisch: 0,100 g Extrakt A wurden mit 50 g Chloroform und 8 cm<sup>3</sup> 20-proz. Schwefelsäure auf dem Wasserbad eine Stunde unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde ein gewogener Teil (ca. 1/5 der Gesamtmenge) der abgetrennten Chloroformlösung auf 2 cm<sup>3</sup> eingedampft, und daraus mit 5-proz. Kalilauge das Emodin

ausgeschüttelt. Die Kalilauge wurde auf genau 100 cm<sup>3</sup> aufgefüllt und darin das Emodin durch Vergleich der roten Färbung mit einer wässrigen Kobaltnitratlösung 1:1 bestimmt. Der Emodingehalt beträgt nach dieser Methode 10,5%.

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

Laboratorium der *Gaba A.G.*, Basel.

#### 46. La preparazione di piridil- e piperidil-arilacetoni-trili e di alcuni prodotti di trasformazione (Parte II<sup>a</sup>)

di *Leandro Panizzon*.

(2. II. 46.)

##### Parte teorica.

Nella prima parte di questo lavoro<sup>1)</sup> abbiamo descritto la preparazione di nitrili appartenenti contemporaneamente alla serie aromatica e a quella eterociclica. Questi nitrili vennero allora trasformati in amidi ed in esteri. Il nucleo piridinico di questi derivati venne inoltre idrogenato cataliticamente secondo *Adams* con formazione di composti piperidinici. Le amidi così idrogenate furono infine saponificate agli acidi piperidinici corrispondenti.

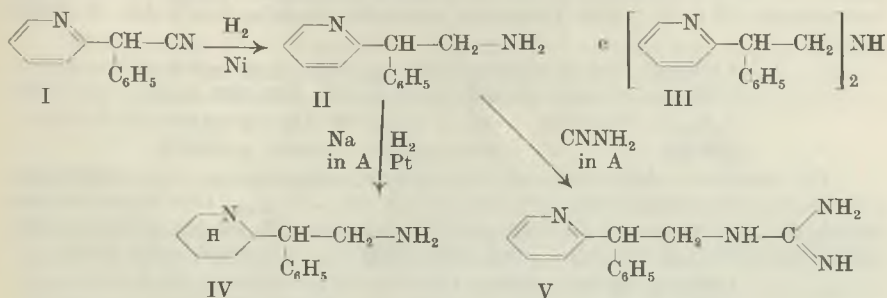
In questa seconda parte comunichiamo la trasformazione dei nitrili in amine e in chetoni. Le amine si ottennero per riduzione catalitica dei nitrili e i chetoni per azione di alogenuri alchilici secondo *Grignard* sui nitrili stessi.

L'idrogenazione del gruppo nitrilico, effettuata in presenza di nichel come catalizzatore e di alcool come solvente, diede luogo in un caso alla formazione contemporanea dell'amina primaria e di quella secondaria. Mediante aggiunta di ammoniaca gassosa si può aumentare il rendimento in amina primaria. A partire dall' $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -piridil-(2)-acetoni-trile (I)<sup>2)</sup> si ottennero così la  $\beta$ -fenil- $\beta$ -piridil-(2)-etilamina (II) e la di- $[\beta$ -fenil- $\beta$ -piridil-(2)-etil]amina (III). La separazione delle due basi presentò molte difficoltà: mentre la prima è facilmente distillabile nel vuoto la seconda, di peso molecolare alquanto alto, si decompone ad alta temperatura. La buona cristallizzabilità dell'acetato della base primaria in acetato d'etile ci permise infine una separazione abbastanza netta delle due sostanze. La preparazione della  $\beta$ -fenil- $\beta$ -piperidil-(2)-etilamina (IV) a partire dalla base piridinica (II) avvenne cataliticamente in presenza di platino secondo *Adams* a temperatura ordinaria oppure mediante sodio e alcool

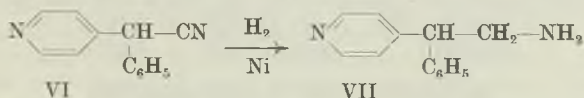
<sup>1)</sup> *L. Panizzon*, *Helv.* **27**, 1748 (1944).

<sup>2)</sup> Per la preparazione vedi loc. cit. pag. 1751.

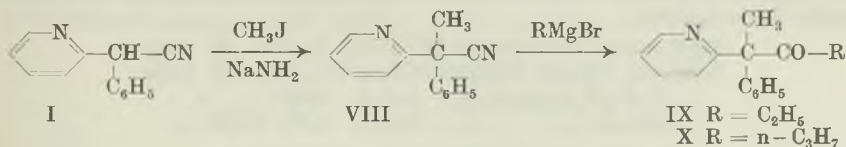
secondo *Bouveault-Blanc*. La base piridinica (II) sotto forma di acetato venne inoltre trasformata per mezzo di cianamide in soluzione alcoolica nella  $\beta$ -fenil- $\beta$ -piridil-(2)-etilguanidina (V).



Anche l' $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -piridil-(4)-acetonitrile (VI)<sup>1)</sup> coll'azoto piridinico in posizione 4 venne sottoposto alla riduzione catalitica in presenza di nichel. In questo caso però non si riuscì a constatare la presenza della base secondaria accanto a quella primaria (VII).



Quanto alla preparazione dei chetoni è da notare un fatto interessante. I nitrili del tipo I, presentanti cioè ancora un idrogeno sostituibile, come l' $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -piridil-(2)-acetonitrile e l' $\alpha$ -naftil-(1')- $\alpha$ -piridil-(2)-acetonitrile non reagiscono cogli alogenuri di alchilmagnesio anche in soluzione di anisolo, che permette una temperatura di reazione più elevata di quella concessa dall'etere, solvente usato ordinariamente per la reazione di *Grignard*. L' $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -metil- $\alpha$ -piridil-(2)-acetonitrile (VIII) invece, completamente sostituito in posizione  $\alpha$  e di cui diamo la preparazione in questa comunicazione, reagisce alquanto bene.



### Parte sperimentale.

#### A. Preparazione delle amine.

##### $\beta$ -Fenil- $\beta$ -piridil-(2)-etilamina (II).

20 g. di  $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -piridil-(2)-acetonitrile (I) vennero disciolti in 150 cm<sup>3</sup> d'alcool etilico assoluto e idrogenati in presenza di 4 g. di catalizzatore al nichel (preparato secondo *Rupe* per riduzione dell'ossido a 360—380° in corrente di idrogeno) in autoclave a 60—70°.

<sup>1)</sup> Per la preparazione vedi loc. cit. pag. 1752.



Dopo assorbimento della quantità di idrogeno calcolata per la riduzione del gruppo  $-C \equiv N$  (4 atomi), la pressione rimase costante. Si lasciò raffreddare, si filtrò dal catalizzatore e si evaporò la soluzione. Dal residuo oleoso ottenuto si precipitò mediante aggiunta di 200 cm<sup>3</sup> di acetato d'etile e di 4 cm<sup>3</sup> di acido acetico glaciale l'acetato della base primaria (10 g.) p. f. 124°. Esso venne ricristallizzato da acetato d'etile. È solubile in acqua.

4,128 mg. di sost. diedero	10,56 mg. CO <sub>2</sub>	e	2,53 mg. H <sub>2</sub> O
1,767 mg. di sost. diedero	0,168 cm <sup>3</sup> N <sub>2</sub>	(23°, 747 mm.)	
C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> ·CH <sub>3</sub> COOH	calc. C 69,72	H 7,03	N 10,85%
(258,16)	trov. ,, 69,77	,, 6,86	,, 10,81%

Per trattamento dell'acetato con soda caustica, estrazione con etere, evaporazione e distillazione del residuo etero si ottenne la base dal p. eb.<sub>12</sub>mm 170°, liquido incolore solubile al 2% in acqua. La  $\beta$ -fenil- $\beta$ -piridil-(2)-etilamina (II) esposta all'aria assorbe rapidamente l'anidride carbonica, i dati dell'analisi non sono perciò molto buoni.

4,909 mg. di sost. diedero	14,22 mg. CO <sub>2</sub>	e	3,24 mg. H <sub>2</sub> O
2,013 mg. di sost. diedero	0,255 cm <sup>3</sup> N <sub>2</sub>	(23°, 736 mm.)	
C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>	calc. C 78,74	H 7,12	N 14,14%
(198,12)	trov. ,, 79,05	,, 7,39	,, 14,15%

Il cloridrato preparato dalla base (II) in soluzione d'acetato d'etile con acido cloridrico gassoso si separò in forma cristallina e fuse a 210—211°.

4,529 mg. di sost. diedero	11,07 mg. CO <sub>2</sub>	e	2,60 mg. H <sub>2</sub> O
C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> ·HCl	calc. C 66,50	H 6,44%	
(234,59)	trov. ,, 66,67	,, 6,42%	

*Di-[\beta-fenil-\beta-piridil-(2)-etil]-amina (III).*

Questa base secondaria, che si forma contemporaneamente a quella primaria (II), venne isolata nel modo seguente: la soluzione di acetato d'etile ottenuta per filtrazione dell'acetato della base primaria venne evaporata, il residuo trattato con soda caustica e ripreso con etere. Dopo evaporazione dell'etere si ottenne una massa cristallina, che ricristallizzata da etere, fuse a 86°. La di-[\beta-fenil-\beta-piridil-(2)-etil]-amina (III) è insolubile in acqua, esano ed etere di petrolio, solubile però nella più parte degli altri solventi ordinari.

4,911 mg. di sost. diedero	14,77 mg. CO <sub>2</sub>	e	2,86 mg. H <sub>2</sub> O
1,335 mg. di sost. diedero	0,134 cm <sup>3</sup> N <sub>2</sub>	(23°, 735 mm.)	
C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub>	calc. C 82,28	H 6,64	N 11,08%
(379,22)	trov. ,, 82,08	,, 6,52	,, 11,19%

Essa forma un dibromidrato dal p. f. 140° e un dipicrato dal p. f. 179—180°. Ecco l'analisi di quest'ultimo.

1,036 mg. di sost. diedero	0,135 cm <sup>3</sup> N <sub>2</sub>	(23°, 749 mm.)	
1,627 mg. di sost. diedero	0,214 cm <sup>3</sup> N <sub>2</sub>	(22°, 745 mm.)	
C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> ·C <sub>12</sub> H <sub>6</sub> O <sub>14</sub> N <sub>6</sub>	calc. N 15,06%		
(837,32)	trov. ,, 15,00;	14,92%	

*\beta-Fenil-\beta-piperidil-(2)-etilamina (IV).*

a) Per idrogenazione nucleare con platino: 5,2 g. di acetato di  $\beta$ -fenil- $\beta$ -piridil-(2)-etilamina (II), disciolti in 100 cm<sup>3</sup> di acido acetico glaciale puro<sup>1)</sup>, vennero idrogenati in presenza di 0,2 g. di ossido di platino (secondo Adams) a 60°. In 5 ore furono assorbiti 1390 cm<sup>3</sup> di idrogeno (0°, 760 mm.): calcolati per la saturazione del nucleo piridinico (6 atomi) 1340 cm<sup>3</sup> di idrogeno. Dopo raffreddamento si filtrò, si evaporò la soluzione nel vuoto e dopo trattamento con soda caustica si estrasse con etere. Il residuo etero venne

<sup>1)</sup> Esente da acetaldeide per trattamento con anidride dell'acido cromatico e distillazione.



distillato nel vuoto: p. eb.<sub>0.15 mm</sub> 130—132°. Il distillato solidifica: p. f. 82°. Rendimento 3,5 g.

3,610 mg. di sost. diedero 10,09 mg. CO<sub>2</sub> e 3,09 mg. H<sub>2</sub>O

C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub>	calc. C 76,41	H 9,79%
(204,17)	trov. ,, 76,23	,, 9,58%

Si tratta della β-fenil-β-piperidil-(2)-etilamina (IV), sostanza poco solubile in acqua e in etere. Essa formò con acido acetico in soluzione d'acetato d'etile un acetato dal p. f. 99° e con acido cloridrico in soluzione alcoolica un dicloridrato che ricristallizzato da acetato d'etile fuse a circa 315—320°.

4,877 mg. di sost. diedero 9,98 mg. CO<sub>2</sub> e 3,41 mg. H<sub>2</sub>O

C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> ·2 HCl	calc. C 56,3	H 8,00%
	trov. ,, 55,8	,, 7,82%

b) Per riduzione secondo *Bouveault-Blanc*: 11 g. di β-fenil-β-piridil-(2)-etilamina (II) vennero trattati in soluzione alcoolica rapidamente con 40 g. di sodio e bolliti per 5 ore: dopo raffreddamento si evaporò nel vuoto, si disciolse il residuo in acqua e dopo aggiunta di soda caustica si estrasse con etere. Si procedette infine come nel metodo a). Si ottennero circa 8 g. di base piperidinica distillata che venne caratterizzata per titrazione e per mezzo dei punti di fusione del cloridrato e dell'acetato soli e misti con quelli preparati dalla base ottenuta col metodo a).

#### β-Fenil-β-piridil-(2)-etilguanidina (V).

13 g. di acetato della β-fenil-β-piridil-(2)-etilamina (II) vennero disciolti in 25 cm<sup>3</sup> di alcool e trattati con 2,1 g. di cianamide all'ebollizione durante 5 ore. La soluzione fu evaporata e il residuo solido ottenuto ricristallizzato da alcool-acetato d'etile. L'acetato della guanidina così ottenuto si separò allo stato cristallino e fuse a 202°.

4,760 mg. di sost. diedero 11,14 mg. CO<sub>2</sub> e 2,79 mg. H<sub>2</sub>O

1,480 mg. di sost. diedero 0,247 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°, 738 mm.)

C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> ·CH <sub>3</sub> COOH	calc. C 63,96	H 6,71	N 18,67%
(300,19)	trov. ,, 63,86	,, 6,56	,, 18,62%

#### β-Fenil-β-piridil-(4)-etilamina (VII).

L'idrogenazione della β-fenil-β-piridil-(4)-acetoneitrile (VI<sup>1</sup>) avvenne in modo del tutto analogo a quello descritto per il corrispondente composto (I). La soluzione alcoolica ottenuta dopo filtrazione del catalizzatore venne evaporata a secco, il residuo disciolto in acetato d'etile ed estratto con acqua. L'estratto acquoso fu neutralizzato con acido cloridrico ed evaporato. Si riuscì così ad ottenere il dicloridrato greggio della base primaria, che, ricristallizzato da alcool fuse a 200°. Esso è igroscopico. Data la maggior lontananza dell'azoto del gruppo piridinico dal gruppo fenile anch'esso ha funzione fortemente basica si da legare una molecola d'acido cloridrico. Si forma perciò in questo caso un dicloridrato.

4,031 mg. di sost. diedero 8,52 mg. CO<sub>2</sub> e 2,25 mg. H<sub>2</sub>O

1,792 mg. di sost. diedero 0,158 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (25°, 743 mm.)

C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> ·2 HCl	calc. C 57,55	H 5,95	N 10,34%
(571,05)	trov. ,, 57,63	,, 6,24	,, 9,87%

Dopo estrazione della soluzione d'acetato d'etile con acqua essa venne evaporata a secco. Dal residuo non si riuscì ad ottenere nessuna altra sostanza le cui proprietà corrispondessero con sicurezza a quelle attendibili per la base secondaria.

### B. Preparazione di un altro nitrile.

#### α-Fenil-α-metil-α-piridil-(2)-acetoneitrile (VIII).

Questo composto venne preparato secondo il metodo già descritto<sup>2</sup>), per la preparazione del corrispondente derivato etilico, per azione dell'ioduro di metile sull'α-fenil-α-

<sup>1</sup>) Per la preparazione vedi loc. cit. pag. 1752.

<sup>2</sup>) Vedi loc. cit. pag. 1751.

piridil-(2)-acetoneitrile (I) in presenza di amiduro di sodio in soluzione toluenica. Esso è un liquido dal p. eb.<sub>16</sub>mm. 185—186°.

3,881 mg. di sost. diedero 11,49 mg. CO<sub>2</sub> e 1,92 mg. H<sub>2</sub>O

3,555 mg. di sost. diedero 429 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (25°, 736 mm.)

C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub>	calc. C 80,74	H 5,81	N 13,45%
(208,11)	trov. ,, 80,79	,, 5,68	,, 13,39%

### C. Preparazione dei chetoni.

#### *α*-Fenil-*α*-piridil-(2)-dietylchetone (IX).

Ad una soluzione di bromuro di etilmagnesio, preparata da 16 g. di bromuro d'etile e 3,6 g. di magnesio in 100 cm<sup>3</sup> di etere assoluto, si aggiunse a poco a poco una soluzione di 21 g. di *α*-fenil-*α*-metil-*α*-piridil-(2)-acetoneitrile (VIII) in 50 cm<sup>3</sup> di etere assoluto. Dopo la reazione si riscaldò ancora per 3 ore all'ebollizione. In seguito si raffreddò e si decompose il composto metallorganico formatosi con ghiaccio ed acido cloridrico diluito. La soluzione acquosa venne separata, addizionata d'ammoniaca in eccesso e estratta con etere. Il residuo della soluzione eterea disidratata ed evaporata fu frazionato nel vuoto spinto. Il chetone distillò a un p. eb.<sub>0,3</sub>mm. 135—142° e si solidificò subito. Rendimento 19 g. Ricristallizzato da etere e etere di petrolio esso fuse a 74°. È pochissimo solubile in acqua, solubile facilmente in alcool, acetato d'etile, acetone ed etere. Con acido cloridrico in soluzione alcoolica si ottenne il cloridrato dal p. f. 131°.

3,553 mg. di sost. diedero 9,12 mg. CO<sub>2</sub> e 2,14 mg. H<sub>2</sub>O

4,050 mg. di sost. diedero 2,05 mg. AgCl

C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> ON·HCl	calc. C 69,67	H 6,58	Cl 12,86%
(275,60)	trov. ,, 70,04	,, 6,74	,, 12,66%

La basa pura per l'analisi venne preparata a partire dal suo cloridrato essendo questo più facile da purificarsi:

3,990 mg. di sost. diedero 11,71 mg. CO<sub>2</sub> e 2,54 mg. H<sub>2</sub>O

C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>ON calc. C 80,29 H 7,16%

(239,14) trov. ,, 80,09 ,, 7,12%

#### *α*-Fenil-*α*-piridil-(2)-etyl-propilchetone (X).

Questo chetone venne preparato allo stesso modo come il composto descritto nell'esempio precedente partendo dallo stesso nitrile e dal bromuro di n-propil-magnesio in soluzione eterea. A reazione terminata si decompose con ghiaccio e si estrasse la soluzione eterea con acido cloridrico diluito. Il cloridrato del chetone formatosi, non molto solubile in un eccesso di acido cloridrico, si separò tosto allo stato cristallino. Si ottennero così a partire da 42 g. di *α*-fenil-*α*-metil-*α*-piridil-(2)-acetoneitrile 33 g. di cloridrato dell'*α*-fenil-*α*-piridil-(2)-etyl-propilchetone dal p. f. 125—126°.

3,06 mg. di sost. diedero 127 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°, 729 mm.)

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ON·HCl (289,62) calc. N 4,83 trov. N 4,57%

La soluzione cloridrica formò per trattamento con ammoniaca in eccesso, estrazione con etere, evaporazione e distillazione altri 12 g. della base dal p. eb.<sub>0,2</sub>mm 135—148°. La base preparata dal cloridrato mediante soluzione in acqua e precipitazione con soda solidifica subito e possiede un p. f. 53—54°. Essa non è facile da ottenersi allo stato purissimo, data la sua grande solubilità nei solventi organici:

3,320 mg. di sost. diedero 9,71 mg. CO<sub>2</sub> e 2,22 mg. H<sub>2</sub>O

3,50 mg. di sost. diedero 166 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°, 741 mm.)

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ON calc. C 80,57 H 7,56 N 5,53%

(253,15) trov. ,, 79,82 ,, 7,48 ,, 5,31%

Le analisi furono eseguite nel nostro laboratorio micro-analitico sotto la guida del dott. H. Gysel.

Laboratori di ricerca della *Ciba, Società Anonima*, Basilea,  
Reparto farmaceutico.

## 47. Die Trennungseffekte bei einer Destillation von Gemischen mit beliebig vielen Komponenten

von Werner Kuhn.

(4. II. 46.)

### 1. Einleitung.

Vor einiger Zeit wurde eine quantitative Betrachtung der Verhältnisse wiedergegeben, welche bei der Trennung binärer Gemische durch Destillation in einer Platten- oder Röhrenkolonne vorliegen<sup>1)</sup>. Es zeigte sich unter anderem folgendes:

1) Wenn die Konzentration des ersten Bestandteils des binären Gemisches in Mol/l in der flüssigen Phase mit  $c_{1a}$ , die des zweiten mit  $c_{2a}$  bezeichnet wird, die Konzentration im Dampf entsprechend mit  $c_{1b}$ , bzw.  $c_{2b}$ , so ist die relative Konzentration des ersten Bestandteils in der flüssigen Phase gleich

$$\gamma_{1a} = \frac{c_{1a}}{c_{1a} + c_{2a}} \quad (1)$$

entsprechend die des zweiten

$$\gamma_{2a} = \frac{c_{2a}}{c_{1a} + c_{2a}} = 1 - \gamma_{1a} \quad (2)$$

und entsprechend in der Dampfphase

$$\gamma_{1b} = \frac{c_{1b}}{c_{1b} + c_{2b}} \quad (3)$$

$$\gamma_{2b} = \frac{c_{2b}}{c_{1b} + c_{2b}} = 1 - \gamma_{1b} \quad (4)$$

Für eine einfache nicht vervollkommnete Destillation gilt dann

$$\frac{\gamma_{1b}}{1 - \gamma_{1b}} = \frac{\gamma_{1a}}{1 - \gamma_{1a}} e^{\delta_{11}} \quad (5)$$

wo

$$e^{\delta_{11}} = \frac{p_{10}}{p_{20}} \quad (6)$$

ist.  $\delta_{12}$  ist der die nicht vervollkommnete Einzeldestillation kennzeichnende Trennfaktor;  $p_{10}$  ist der Dampfdruck der ersten,  $p_{20}$  der der reinen zweiten Komponente bei der Versuchstemperatur. Für Stoffe, deren Siedepunkte sehr benachbart liegen, gilt näherungsweise

$$\delta_{12} = 10,7 \frac{\Delta T_s}{T} \quad (\text{näherungsweise für kleine Werte von } \Delta T_s) \quad (7)$$

<sup>1)</sup> W. Kuhn, Helv. 25, 252 (1942), im folgenden mit I. c. I bezeichnet; W. Kuhn und K. Ryffel, Helv. 26, 1693 (1943), im folgenden mit I. c. II bezeichnet.

wo  $\Delta T_s$  die Differenz der bei Atmosphärendruck gemessenen Siedetemperaturen,  $T$  die absolute Temperatur ist, bei welcher die Trennung durchgeführt wird.

Auf Grund von (2), (4) und (6) können wir an Stelle von (5) offenbar der Reihe nach auch schreiben:

$$\frac{\gamma_{1b}}{\gamma_{2b}} = \frac{\gamma_{1a}}{\gamma_{2a}} \frac{P_{10}}{P_{20}} \quad (8)$$

$$\frac{\gamma_{1b}}{1 - \gamma_{1b}} = \frac{\gamma_{1a}}{\gamma_{2a}} \frac{P_{10}}{P_{20}} \quad (9)$$

und hieraus durch Auflösung nach  $\gamma_{1b}$ :

$$\gamma_{1b} = \frac{\gamma_{1a} P_{10}}{\gamma_{1a} P_{10} + \gamma_{2a} P_{20}} \quad (10)$$

Für  $\gamma_{2b}$  wird entsprechend

$$\gamma_{2b} = \frac{\gamma_{2a} P_{20}}{\gamma_{1a} P_{10} + \gamma_{2a} P_{20}} \quad (11)$$

2) Die Benützung eines Fraktionieraufsatzes hat zur Folge, dass in einer Operation dasselbe Ergebnis erzielt werden kann wie durch  $n$  hintereinander durchgeführte nicht vervollkommnete Einzeldestillationen. Die durch Benützung des Fraktionieraufsatzes erzielte Trennstufenzahl  $n$  ist, wenn die Entnahmegeschwindigkeit sehr klein, also das Rücklaufverhältnis sehr gross gemacht wird, für eine Röhrenkolonne gleich

$$n = \mathcal{L} \bar{u} \frac{4 D}{\bar{u}^2 r^2 + 4 D^2} \quad (12)$$

für eine Plattenkolonne gleich

$$n = \mathcal{L} \bar{u} \frac{2 D}{\bar{u}^2 a^2 + 2 D^2} \quad (13)$$

Dabei ist  $\mathcal{L}$  die Länge der Fraktioniersäule,  $\bar{u}$  die mittlere Translationsgeschwindigkeit des in der Säule aufsteigenden Dampfes,  $D$  die Diffusionskonstante im Dampf;  $r$  ist im Falle der Röhrenkolonne der Rohrradius,  $a$  im Falle der Plattenkolonne der halbe Abstand der einander gegenüberstehenden, den Trennraum abgrenzenden planparallelen Platten.

Die Anzahl der Trennstufen, welche bei genügend grossem Rücklaufverhältnis erzielt werden kann, hängt nach (12) und (13) von der Strömungsgeschwindigkeit  $\bar{u}$  des Dampfes, von der Diffusionskonstante  $D$  des Dampfes sowie von den geometrischen Abmessungen der Fraktioniersäule, jedoch nicht von der Grösse des Trennfaktors  $\delta$  (Gleichung 5 und 6) ab. Die Anzahl der Trennstufen ist also unabhängig davon, ob es sich um ein leicht oder ein schwer trennbares Gemisch handelt und, sobald die Diffusionskonstante  $D$  gegeben ist,



auch nicht von den sonstigen Eigenschaften der im Gemisch vorgelegten Substanzen. Nach den l. c. I angegebenen Überlegungen ist dies darauf zurückzuführen, dass unter den beschriebenen Umständen eine bestimmte Strecke  $\lambda$  besteht, um die wir in der Säule nach oben fortschreiten müssen, damit sich der aufsteigende Dampf mit der herabfliessenden Flüssigkeit austauschen, d. h. einmal im Sinne der Gleichungen (8) und (9) ins Gleichgewicht setzen kann. Es ist ersichtlich, dass die Grösse der Strecke  $\lambda$  tatsächlich nur von der Strömungsgeschwindigkeit  $\bar{u}$  des Dampfes, der Diffusionskonstante im Dampf und von  $r$  bzw.  $a$  abhängen kann. Die Grösse  $\lambda$  ist, beiläufig bemerkt, gleich  $\mathcal{L}/n$  (vgl. l. c. II, S. 1708), also nach (12) und (13) für eine Röhrenkolonne gleich

$$\lambda = \frac{\bar{u}^2 r^2 + 4 D^2}{4 \bar{u} D} \quad \text{Röhrenkolonne, grosses Rücklaufverhältnis} \quad (14)$$

und für eine Plattenkolonne gleich

$$\lambda = \frac{\bar{u}^2 a^2 + 2 D^2}{2 \bar{u} D} \quad \text{Plattenkolonne, grosses Rücklaufverhältnis} \quad (15)$$

Wenn das Rücklaufverhältnis nicht genügend gross gemacht wird, so fällt die oben beschriebene Einfachheit weg; wir wollen daher für das Folgende einfache Verhältnisse, d. h. unter anderem ein grosses Rücklaufverhältnis voraussetzen. Wir werden ferner mit einer mittleren Diffusionskonstante  $D$  der im Gemisch vorhandenen Substanzen rechnen. Die l. c. I angegebene Formel für die Berechnung von  $D$  zeigt, dass die Diffusionskonstanten für Substanzen von ähnlichem Molekulargewicht und ähnlicher Dichte nur wenig voneinander abweichen. Für schwer zu trennende Gemische, auf welche unsere Betrachtungen vorwiegend Bezug nehmen, ist also die Annahme einer mittleren, von den Mischungsverhältnissen unabhängigen Diffusionskonstante für die Dämpfe naheliegend und unbedenklich.

Anschliessend sei noch bemerkt, dass nach den l. c. I gegebenen Betrachtungen im Grunde genommen auch die Strömungsgeschwindigkeit des an der Wand herabfliessenden Kondensates sowie die Diffusionskonstante im Kondensat in die den Trenneffekt beschreibenden Formeln eingeht; die l. c. I an Hand der praktisch vorkommenden Zahlenwerte durchgeführte Betrachtung zeigt aber, dass die Verhältnisse im Kondensat im Falle einer Destillation praktisch keine Rolle spielen.

3) Die durch die Destillation mit dem Fraktionieraufsatz bzw. durch  $n$  Einzeldestillationen ( $n$  aus 12 oder 13 zu entnehmen) bewirkte Trennung beschrieben wir durch

$$\frac{\gamma_{1e}}{1 - \gamma_{1e}} = \frac{\gamma_{10}}{1 - \gamma_{10}} e^{n \Delta_s} \quad (16)$$

wenn wir unter  $\gamma_{10}$  die relative Konzentration des ersten Bestandteils im Ausgangsprodukt, unter  $\gamma_{1e}$  im Endprodukt verstehen. Ist  $\gamma_{20}$

bzw.  $\gamma_{2e}$  die relative Konzentration des zweiten Bestandteils im Ausgangs- bzw. Endprodukt, und berücksichtigt man, dass analog (2) und (4) zu gelten hat:

$$\gamma_{20} = 1 - \gamma_{10} \quad (17)$$

und

$$\gamma_{2e} = 1 - \gamma_{1e} \quad (18)$$

so kann offenbar anstatt (16) unter Berücksichtigung von (6) geschrieben werden:

$$\frac{\gamma_{1e}}{1 - \gamma_{1e}} = \frac{\gamma_{10}}{\gamma_{20}} \left( \frac{P_{10}}{P_{20}} \right)^n \quad (19)$$

Diese Beziehung ist der Gleichung (9) analog und liefert durch Auflösung nach  $\gamma_{1e}$ :

$$\gamma_{1e} = \frac{\gamma_{10} P_{10}^n}{\gamma_{10} P_{10}^n + \gamma_{20} P_{20}^n} \quad (20)$$

Für  $\gamma_{2e}$  wird entsprechend und analog zu Gleichung (11):

$$\gamma_{2e} = \frac{\gamma_{20} P_{20}^n}{\gamma_{10} P_{10}^n + \gamma_{20} P_{20}^n} \quad (21)$$

## 2. Verallgemeinerung auf den Fall einfacher Gemische mit beliebig vielen Komponenten.

Anschliessend an diese teils an sich bekannten, teils in den erwähnten Arbeiten gewonnenen Einsichten wollen wir nachstehend das Problem der Trenneffekte behandeln, welche bei der einfachen und vervollkommneten Destillation eines Gemisches mit beliebig vielen Komponenten eintreten werden.

Ähnlich wie bei der Beschreibung der Trenneffekte in einem binären Gemisch werden wir hier, zunächst wenigstens, einfache Verhältnisse, wie z. B. das Fehlen spezifischer Beeinflussungen der Komponenten in der Flüssigkeit oder im Dampfe (Nichtauftreten azeotroper Gemische usw.) voraussetzen. Ausserdem werden wir, wie schon angedeutet wurde, beim Stoffaustausch zwischen dem in der Kolonne hochsteigenden Dampf und dem an der Wand herunterfliessenden Kondensat für alle im Dampf vorhandenen Bestandteile eine mittlere Diffusionskonstante  $D$  voraussetzen. Diese Annahme hat zur Folge, dass die Strecke, um die wir in der Kolonne aufwärts gehen müssen, damit eine Verschiebung der Konzentrationen, welche durch eine einzige nicht vervollkommnete Einzeldestillation erzielt würde, erreicht wird, durch die in (14) und (15) festgehaltene Grösse  $\lambda$  gegeben ist. Die weitere Folge hiervon wird sein, dass die insgesamt in der Säule zu erzielende Anzahl von Trennstufen durch (12) und (13) gegeben ist. Die Aufgabe der Beschreibung der Trenneffekte, welche durch die Fraktioniersäule (im Falle genügend

kleiner Entnahme) bewirkt wird, ist dann zurückgeführt auf die Frage nach den Trenneffekten, welche durch  $n$  hintereinander durchgeführte nicht vervollkommnete Einzeldestillationen erzielt werden. Um diese Aufgabe zu behandeln, beschreiben wir zuerst die Verschiebung der Konzentrationen, welche bei einem aus beliebig vielen Komponenten bestehenden Gemisch durch eine nicht vervollkommnete Einzeldestillation bewirkt wird.

a) Konzentrationsverschiebung durch eine nicht vervollkommnete Einzeldestillation an einem aus beliebig vielen Komponenten bestehenden Gemisch.

Die Konzentrationen in Mol/l in der flüssig  $n$  Phase eines aus  $j$  Komponenten bestehenden Gemisches seien mit  $c_{1a}, c_{2a} \dots c_{ja}$  bezeichnet, die Konzentrationen im Dampf entsprechend mit  $c_{1b}, c_{2b} \dots c_{jb}$ . Die relative Konzentration des ersten Bestandteils in der flüssigen Phase ist dann

$$\gamma_{1a} = \frac{c_{1a}}{c_{1a} + c_{2a} + \dots + c_{ja}} \quad (22)$$

für den zweiten Bestandteil entsprechend

$$\gamma_{2a} = \frac{c_{2a}}{c_{1a} + c_{2a} + \dots + c_{ja}} \quad (22,1)$$

usw., wobei offenbar gilt

$$\gamma_{1a} + \gamma_{2a} + \dots + \gamma_{ja} = 1 \quad (23)$$

Für die Dampfphase haben wir entsprechend

$$\gamma_{1b} = \frac{c_{1b}}{c_{1b} + c_{2b} + \dots + c_{jb}}; \gamma_{2b} = \frac{c_{2b}}{c_{1b} + c_{2b} + \dots + c_{jb}}; \dots \gamma_{jb} = \frac{c_{jb}}{c_{1b} + c_{2b} + \dots + c_{jb}} \quad (24)$$

wobei

$$\gamma_{1b} + \gamma_{2b} + \dots + \gamma_{jb} = 1 \quad (25)$$

ist. Es seien ferner

$$P_{10}, P_{20}, P_{30} \dots P_{j0}$$

die Sättigungsdrucke der reinen ersten, zweiten, ...  $j$ -ten Komponenten des Gemisches bei der Versuchstemperatur. Nun ist in einem Gemisch, zwischen dessen Komponenten keine spezifischen Beeinflussungen stattfinden, der Partialdruck  $p_1$  der ersten Komponente direkt proportional der relativen Konzentration  $\gamma_{1a}$  der ersten Komponente in der Flüssigkeit und proportional dem Sättigungsdruck  $p_{10}$  der reinen ersten Komponente, in solcher Weise, dass  $p_1$  für  $\gamma_{1a} = 1$  in  $p_{10}$  übergeht, also

$$P_1 = \gamma_{1a} \cdot P_{10} \quad (26,1)$$

Entsprechend wird gelten

$$P_2 = \gamma_{2a} \cdot P_{20} \quad (26,2)$$

.....

$$P_j = \gamma_{ja} \cdot P_{j0} \quad (26,j)$$

Nun ist die Konzentration  $c_{1b}$  in Mol pro Liter im Dampf, welcher bei der Temperatur  $T$  mit der Flüssigkeit im Gleichgewicht steht, zufolge von (26) gleich

$$c_{1b} = \frac{P_1}{RT} = \frac{\gamma_{1a} P_{10}}{RT} \quad (27,1)$$

Entsprechend gilt für die weiteren Komponenten

$$c_{2b} = \frac{\gamma_{2a} P_{20}}{RT} \quad (27,2)$$

.....

$$c_{jb} = \frac{\gamma_{ja} P_{j0}}{RT} \quad (27,j)$$

Für die relative Konzentration  $\gamma_{1b}$  in dem mit der Flüssigkeit im Gleichgewicht befindlichen Dampf finden wir daher (auf Grund von (24) und (27)):

$$\gamma_{1b} = \frac{\gamma_{1a} P_{10}}{\gamma_{1a} P_{10} + \gamma_{2a} P_{20} + \dots + \gamma_{ja} P_{j0}} \quad (28,1)$$

und entsprechend für die andern Bestandteile

$$\gamma_{2b} = \frac{\gamma_{2a} P_{20}}{\gamma_{1a} P_{10} + \gamma_{2a} P_{20} + \dots + \gamma_{ja} P_{j0}} \quad (28,2)$$

.....

$$\gamma_{jb} = \frac{\gamma_{ja} P_{j0}}{\gamma_{1a} P_{10} + \gamma_{2a} P_{20} + \dots + \gamma_{ja} P_{j0}} \quad (28,i)$$

Dies sind Beziehungen, welche uns gestatten, die relativen Konzentrationen sämtlicher Komponenten des Gemisches im Dampf anzugeben, sofern die relative Konzentrationen in der Flüssigkeit sowie die Sättigungsdrucke der reinen Komponenten bei der Versuchstemperatur bekannt sind. Ein Vergleich zeigt, dass diese Beziehungen mit den für binäre Gemische gültigen Gleichungen (10) und (11) analog sind und dass (28) die Verallgemeinerung jener Beziehungen auf den Fall von Gemischen mit beliebig vielen Komponenten darstellt.

Indem wir jetzt die Quotienten von (28,1), (28,2) usw. bilden, erhalten wir

$$\frac{\gamma_{1b}}{\gamma_{2b}} = \frac{\gamma_{1a} P_{10}}{\gamma_{2a} P_{20}}; \quad \frac{\gamma_{1b}}{\gamma_{3b}} = \frac{\gamma_{1a} P_{10}}{\gamma_{3a} P_{30}}; \quad \dots \quad \frac{\gamma_{1b}}{\gamma_{jb}} = \frac{\gamma_{1a} P_{10}}{\gamma_{ja} P_{j0}} \quad (29)$$

Die Beziehungen (29) sind analog zu Gleichung (8). Sie sind insofern besonders einfach, als sie die relative Konzentration  $\gamma_{1b}$  des ersten Bestandteiles im Dampfe zu der des zweiten Bestandteiles  $\gamma_{2b}$  im Dampfe in Beziehung setzen, wobei sich zeigt, dass dieses Verhältnis ( $\gamma_{1b}/\gamma_{2b}$ ) nur von der Konzentration  $\gamma_{1a}$  des ersten und  $\gamma_{2a}$  des



zweiten Bestandteils in der Flüssigkeit und den Sättigungsdrücken  $p_{10}$  und  $p_{20}$  der reinen ersten und zweiten Komponenten, nicht aber von der Konzentration der übrigen Komponenten des Gemisches abhängt.

Dieser Umstand ermöglicht uns, in ganz einfacher Weise die Konzentrationsänderungen anzugeben, welche sich einstellen, wenn an die erste eine zweite nicht vervollkommnete Destillation angeschlossen wird. Nach Abschluss einer ersten nicht vervollkommenen Destillation (Wegführung des mit der Ausgangslösung im Gleichgewicht befindlichen Dampfes und Kondensation desselben zu einer Flüssigkeit) liegt als Ausgangsprodukt der zweiten nicht vervollkommenen Destillation eine Flüssigkeit vor, in welcher die relative Konzentrationen gleich  $\gamma_{1b}, \gamma_{2b} \dots \gamma_{jb}$  sind. Lassen wir diese Flüssigkeit sich mit einer Dampfphase ins Gleichgewicht setzen und bezeichnen wir die relativen Konzentrationen der Bestandteile in dem mit der Flüssigkeit im Gleichgewicht befindlichen Dampf mit  $\gamma_{1c}, \gamma_{2c} \dots \gamma_{jc}$ , so gilt offenbar ganz analog zu (29):

$$\frac{\gamma_{1c}}{\gamma_{2c}} = \frac{\gamma_{1b} p_{10}}{\gamma_{2b} p_{20}}$$

und dies ist wegen (29) gleich

$$\frac{\gamma_{1c}}{\gamma_{2c}} = \frac{\gamma_{1a}}{\gamma_{2a}} \left( \frac{p_{10}}{p_{20}} \right)^2 \tag{30,1}$$

Für die weiteren Bestandteile gilt entsprechend:

$$\frac{\gamma_{1c}}{\gamma_{3c}} = \frac{\gamma_{1a}}{\gamma_{3a}} \left( \frac{p_{10}}{p_{30}} \right)^2 \tag{30,2}$$

.....

$$\frac{\gamma_{1c}}{\gamma_{jc}} = \frac{\gamma_{1a}}{\gamma_{ja}} \left( \frac{p_{10}}{p_{j0}} \right)^2 \tag{30,j}$$

Die Beziehungen (30) setzen, wie wir sehen, die relativen Konzentrationen, welche nach (2) nicht vervollkommenen Einzeldestillationen vorliegen, mit den ursprünglich vorhandenen Konzentrationen und mit den Dampfdrücken der reinen Komponenten in Beziehung. In analoger Weise erhalten wir Beziehungen für die Konzentrationen, welche nach (3) usw. nicht vervollkommenen Einzeldestillationen vorliegen. Bezeichnen wir die relativen Ausgangskonzentrationen mit  $\gamma_{10} \dots \gamma_{j0}$ , die Endkonzentrationen nach Durchführung einer beliebigen Zahl  $n$  von nicht vervollkommenen Einzeldestillationen mit  $\gamma_{1e}, \gamma_{2e} \dots \gamma_{je}$ , so lauten die Beziehungen

$$\frac{\gamma_{1e}}{\gamma_{2e}} = \frac{\gamma_{10}}{\gamma_{20}} \frac{p_{10}^n}{p_{20}^n}; \quad \frac{\gamma_{1e}}{\gamma_{3e}} = \frac{\gamma_{10}}{\gamma_{30}} \frac{p_{10}^n}{p_{30}^n}; \quad \dots \quad \frac{\gamma_{1e}}{\gamma_{je}} = \frac{\gamma_{10}}{\gamma_{j0}} \frac{p_{10}^n}{p_{j0}^n} \tag{31}$$

Ausserdem gilt [siehe Gleichungen (23) und (25)] aus Definitionsgründen

$$\gamma_{10} + \gamma_{20} + \dots + \gamma_{j0} = 1 \quad (31,1)$$

$$\gamma_{1e} + \gamma_{2e} + \dots + \gamma_{je} = 1 \quad (31,2)$$

Stellen wir die Identität

$$\frac{\gamma_{1e}}{\gamma_{1e}} = \frac{\gamma_{10} P_{10}^n}{\gamma_{10} P_{10}^n} \quad (33,1)$$

fest und bilden die zu (31) reziproken Gleichungen

$$\frac{\gamma_{2e}}{\gamma_{1e}} = \frac{\gamma_{20} P_{20}^n}{\gamma_{10} P_{10}^n}; \quad \frac{\gamma_{3e}}{\gamma_{1e}} = \frac{\gamma_{30} P_{30}^n}{\gamma_{10} P_{10}^n}; \quad \dots \quad \frac{\gamma_{je}}{\gamma_{1e}} = \frac{\gamma_{j0} P_{j0}^n}{\gamma_{10} P_{10}^n} \quad (33)$$

so erhalten wir durch Addition der Gleichungen (33):

$$\frac{\gamma_{1e} + \gamma_{2e} + \dots + \gamma_{je}}{\gamma_{1e}} = \frac{\gamma_{10} P_{10}^n + \gamma_{20} P_{20}^n + \dots + \gamma_{j0} P_{j0}^n}{\gamma_{10} P_{10}^n}$$

oder, indem wir hiervon wieder das Reziproke nehmen und (31,2) berücksichtigen:

$$\gamma_{1e} = \frac{\gamma_{10} P_{10}^n}{\gamma_{10} P_{10}^n + \gamma_{20} P_{20}^n + \dots + \gamma_{j0} P_{j0}^n} \quad (34,1)$$

Analog hierzu erhalten wir für die relativen Konzentrationen der übrigen Bestandteile des Gemisches:

$$\gamma_{2e} = \frac{\gamma_{20} P_{20}^n}{\gamma_{10} P_{10}^n + \gamma_{20} P_{20}^n + \dots + \gamma_{j0} P_{j0}^n} \quad (34,2)$$

$$\dots \dots \dots$$

$$\gamma_{je} = \frac{\gamma_{j0} P_{j0}^n}{\gamma_{10} P_{10}^n + \gamma_{20} P_{20}^n + \dots + \gamma_{j0} P_{j0}^n} \quad (34,i)$$

Man bemerkt die weitgehende Analogie dieser Ausdrücke mit den Gleichungen (20) und (21), die sich auf ein binäres Gemisch bezogen. (34) stellt also die Verallgemeinerung von (20) und (21) auf den Fall eines aus beliebig vielen Bestandteilen bestehenden Gemisches dar.

Im übrigen können wir die Gleichungen (34) noch auf eine Form bringen, welche der für das binäre Gemisch geltenden Gleichung (16) analog ist:

Teilen wir in (34,1) rechterhand Zähler und Nenner je durch  $P_{10}^n$  und setzen wir

$$\frac{P_{10}}{P_{20}} = e^{\delta_{12}}; \quad \frac{P_{10}}{P_{30}} = e^{\delta_{13}}; \quad \dots \quad \frac{P_{10}}{P_{j0}} = e^{\delta_{1j}} \quad (35)$$

oder allgemein:

$$\frac{P_{10}}{P_{k0}} = e^{\delta_{1k}} = e^{-\Delta_{1k}}; \quad e^{\Delta_{1k}} = 1 \quad (35,1)$$

so erhalten wir anstatt (34,1):

$$\begin{aligned} \gamma_{1e} &= \frac{\gamma_{10}}{\gamma_{10} + \gamma_{20} e^{-n\delta_{12}} + \gamma_{30} e^{-n\delta_{13}} + \dots + \gamma_{j0} e^{-n\delta_{1j}}} \\ &= \frac{\gamma_{10}}{\gamma_{10} + \gamma_{20} e^{n\delta_{21}} + \gamma_{30} e^{n\delta_{31}} + \dots + \gamma_{j0} e^{n\delta_{j1}}} \end{aligned} \tag{36,1}$$

und analog für

$$\begin{aligned} \gamma_{2e} &= \frac{\gamma_{20}}{\gamma_{10} e^{n\delta_{12}} + \gamma_{20} e^{n\delta_{22}} + \gamma_{30} e^{-n\delta_{23}} + \dots + \gamma_{j0} e^{-n\delta_{2j}}} \\ &= \frac{\gamma_{20}}{\gamma_{10} e^{n\delta_{12}} + \gamma_{20} e^{n\delta_{22}} + \gamma_{30} e^{n\delta_{23}} + \dots + \gamma_{j0} e^{n\delta_{2j}}} \end{aligned} \tag{36,2}$$

$$\dots \dots \dots \tag{36,k}$$

$$\gamma_{ke} = \frac{\gamma_{k0}}{\gamma_{10} e^{n\delta_{1k}} + \gamma_{20} e^{n\delta_{2k}} + \dots + \gamma_{j0} e^{n\delta_{jk}}} \tag{36,k}$$

Die Beziehungen (34) und (36) gestatten uns, die mit Hilfe von n nicht vervollkommeneten Einzeldestillationen bzw. die bei einer damit gleichwertigen vervollkommeneten Kolonnendestillation erzielbaren relativen Endkonzentrationen  $\gamma_{1e} \dots \gamma_{je}$  anzugeben, wenn die Ausgangskonzentrationen  $\gamma_{10} \dots \gamma_{j0}$  vorgegeben sind, ebenso wie die Sättigungsdrucke  $p_{10} \dots p_{j0}$  der reinen Komponenten bei der Versuchstemperatur.

**Spezialfälle:**

Eine weitere Vereinfachung dieser Ausdrücke ist in Spezialfällen möglich. Insbesondere betrachten wir den Fall

$$\left. \begin{aligned} \delta_{13} &= 2 \cdot \delta_{12} \\ \delta_{14} &= 3 \cdot \delta_{12} \\ \dots & \dots \dots \dots \\ \delta_{1j} &= (j-1) \delta_{12} \end{aligned} \right\} \tag{37}$$

Wegen (7) ist dieser Spezialfall gleichbedeutend mit

$$\left. \begin{aligned} \Delta T_{13} &= 2 \Delta T_{12} \\ \Delta T_{14} &= 3 \Delta T_{12} \\ \dots & \dots \dots \dots \\ \Delta T_{1j} &= (j-1) \Delta T_{12} \end{aligned} \right\} \tag{38}$$

oder

$$\left. \begin{aligned} \Delta T_{23} &= \Delta T_{12} \\ \Delta T_{34} &= \Delta T_{12} \\ \dots & \dots \dots \dots \\ \Delta T_{j-1,j} &= \Delta T_{12} \end{aligned} \right\} \tag{38a}$$

d. h. damit, dass die Differenzen der Siedepunkte zweier benachbart siedender Substanzen des Ausgangsgemisches je gleich gross sind (lineare Folge der Siedepunkte).

Für die allgemeine Beziehung (36k) lässt sich in diesem Falle schreiben:

$$\gamma_{ke} = \frac{\gamma_{k0}}{\gamma_{10} e^{n(k-1)\delta_{12}} + \gamma_{20} e^{n(k-2)\delta_{12}} + \dots + \gamma_{j0} e^{n(k-j)\delta_{12}}} \quad (39)$$

(Spezialfall: Lineare Folge der Siedepunkte;  $\gamma_{10} \dots \gamma_{j0}$  beliebig)

Spezialfall: Sämtliche Ausgangskonzentrationen sind unter sich gleich. Eine nochmalige Vereinfachung dieser Beziehung lässt sich erzielen, wenn nicht nur eine lineare Folge der Siedepunkte der Ausgangsstoffe vorliegt, sondern wenn zudem die relativen Konzentrationen  $\gamma_{10}, \dots, \gamma_{j0}$  der Komponenten im Ausgangsgemisch alle gleich gross sind. In diesem Falle wird anstatt (39)

$$\gamma_{ke} = \frac{1}{e^{nk\delta_{12}} [e^{-n\delta_{12}} + e^{-2n\delta_{12}} + \dots + e^{-jn\delta_{12}}]} = e^{-n(k-1)\delta_{12}} \cdot \frac{1 - e^{-n\delta_{12}}}{1 - e^{-jn\delta_{12}}} \quad (40)$$

(Spezialfall: Lineare Folge der Siedepunkte;  $\gamma_{10} = \gamma_{20} = \dots = \gamma_{j0}$ )

Spezialfall: Die Ausgangskonzentrationen  $\gamma_{10} \dots \gamma_{j0}$  bilden eine (steigende oder fallende) geometrische Reihe. Ganz ähnlich wie im Falle  $\gamma_{10} = \gamma_{10} \dots = \gamma_{j0}$  lässt sich anschliessend an (39) auch der etwas allgemeinere Fall behandeln, dass die relativen Konzentrationen der Komponenten im Ausgangsgemisch ganz allgemein eine geometrische Reihe (mit steigenden oder auch fallenden Gliedern) bilden. Der Fall (40) wird darin eingeschlossen sein.

Es sei also

$$\left. \begin{aligned} \gamma_{20} &= \frac{1}{a} \cdot \gamma_{10} \\ \gamma_{30} &= \frac{1}{a^2} \cdot \gamma_{10} \\ \dots &\dots \dots \\ \gamma_{j0} &= \frac{1}{a^{(j-1)}} \cdot \gamma_{10} \end{aligned} \right\} \quad (41)$$

a kann dabei sowohl grösser als auch kleiner oder auch gleich 1 sein.

Wegen (31,1) gilt dann

$$\gamma_{10} \left[ 1 + \frac{1}{a} + \frac{1}{a^2} + \dots + \frac{1}{a^{(j-1)}} \right] = 1$$

woraus sofort folgt:

$$\gamma_{10} = \frac{1 - a^{-1}}{1 - a^{-j}} \quad (42)$$

weiter unter Benützung von (41):

$$\left. \begin{aligned} \gamma_{20} &= \frac{1}{a} \cdot \frac{1 - a^{-1}}{1 - a^{-j}} \\ \dots &\dots \dots \\ \gamma_{j0} &= \frac{1}{a^{(j-1)}} \cdot \frac{1 - a^{-1}}{1 - a^{-j}} \end{aligned} \right\} \quad (43)$$



Einsetzen dieser Werte in (39) liefert jetzt für die relative Konzentration der k-ten Komponenten des Gemisches im Endprodukt:

$$\begin{aligned} \gamma_{ke} &= \frac{a^{-(k-1)}}{e^{n(k-1)\delta_{12}} + a^{-1} e^{n(k-2)\delta_{12}} + \dots + a^{-(j-1)n(k-j)\delta_{12}}} \\ &= \frac{a^{-(k-1)}}{e^{n(k-1)\delta_{12}} [1 + a^{-1} e^{-n\delta_{12}} + a^{-2} e^{-2n\delta_{12}} + \dots + a^{-(j-1)n} e^{-(j-1)n\delta_{12}}]} \quad (44) \\ &= \frac{a^{-(k-1)}}{e^{n(k-1)\delta_{12}}} \cdot \frac{1 - a^{-j} e^{-jn\delta_{12}}}{1 - a^{-j} e^{-jn\delta_{12}}} \end{aligned}$$

(Spezialfall: Lineare Folge der Siedepunkte; die Ausgangskonzentrationen bilden eine geometrische Reihe)

Die Beziehung (44) gestattet uns, die relative Konzentration eines beliebigen Endproduktes bei einer mit n Trennstufen äquivalenten Destillation anzugeben, wenn die Konzentrationen im Ausgangsprodukt durch (41) und die Trennfaktoren durch (37) und (7) gegeben sind. Man erkennt auch, dass (44) für a = 1 [gleich grosse Konzentrationen aller Komponenten im Ausgangsgemisch] in die Beziehung (40) übergeht.

Zu (44) bemerken wir weiter, dass diese Beziehung durch Einführung der Abkürzung

$$b = a \cdot e^{n\delta_{12}} \quad (45)$$

übergeht in

$$\gamma_{ke} = \frac{1}{b^{(k-1)}} \frac{1 - b^{-1}}{1 - b^{-j}} \quad (46)$$

Man sieht sofort, dass diese Beziehung, falls b durch a ersetzt würde, mit (43) identisch wäre. Weiter sehen wir, dass für k = 1 wird:

$$\gamma_{1e} = \frac{1 - b^{-1}}{1 - b^{-j}} \quad (47,1)$$

und weiter durch Einsetzen dieses Wertes in (46):

$$\begin{aligned} \gamma_{2e} &= \frac{1}{b} \gamma_{1e} \\ \gamma_{3e} &= \frac{1}{b^2} \gamma_{1e} \\ &\dots\dots\dots \\ \gamma_{je} &= \frac{1}{b^{(j-1)}} \gamma_{1e} \end{aligned} \quad (47)$$

Die Beziehungen (47) sind zu (41) ganz analog und besagen: Falls die relativen Konzentrationen der Komponenten des Ausgangsgemisches eine geometrische Reihe (Gleichung 41) bilden, die Siedetemperaturen dagegen eine arithmetische Reihe (Gleichung 38), so bilden auch die am oberen Ende der Fraktioniersäule sich ausbildenden Endkonzentrationen eine geometrische Reihe (Gleichung 47). Dabei kann der Progressionsfaktor b der für die Endprodukte gültigen geometrischen Reihe aus dem Progressionsfaktor

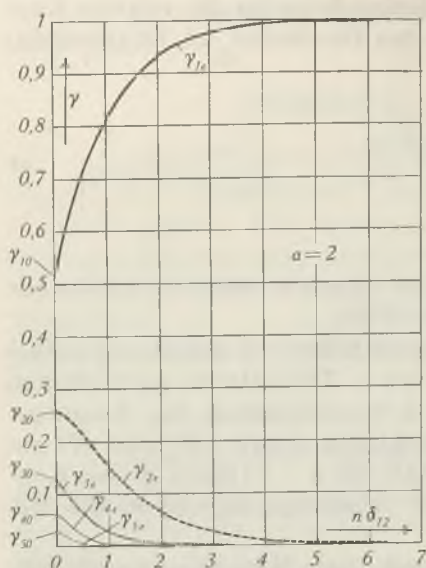


Fig. 1.

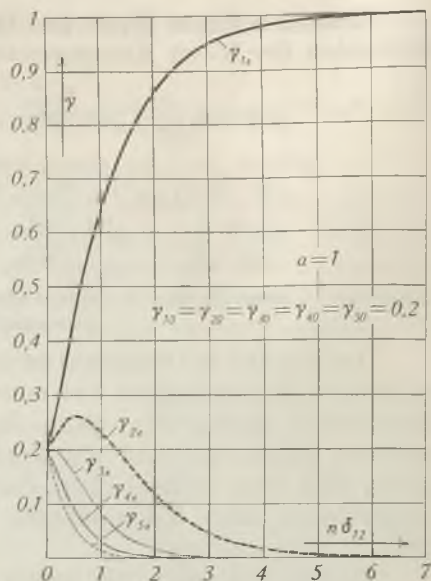


Fig. 2.

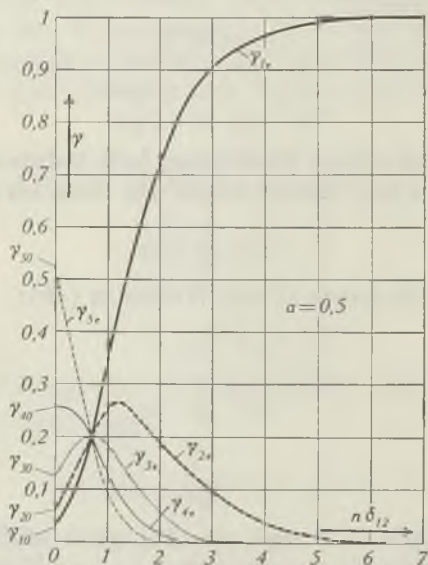


Fig. 3.

Fig. 1. Gemisch aus 5 Komponenten mit den relativen Ausgangskonzentrationen  $\gamma_{10} = 0,517$ ,  $\gamma_{20} = 0,258$ ,  $\gamma_{30} = 0,129$ ,  $\gamma_{40} = 0,065$ ,  $\gamma_{50} = 0,032$ . (Progressionsfaktor  $a = 2$ ); konstante Siedepunktsdifferenz aufeinanderfolgender Komponenten. Abhängigkeit der am oberen Ende der Säule sich einstellenden relativen Konzentration  $\gamma_e$  in Abhängigkeit vom Produkt  $n \cdot \delta_{12}$  [ $n$  = Zahl der Trennstufen,  $\delta_{12}$  = Trennfaktor benachbarter Komponenten, Gleichung 7].

Fig. 2. Gemisch aus 5 Komponenten, wie in Fig. 1, jedoch bei Voraussetzung gleicher Ausgangskonzentrationen sämtlicher Komponenten [ $\gamma_{10} = \gamma_{20} = \gamma_{30} = \gamma_{40} = \gamma_{50} = 0,2$ ; d. h. Progressionsfaktor  $a = 1$ ].

Fig. 3. Gemisch aus 5 Komponenten wie in Fig. 1, jedoch mit den relativen Ausgangskonzentrationen  $\gamma_{10} = 0,032$ ,  $\gamma_{20} = 0,065$ ,  $\gamma_{30} = 0,129$ ,  $\gamma_{40} = 0,258$ ,  $\gamma_{50} = 0,517$ .

a der für die Ausgangsprodukte gültigen geometrischen Reihe, aus der Zahl der Trennstufen  $n$  sowie aus dem für 2 benachbarte Komponenten wirksamen Trennfaktor  $\delta_{12}$  berechnet werden (Gleichung 45).

Für die Fälle  $a = 2$ ;  $a = 1$  und  $a = 0,5$  sind in Fig. 1, 2 und 3 für ein aus 5 Komponenten bestehendes Gemisch, bei welchem der Siedepunkt jeder Komponente von dem der nächsten um den gleichen Betrag verschieden ist, die Ausgangskonzentrationen  $\gamma_{10} \dots \gamma_{50}$  der 5 Komponenten (Kurvenanfangspunkt bei  $n\delta_{12} = 0$ ) sowie die am oberen Ende der Fraktioniersäule zu erhaltenden Konzentrationen der 5 Komponenten in Abhängigkeit von  $n \cdot \delta_{12}$  (Produkt aus Zahl der Trennstufen  $n$  mal Trennfaktor  $\delta_{12}$  zweier benachbarter Komponenten, zu berechnen aus Gleichung (7)) aufgetragen<sup>1)</sup>.

In Fig. 4 ist, ebenfalls für ein aus 5 Komponenten bestehendes Gemisch, bei welchem die Siedepunkte benachbarter Komponenten um konstante Beträge voneinander abweichen und bei welchen die Ausgangskonzentrationen eine geometrische Progression bilden, die relative Konzentration der 5 Komponenten in Abhängigkeit vom natürlichen Logarithmus des Progressionsparameters  $a$  bzw.  $b$ , welche Grösse als Abszisse aufgetragen ist, angegeben. Ist  $a$  (Progressionsfaktor in der Ausgangsmischung) gegeben, so sind die 5 Ausgangskonzentrationen gegeben durch die Schnittpunkte einer bei  $\ln a$  gezogenen Vertikalen mit den 5 in der Figur gezeichneten Kurven. Den Logarithmus des Progressionsfaktors  $b$  des am oberen Ende der Säule sich einstellenden Endproduktes erhalten wir, indem wir vom Punkte  $\ln a$  aus um den Betrag  $n\delta_{12}$  nach rechts gehen (indem ja nach Gleichung (45) gilt:  $\ln b = \ln a + n\delta_{12}$ ). Die relativen Konzentrationen, welche sich am oberen Ende der Säule einstellen, erhalten wir dann, indem wir am Punkte  $\ln b$  die Vertikale ziehen und die Schnittpunkte mit den 5 Kurven feststellen. Fig. 4 erlaubt also, die Konzentrationen der Endprodukte anzugeben für beliebige Werte von  $n\delta_{12}$  und für eine durch einen beliebigen Progressionsfaktor  $a$  gekennzeichnete Ausgangsmischung.

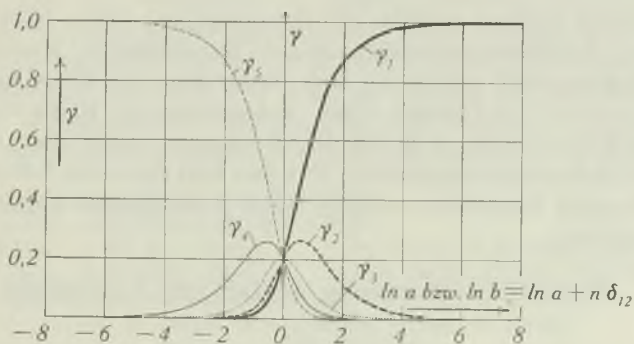


Fig. 4.

Gemisch aus 5 Komponenten, deren relative Konzentrationen im Ausgangszustand eine geometrische Reihe mit dem Progressionsparameter  $a$  bilden. Als Abszisse ist  $\ln a$  bzw.  $\ln b = \ln a + n \cdot \delta_{12}$  aufgetragen. [ $n$  = Zahl der Trennstufen;  $\delta_{12}$  = Trennfaktor benachbarter Komponenten; Gleichung (7).] Als Ordinaten sind die relativen Konzentrationen  $\gamma_1$  bis  $\gamma_5$  der 5 Bestandteile aufgetragen. Die den Ausgangskonzentrationen entsprechende Vertikale schneidet die Abszisse an dem Punkte, welcher dem Progressionsparameter  $a$  entspricht. Geht man von diesem Punkte in natürlichem Masstabe um den Betrag  $n\delta_{12}$  nach rechts und zieht durch diesen Punkt eine Vertikale, so gibt deren Schnittpunkt mit den 5 Kurven die relativen Konzentrationen des mit Hilfe von  $n$  Trennstufen zu erreichenden Endproduktes.

<sup>1)</sup> Die Berechnung der Kurven ist von Herrn Dr. P. Bärtschi durchgeführt worden.

Ist auch nur eine der Voraussetzungen, nämlich dass die relativen Konzentrationen der Ausgangsmischung eine geometrische Reihe darstellen und dass die Siedepunktsdifferenzen zwischen benachbarten Komponenten alle gleich gross sind, nicht erfüllt, so ist auf die allgemein gültigen Gleichungen (34) oder (36) zurückzugreifen.

#### Zusammenfassung.

Unter der Voraussetzung, dass keine azeotropen Gemische oder ähnliche spezifische Beeinflussungen vorliegen, werden quantitativ die Trennungseffekte angegeben, welche bei einer Destillation von Gemischen mit beliebig vielen Komponenten erzielt werden können. Ist  $j$  die Zahl der Komponenten,  $\gamma_{10}, \gamma_{20} \dots \gamma_{j0}$  deren relative Konzentration im Ausgangsgemisch,  $\delta_{12}$  der Trennfaktor, der für binäre, aus der ersten und zweiten Komponente bestehenden Gemische wirksam ist,  $\delta_{13} \dots \delta_{1j}$  der Trennfaktor für binäre, aus der ersten und dritten Komponente usw. gebildeten Gemische,  $n$  die Anzahl der bei einer vervollkommenen Destillation (Fraktioniersäule) erzielten Trennstufen, so lassen sich die Konzentrationen  $\gamma_{1e}, \gamma_{2e} \dots \gamma_{je}$  sämtlicher Bestandteile des Gemisches, welche sich am obern Ende der Fraktioniersäule einstellen werden, angeben als Funktionen der Trennstufenzahl  $n$ , der  $j$  Ausgangskonzentrationen  $\gamma_{10} \dots \gamma_{j0}$  und der ( $j - 1$ ) Trennfaktoren  $\delta_{12} \dots \delta_{1j}$ .

Besonders einfach werden die Beziehungen, wenn die Trennfaktoren (bzw. die Siedepunktsdifferenzen) benachbarter Komponenten alle gleich gross sind und wenn sich ausserdem die Ausgangskonzentrationen so wie die Glieder einer geometrischen Reihe verhalten. In diesem Falle lassen sich die Endkonzentrationen stets ebenfalls als geometrische Reihe darstellen. Für den Fall eines aus 5 Komponenten bestehenden Gemisches werden diese Verhältnisse durch Figuren veranschaulicht.

Physikalisch-chemische Anstalt der Universität Basel.



48. Synthese der Digitalose<sup>1)</sup>

von F. Reber und T. Reichstein.

(5. II. 46.)

*d*-Digitalose (XI) ist ein in der Natur selten beobachteter Zucker. Er wurde zuerst von *Kiliani*<sup>2)</sup> im Digitalin (*Digitalinum verum*), dem Hauptglykosid der Samen des roten Fingerhuts (*Digitalis purpurea*) entdeckt. Digitalin enthält als Zuckerkomponenten je ein Mol *d*-Glucose und Digitalose, doch ist letztere daraus bis heute noch nicht in wirklich reiner Form gewonnen worden. Zum Nachweis ist das ausgezeichnet krystallisierende *d*-Digitalonsäure-lacton (XII)<sup>2-5)</sup> geeignet. *d*-Digitalose ist sonst nur noch im Emicymarin und allo-Emicymarin aufgefunden worden. Sie stellt die einzige Zuckerkomponente dieser Glykoside dar und konnte von *Lamb* und *Smith*<sup>6)</sup> aus erstgenanntem Glykosid in kryst. Form erhalten werden.

Die Konstitutionsaufklärung, von *Kiliani* begonnen, hat, durch einige Irrwege erschwert, sehr viel Zeit und Mühe gekostet<sup>7)</sup>. Erst kürzlich ist es *Schmidt* und Mitarbeitern<sup>8)9)</sup> gelungen zu zeigen, dass Digitalose die Konfiguration (XI) eines *d*-Fucose-3-methyläthers besitzt. Ihr Beweis stützt sich vor allem auf die zwei folgenden Tatsachen: 1. Die aus Digitalose mit HNO<sub>3</sub> erhaltene Methoxy-dioxyglutarsäure<sup>10)11)</sup> leitet sich konfigurativ von der *l*-Arabo-trioxyglutarsäure ab<sup>12)</sup>. 2. Digitalose liefert ein Osazon<sup>13)8)</sup>, das die Methoxygruppe noch enthält und das sich mit dem aus *d*-Fucose-2,3-dimethyläther bereiteten *d*-Fucosazon-3-methyläther als identisch erwies<sup>9)</sup>. Die Synthese der Digitalose selbst erschien den Autoren zu schwierig.

1) Auszug aus der Diss. *F. Reber*, Basel 1945.

2) *H. Kiliani*, Arch. Pharm. **230**, 250 (1892).

3) *H. Kiliani*, B. **25**, 2117 (1892).

4) *H. Kiliani*, B. **31**, 2454 (1898).

5) *H. Kiliani*, B. **38**, 3621 (1905).

6) *J. D. Lamb*, *S. Smith*, Soc. **1936**, 442.

7) Zur Literatur darüber siehe <sup>14)</sup>, <sup>12)</sup>, <sup>15)</sup>, <sup>16)</sup>, <sup>8)</sup>, <sup>9)</sup>.

8) *O. Th. Schmidt*, *W. Mayer*, *A. Distelmaier*, A. **555**, 26 (1943).

9) *O. Th. Schmidt*, *E. Wernicke*, A. **556**, 179 (1944).

10) *H. Kiliani*, B. **49**, 709 (1916).

11) *H. Kiliani*, B. **64**, 2027 (1931). In dieser und der früheren Arbeit<sup>10)</sup> fälschlicherweise als Methoxy-trioxyglutarsäure bezeichnet.

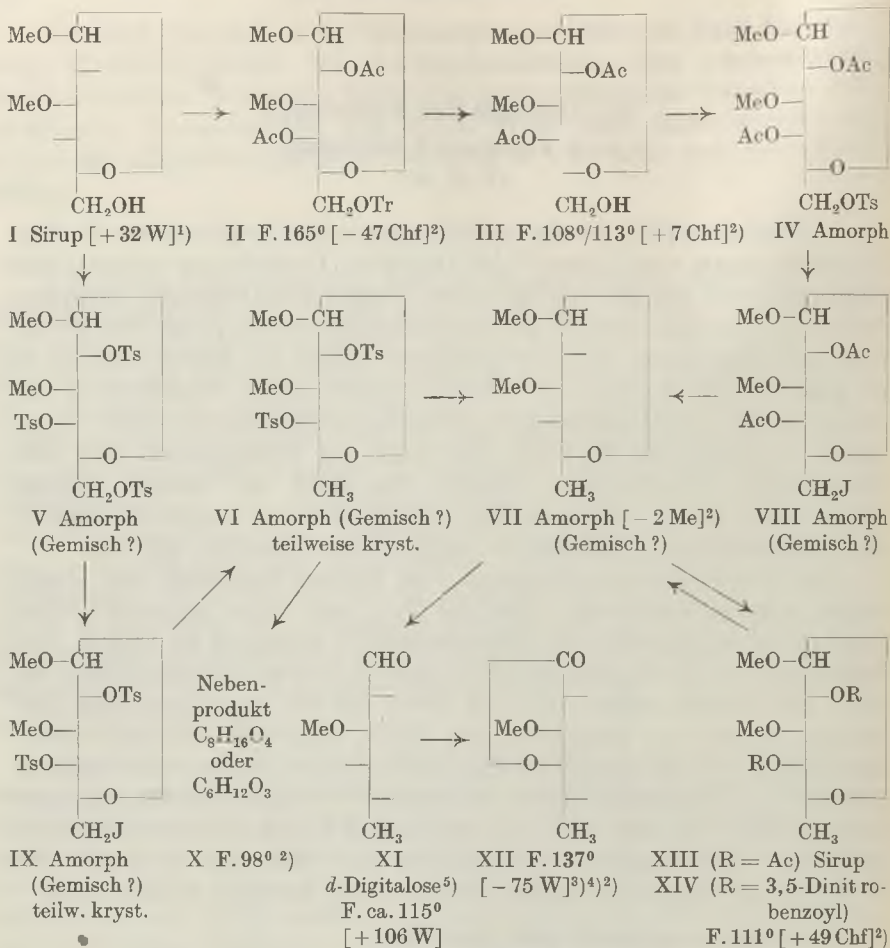
12) *O. Th. Schmidt*, *H. Zeiser*, B. **67**, 2127 (1934).

13) *H. Kiliani*, B. **55**, 91 (1922), konnte aus Digitalose kein Osazon erhalten und glaubte daher, dass sich die Methoxygruppe in 2-Stellung befindet. Dies hat viel dazu beigetragen, dass die wahre Konstitution so lange unerkannt blieb. *P. Brigl*, *R. Schinle*, B. **62**, 1 722 (1929); B. **63**, 2887 (1930), haben aber gezeigt, dass Aldose-2-methyläther unter Abspaltung der Methoxygruppe relativ leicht Osazone liefern.

14) *H. Kiliani*, B. **63**, 2866 (1930).

15) *H. B. Mac Phillamy*, *R. C. Elderfield*, J. Org. Chem. **4**, 150 (1939).

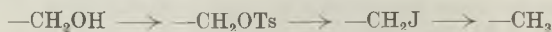
16) *F. G. Young*, *R. C. Elderfield*, J. Org. Chem. **7**, 241 (1942).



Ac =  $CH_3CO-$ ; Me =  $CH_3-$ ; Ts =  $p-CH_3 \cdot C_6H_4SO_2-$ ; Tr =  $(C_6H_5)_3C-$ .

Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: Chf = Chloroform, Me = Methanol, W = Wasser.

Im kürzlich beschriebenen  $\beta$ -Methyl- $d$ -galaktosid- $\langle 1,5 \rangle$ -monomethyläther-(3) (I)<sup>1)</sup> stand uns ein Material zur Verfügung, das für die Synthese der  $d$ -Digitalose (XI) sehr geeignet schien. Prinzipiell war nur die primäre HO-Gruppe in 6-Stellung durch H zu ersetzen. Für diesen Zweck hat sich in anderen Fällen nachstehende Reaktionsfolge besonders bewährt:



1) F. Reber, T. Reichstein, Helv. **28**, 1164 (1945).

2) Exper. Teil dieser Arbeit.

3) H. Kiliäni, Arch. Pharm. **230**, 250 (1892).

4) H. Kiliäni, B. **25**, 2117 (1892).    5) J. D. Lamb, S. Smith, Soc. **1936**, 442.

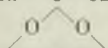
Die Möglichkeit, eine TsO-Gruppe durch Erwärmen mit NaJ in Aceton gegen Jod auszutauschen, gilt in der Zuckerreihe geradezu als Beweis für das Vorliegen eines tosylierten primären Hydroxyls<sup>1)</sup>. Die Reaktion versagt nur in besonderen Fällen<sup>2)</sup>. Bei Galaktose-Derivaten erfolgt der Austausch allerdings auffallend schwer<sup>3)</sup>. Neuerdings ist von *C. S. Hudson* und Mitarbeitern<sup>4)</sup> auch über andere Fälle berichtet worden, in denen dieser Austausch sehr schwer zu erzielen ist<sup>5)</sup>.

Wir haben das angestrebte Ziel auf zwei Wegen erreichen können, doch sind wir dabei auch den für Galaktose-Derivate erwarteten Schwierigkeiten begegnet. Sie konnten bis zum Zeitpunkt, wo diese Arbeit abgeschlossen werden musste, nur teilweise überwunden werden.

Da die partielle Tosylierung von I keine guten Resultate lieferte, wurde I mit einem grossen Überschuss (6 Mol) Tosylchlorid in Chloroform-Pyridin umgesetzt. Das Rohprodukt, das vermutlich zur Hauptsache das Tritosylat V, daneben vielleicht noch unvollständig tosyliertes Material enthielt, liess sich nicht krystallisieren und wurde daher direkt mit NaJ in Aceton erhitzt. Es zeigte sich, dass eine Temperatur von 120° erforderlich war, um eine Umsetzung zu erzielen. Da schon bei wenig höherer Temperatur tieferegreifende Zersetzungserscheinungen eintraten, wurde diese Temperatur während 9 Stunden eingehalten. Das nach dieser Zeit gebildete Natriumtosylat wurde gewogen; die Ausbeute entsprach einer Umsetzung von ca. 77% der Theorie, wenn man annahm, dass reines Tritosylat V verwendet worden war. Das nach der Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt dürfte ein Gemisch von IX und unverändertem V dargestellt haben, wahrscheinlich begleitet von entsprechend weniger stark tosylierten Stoffen.

<sup>1)</sup> *J. W. H. Oldham, J. K. Rutherford, Am. Soc. 54, 366 (1932).*

<sup>2)</sup> Tosyloxygruppen neben einem C-Atom, das zwei acetalisierte O-Atome trägt, entsprechend  $-\text{C}-\text{CH}_2\text{OTs}$  lassen sich nur äusserst schwer oder gar nicht durch Jod



ersetzen. Vgl. *P. A. Levene, A. L. Raymond, J. Biol. Chem. 102, 317 (1933)*; *P. A. Levene, R. S. Tipson, J. Biol. Chem. 120, 607 (1937)*; *P. A. Levene, A. L. Raymond, J. Biol. Chem. 120, 609 (1937)*; *W. Th. J. Morgan, T. Reichstein, Helv. 21, 1028 (1938)*; *H. Müller, T. Reichstein, Helv. 21, 263 (1938).*

Falls neben der primären noch eine sekundäre TsO-Gruppe vorhanden ist, scheint die Bildung ungesättigter Stoffe zu erfolgen. Vgl. *R. S. Tipson, L. H. Cretcher, J. Org. Chem. 8, 95 (1943)*; *E. Vischer, T. Reichstein, Helv. 27, 1332 (1944)*; *R. M. Hann, A. T. Ness, C. S. Hudson, Am. Soc. 66, 73 (1944).*

<sup>3)</sup> *K. Freudenberg, K. Raschig, B. 60, 1633 (1927).*

<sup>4)</sup> *A. T. Ness, R. M. Hann, C. S. Hudson, Am. Soc. 66, 1901 (1944).*

<sup>5)</sup> Kürzlich fanden *Hudson* u. Mitarb.<sup>6)</sup>, <sup>7)</sup>, dass man auch in solchen Fällen gute Ausbeuten an Jodid erhalten kann, wenn man Acetanhydrid an Stelle von Aceton als Lösungsmittel verwendet.

<sup>6)</sup> *W. T. Haskins, R. M. Hann, C. S. Hudson, Am. Soc. 64, 139 (1942).*

<sup>7)</sup> *R. M. Hann, J. K. Wolfe, C. S. Hudson, Am. Soc. 66, 1898 (1944).*



fen. Eine chromatographisch gereinigte Probe krystallisierte nach mehreren Monaten weitgehend, doch musste die Hauptmenge in rohem Zustand weiterverarbeitet werden. Sie wurde mit *Raney*-Nickel in alkalischer Lösung katalytisch entjodet, wobei etwa 98% der für reines IX berechneten Menge Wasserstoff aufgenommen wurden. Das erhaltene Rohprodukt dürfte ein Gemisch von VI und V mit entsprechend weniger stark tosylierten Stoffen dargestellt haben. Auch hier krystallisierte eine chromatographisch gereinigte Probe nach einigen Monaten. Die Hauptmenge wurde in roher Form mit NaHg reduktiv<sup>1)</sup> detosyliert. Aus dem Reduktionsprodukt liess sich durch fraktionierte Destillation in geringer Menge ein krystallisiertes, leicht sublimierbares Nebenprodukt abtrennen, das bei 97—99° schmolz und dessen Analysenwerte auf die Formel  $(C_8H_4O)_x$  passten, wobei  $C_8H_{16}O_4$ , also ein Desoxy-digitalosid am wahrscheinlichsten ist. Es wurde nicht weiter untersucht. Die Hauptmenge des Materials wurde als farbloser, im Molekularkolben destillierbarer Sirup gewonnen, der nach dem Reaktionsweg zur Hauptsache aus I und etwas VII bestanden haben dürfte. Auf eine Trennung wurde verzichtet und das ganze Material mit verdünnter  $H_2SO_4$  in der Hitze vollständig hydrolysiert. Der erhaltene farblose Zuckersirup zeigte starkes Reduktionsvermögen und  $[\alpha]_D^{21} = +110,1^{\circ}$  (in Wasser). Da aber Digitalose und *d*-Galaktose-3-methyläther in Wasser eine praktisch gleiche spez. Drehung besitzen, so lässt sich daraus der relative Gehalt nicht abschätzen. Der Zuckersirup wurde daher direkt mit Bromwasser oxydiert und die in üblicher Weise isolierten Oxydationsprodukte im Molekularkolben fraktioniert destilliert. Die bei 0,01 mm und 120° Badtemperatur übergehenden Anteile (ca. 50%) krystallisierten beim Animpfen mit authentischem Digitalonsäure-lacton sofort, doch wurde erst nach verlustreicher Reinigung ein scharfer Smp. 136—137° erzielt. Das so erhaltene Lacton erwies sich nach Schmelzpunkt, Mischprobe, Analyse und Drehung als identisch mit einer aus Emicymarin gewonnenen Probe.

Da die Ausbeute auf dem beschriebenen Weg nicht befriedigte und es vor allem wegen ungenügender Reinigungsmöglichkeit der Zwischenprodukte bisher nicht möglich war, zu reiner *d*-Digitalose zu gelangen, haben wir noch den folgenden zweiten Weg beschritten. I wurde mit Tritylchlorid umgesetzt und das Rohprodukt sofort acetyliert. Unter Einhaltung der im experimentellen Teil gegebenen Bedingungen gelang es, das acetylierte Trityl-derivat II in guter Ausbeute krystallisiert zu fassen. Kurze Behandlung mit HBr-Eisessig gab das ebenfalls noch krystallisierte Diacetat III. Leider gelang es dagegen nicht, noch das daraus bereitete Tosylat IV zu krystallisieren. Auch bei IV erfolgte die Umsetzung mit NaJ recht schwer.

<sup>1)</sup> K. Freudenberg, F. Brauns, B. 55, 3238 (1922); P. A. Levene, J. Compton, Am. Soc. 57, 2306 (1935).



Nach 6-stündigem Erhitzen auf 125° entsprach die ausgeschiedene Menge an Natriumtosylat nur 60% der Theorie. Da auch das rohe Jodid VIII, dem noch eine erhebliche Menge IV beigemischt war, nicht krystallisierte, wurde es direkt katalytisch entjodet, wobei wiederum nur ca. 62% der theoretisch für VIII erforderlichen Menge an H<sub>2</sub> aufgenommen wurden. Das rohe Entjodungsprodukt dürfte somit noch erhebliche Mengen an IV enthalten haben und erwies sich dementsprechend als S-haltig. Es wurde daher nachacetyliert und nochmals mit NaJ erhitzt, wobei wiederum Natriumtosylat gebildet wurde. Nach erneuter katalytischer Entjodung war das Reaktionsprodukt aber immer noch S-haltig. Um nachträgliche Zersetzung zu vermeiden, wurde es daher mit NaHg reaktiv detosyliert und gleichzeitig verseift. Dabei entstand wiederum eine geringe Menge eines krystallisierten, leicht sublimierbaren Stoffes, der unscharf schmolz und relativ arm an Sauerstoff war. Die Hauptmenge wurde als farblos, im Molekularkolben destillierbarer Sirup erhalten, dessen Analysen gut auf die Formel VII (C<sub>3</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>) stimmten. Trotzdem dürfte ein Gemisch von viel VII mit wenig I und etwas O-armem Nebenprodukt vorgelegen haben. Immerhin bestand es wohl überwiegend aus VII, denn es liess sich daraus ein krystallisiertes Bis-[3,5-dinitrobenzoat] (XIV) bereiten, dessen Analysen auf die Formel C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>15</sub>N<sub>4</sub> gut passten, während sich von I entweder ein Bis-dinitrobenzoat C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>16</sub>N<sub>4</sub> oder ein Tri-dinitrobenzoat C<sub>29</sub>H<sub>22</sub>O<sub>21</sub>N<sub>6</sub> ableiten sollte.

Saure Hydrolyse von VII gab einen Digitalose-Sirup, der beim Erhitzen mit Phenylhydrazin-acetat ein Osazongemisch lieferte, aus dem sich nur eine kleine Menge *d*-Galaktosazon-3-methyläther in analysenreiner Form abscheiden liess. Ein anderer Teil wurde mit Bromwasser zum Lacton oxydiert, wobei sich eine kleine Menge Digitalonsäure-lacton gewinnen liess, das aber noch schwerer zu reinigen war als das auf dem ersten Weg gewonnene.

Die Synthese ist somit gelungen, doch sind die Ausbeuten bisher ungenügend, und das Endprodukt wurde nur unrein erhalten. Um sie präparativ befriedigend zu gestalten, sind noch weitere Versuche nötig. Ein geeignetes kryst. Derivat zur Reinigung eines der Endprodukte ist zu suchen und die Umsetzung der Tosylate mit NaJ zu verbessern<sup>1)</sup>.

### Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem Kofler-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze  $\pm 2^\circ$ . Wenn nichts anderes vermerkt, wurden alle Substanzproben zur Analyse 2 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet, für die Bestimmung der spez. Drehung

<sup>1)</sup> Hier wäre vor allem die erst nach Abschluss dieser Arbeit zu unserer Kenntnis gelangte Acetanhydridmethode von C. S. Hudson u. Mitarb.<sup>2)3)</sup> zu versuchen.

<sup>2)</sup> W. T. Haskins, R. M. Hann, C. S. Hudson, Am. Soc. **64**, 139 (1942).

<sup>3)</sup> R. M. Hann, J. K. Wolfe, C. S. Hudson, Am. Soc. **66**, 1898 (1944).

bei 60°. „Schweinchen“ bedeutet, dass die Substanz unmittelbar vor der Verbrennung getrocknet und im Schweinchen eingewogen wurde.

Rohr 2,4,6-Tritosyl- $\beta$ -methyl-*d*-galaktosid- $\langle 1,5 \rangle$ -methyläther-(3) (V).

2,72 g  $\beta$ -Methyl-*d*-galaktosid- $\langle 1,5 \rangle$ -monomethyläther-(3) (I) in 20 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin unter Umschütteln und H<sub>2</sub>O-Ausschluss bei 10° mit 15 g (6 Mol) reinem Tosylchlorid<sup>1)</sup> in 50 cm<sup>3</sup> alkoholfreiem CHCl<sub>3</sub> versetzt und 4 Tage bei 35° stehen gelassen. Mit 2 cm<sup>3</sup> Eiswasser versetzt, 2 Stunden geschüttelt, dann im Vakuum bei 50° Badtemperatur eingedampft. Rückstand in CHCl<sub>3</sub> aufgenommen, mit verdünnter HCl, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und H<sub>2</sub>O gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, eingedampft und im Vakuum getrocknet. Es blieben 8,27 g (= 95%) eines fast farblosen Sirups, aus dem keine Krystalle erhältlich waren.

Rohr 2,4-Ditosyl-6-jod- $\beta$ -methyl-*d*-fucosid- $\langle 1,5 \rangle$ -methyläther-(3) (IX).

8,91 g 2,4,6-Tritosyl- $\beta$ -methyl-*d*-galaktosid- $\langle 1,5 \rangle$ -methyläther-(3) (V) und 3 g (1,5 Mol) NaJ in 17 cm<sup>3</sup> absolutem Aceton im Einschlussrohr auf 90°, 100°, dann auf 120° erhitzt. Erst bei 120° begann nach 15' die Abscheidung von Krystallen. Insgesamt wurde 9 Stunden auf 120° erhitzt. Nach Erkalten filtriert, mit Aceton gewaschen. 1,96 g Natriumtosylat (= 77% auf reines Tritosylat als Ausgangsprodukt berechnet). Braune Acetonlösung im Vakuum eingedampft. Rückstand in CHCl<sub>3</sub> aufgenommen, mit verdünntem Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und H<sub>2</sub>O gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, eingedampft. Rückstand 7,73 g (ber. 8,30 g) blassgelblicher Sirup, der zur Hauptsache IX, etwas V und eventuell noch weniger stark tosylierte Produkte enthielt. Eine Probe wurde über Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Die Hauptmenge liess sich mit Benzol-Äther (19:1) als farbloses Glas eluieren. Nach 6 Monaten wurden aus Methanol Krystalle vom Smp. 94—98° erhalten, die nicht mehr untersucht werden konnten.

Rohes 2,4-Ditosyl- $\beta$ -methyl-*d*-digitalosid- $\langle 1,5 \rangle$  (VI).

2,77 g roher 2,4-Ditosyl-6-jod- $\beta$ -methyl-*d*-fucosid- $\langle 1,5 \rangle$ -methyläther-(3) (IX) in 30 cm<sup>3</sup> reinem Methanol mit dem frisch aus 1 g gepulverter Nickel-Aluminium-Legierung<sup>2)</sup> bereiteten Raney-Nickel<sup>3)</sup> bei 12° unter kontinuierlichem Zutropfen von 18 cm<sup>3</sup> 1-proz. NaOH-Lösung in Methanol (ber. 17,7 cm<sup>3</sup>) in H<sub>2</sub>-Atmosphäre geschüttelt. Totalaufnahme 87,5 cm<sup>3</sup> (ber. 99,5 cm<sup>3</sup>) H<sub>2</sub>. Filtriert, mit CH<sub>3</sub>OH nachgewaschen, Filtrat mit 15 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub>O versetzt, mit CO<sub>2</sub> neutralisiert, im Vakuum eingedampft, mit Chloroform ausgeschüttelt. Gewaschene und getrocknete CHCl<sub>3</sub>-Lösung eingedampft gab 2,08 g (= 94%) farblosen Sirup. Im wässrigen Teil waren reichlich Jod-Ionen nachweisbar. Aus dem Rohprodukt (VI) liessen sich nach einigen Monaten bei 0° Krystalle vom Smp. 74—80° erhalten, die nicht mehr untersucht werden konnten.

Rohes  $\beta$ -Methyl-*d*-digitalosid- $\langle 1,5 \rangle$  (VII) und Nebenprodukt (X) aus (VI).

2,08 g rohes 2,4-Ditosyl- $\beta$ -methyl-*d*-digitalosid- $\langle 1,5 \rangle$  (VI) in 50 cm<sup>3</sup> 90-proz. Methanol gelöst, mit 20 g frisch vorbereitetem 4-proz. Natrium-Amalgam versetzt und 3 Stunden langsam geschüttelt. Hierauf 6 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub>O und weitere 20 g 4-proz. Natrium-Amalgam zugefügt und 16 Stunden langsam geschüttelt. Vom Hg abdekantierte Lösung mit CO<sub>2</sub> neutralisiert, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> abfiltriert, mit 80-proz. Methanol gewaschen, Filtrat im Vakuum vollständig eingedampft. Rückstand mehrmals mit Aceton extrahiert. Natriumtosylat und Reste Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bleiben ungelöst. Acetonlösungen hinterliessen beim Eindampfen 0,75 g (= 94%) farblosen Rückstand, der teilweise krystallisierte. Zur Trennung wurde in 1 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub>O gelöst und 20mal mit Äther ausgeschüttelt. Getrocknete Ätherlösungen hinterliessen beim Eindampfen 50 mg kryst. Nebenprodukt X.

<sup>1)</sup> Technisches Produkt in ätherischer Lösung mit Sodalösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, eingedampft. Aus Benzol umkrystallisiert und über CaCl<sub>2</sub> trocken aufbewahrt.

<sup>2)</sup> Wir danken Herrn M. Raney, Chattanooga, USA., für dieses Material.

<sup>3)</sup> Am. Pat. 1628190; C. 1927, II, 653; L. W. Covert, H. Adkins, Am. Soc. 54, 4116 (1932).

Zur Reinigung wurde in absolutem Benzol gelöst, durch eine mit absolutem Benzol bereitete Säule aus 1,5 g alkalifreiem  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (aktiviert) filtriert und mit Benzol-Äther sowie mit absolutem Äther nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate wogen 40 mg. Der Rest (10 mg) liess sich mit Methanol eluieren, wurde aber verworfen, da er nicht kristallisierte. Hauptmenge im Molekularkolben bei 0,1 mm und 60° Badtemperatur sublimiert. Smp. 94—97°. Aus Äther-Petroläther Nadeln. Im Röhrchen bei 0,01 mm und 45° nochmals sublimiert. Smp. 97—99°. S-frei.

3,762 mg Subst. gaben 7,506 mg  $\text{CO}_2$  und 3,113 mg  $\text{H}_2\text{O}$   
 $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$  (132,16) bzw.  $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_4$  (176,21) Ber. C 54,52 H 9,15%  
 Gef. „ 54,45 „ 9,26%

Der Stoff ist leicht löslich in  $\text{H}_2\text{O}$  sowie allen organischen Lösungsmitteln ausser Petroläther.

Die bei der  $\text{H}_2\text{O}$ -Äther-Trennung im Wasser verbliebenen Anteile wurden im Molekularkolben bei 0,005 mm destilliert. Ein Vorlauf (140 mg) bis 100° Badtemperatur kristallisierte noch teilweise und wurde abgetrennt. Die Hauptmenge (480 mg) ging bei 105—135° als farbloser S-freier Sirup über. Im Kolben blieben 80 mg Rückstand.

Rohe synthetische *d*-Digitalose (XI) und *d*-Digitalonsäure-lacton (XII).

240 mg rohes  $\beta$ -Methyl-*d*-digitalosid (VII) vom Sdp. 105—135° bei 0,005 mm mit 20  $\text{cm}^3$  2-proz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  8 Stunden auf 100° erhitzt. Heiss mit reinstem  $\text{BaCO}_3$  neutralisiert, über  $\text{BaCO}_3$  und wenig Kohle abgenutscht. Filtrat im Vakuum eingedampft. Rückstand (220 mg) in Aceton aufgenommen, filtriert, Filtrat eingedampft. Rückstand (200 mg blassgelblicher Sirup) reduzierte *Fehling'sche* Lösung stark. Zur Reinigung in wenig  $\text{H}_2\text{O}$  gelöst, leicht opaleszierende Lösung mit einer Spur gewaschener Kohle geklärt. Farblose Lösung eingedampft, im Hochvakuum bei 40° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +110,1^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 3,2868$  in  $\text{H}_2\text{O}$ ).

82,817 mg Subst. zu 2,5197  $\text{cm}^3$ ;  $l = 1$  dm;  $\alpha_{\text{D}}^{21} = +3,62^\circ \pm 0,05^\circ$

*Lamb* und *Smith*<sup>1)</sup> fanden für kryst. Digitalose aus *Emicymarin*  $[\alpha]_{\text{D}} = +106^\circ$  (Endwert in Wasser nach 17 Stunden;  $c = 1,7$ ). Denselben Wert fanden *Schmidt* und *Mitarbeiter*<sup>2)</sup> für ein amorphes Produkt aus Digitalin.

Die 200 mg Digitalose-Sirup wurden in 1,35  $\text{cm}^3$   $\text{H}_2\text{O}$  mit 320 mg Brom 3 Stunden geschüttelt (Rundkolben mit Glasstopfen), dann noch 12 Stunden bei 18° stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung<sup>3)</sup> gab 200 mg rohes Lacton als farblosen Sirup, der im Molekularkolben bei 0,01 mm destilliert wurde. Die bis 120° Badtemperatur übergelassenen Anteile (100 mg) kristallisierten beim Animpfen mit Digitalonsäure-lacton aus *Emicymarin*. Bis 160° Badtemperatur gingen noch 80 mg über, die nicht kristallisierten. 20 mg blieben als Rückstand im Kolben.

Die bis 120° destillierten Anteile mehrmals aus sehr wenig Aceton mit viel absolutem Äther gefällt. Letzte Fällung verworfen. Vereinigte Ätherlösungen gaben beim Eindampfen einen gereinigten Sirup, der weitgehend kristallisierte. Krystallbrei auf Tonscherben im Exsikkator von Sirupresten befreit, mit Spur Aceton-Äther gedeckt, Smp. 132—137°. Aus Aceton-Äther 10 mg Krystalle, Smp. 136—137°.  $[\alpha]_{\text{D}}^{19} = -75,3^\circ \pm 4^\circ$  ( $c = 0,5633$  in Wasser).

5,617 mg Subst. zu 0,9971  $\text{cm}^3$ ;  $l = 1$  dm;  $\alpha_{\text{D}}^{19} = -0,424^\circ \pm 0,02^\circ$

Authentisches Lacton aus *Emicymarin* sowie die Mischprobe schmolzen gleich. Auch die Drehung stimmt gut überein mit den in der Literatur<sup>4)5)1)2)</sup> angegebenen Werten.

1) *J. D. Lamb, S. Smith, Soc. 1936, 442.*

2) *O. Th. Schmidt, W. Mayer, A. Distelmaier, A. 555, 26 (1943).*

3) *Vgl. C. W. Shoppee, T. Reichstein, Helv. 23, 975 (1940).*

4) *H. Kiliäni, B. 25, 2117 (1892).*

5) *H. Kiliäni, B. 63, 2866 (1930).*



Zur Analyse wurde 5 Tage bei 18° über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

1,342 mg Subst. gaben 2,342 mg CO<sub>2</sub> und 0,823 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub> (176,17) Ber. C 47,72 H 6,87%  
 Gef. ,, 47,63 ,, 6,86%

2,4-Diacetyl-6-trityl- $\beta$ -methyl-*d*-galaktosid- $\langle$ 1,5 $\rangle$ -methyläther-(3) (II).

3,6 g  $\beta$ -Methyl-*d*-galaktosid- $\langle$ 1,5 $\rangle$ -monomethyläther-(3) (I) (Sirup im Hochvakuum getrocknet) und 5,3 g (= 1,1 Mol) frisch bereitetes Tritylchlorid mit 18 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin 3 Stunden unter H<sub>2</sub>O-Ausschluss auf 100° erhitzt<sup>1)</sup>. Gelbe Lösung abgekühlt, mit 50 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin und 23 cm<sup>3</sup> frisch destilliertem Acetanhydrid versetzt und 3 Tage bei 18° stehen gelassen. Rote Lösung unter Umschwenken auf Eis gegossen (Temperatur nicht über 0°) und 3 Stunden stehen gelassen. Abscheidung von Krystallen. Mit CHCl<sub>3</sub> ausgeschüttelt, mit verdünntem Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und H<sub>2</sub>O gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, im Vakuum eingedampft. Pyridinreste durch Abdampfen mit Toluol im Vakuum entfernt. Hellgelber Rückstand (9,95 g) in Benzol-Äther (9:1) gelöst, durch eine Säule mit wenig Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> und etwas Kohle gepresst. Fast farblose Lösung hinterlies 9,43 g Substanz. Aus Äther 7,85 g (= 82%) blassgelbe Stäbchen mit Doppel-Smp. 108—115°/162—164°. Zur Analyse eine Probe über Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Die mit absolutem Benzol sowie Benzol-Äther (9:1) abgelöste Hauptmenge gab wieder Stäbchen mit Doppel-Smp. 116—122°/164—165°. Nach längerem Trocknen im Hochvakuum bei 70° nur ein Schmelzpunkt bei 165° und Trübung bei 110°. Es liegt offenbar ein Hydrat vor.  $[\alpha]_D^{21} = -47,3^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 1,1845$  in CHCl<sub>3</sub>).

11,839 mg Subst. zu 0,9995 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{21} = -0,56^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,695 mg Subst. im Hochvakuum bei 120° getrocknet gaben  
 0,116 mg Gew.-Verlust.

3,579 mg Subst. gaben 9,114 mg CO<sub>2</sub> und 2,083 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>O<sub>8</sub>·H<sub>2</sub>O (552,60) Ber. H<sub>2</sub>O 3,25%  
 Gef. ,, 3,24%

C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>O<sub>8</sub> (534,59) Ber. C 69,64 H 6,41%  
 Gef. ,, 69,51 ,, 6,51%

2,4-Diacetyl- $\beta$ -methyl-*d*-galaktosid- $\langle$ 1,5 $\rangle$ -monomethyläther-(3) (III).

0,8 g 2,4-Diacetyl-6-trityl- $\beta$ -methyl-*d*-galaktosid- $\langle$ 1,5 $\rangle$ -methyläther-(3) (II) in 5 cm<sup>3</sup> Eisessig warm gelöst, auf 12° abgekühlt, mit 0,53 cm<sup>3</sup> auf 0° gekühlter 30-proz. HBr-Eisessig-Lösung vermischt, sofort in Kältebad von -10° gebracht und geschüttelt. Schon nach wenigen Sekunden krystallisierte aus der gelben Lösung Tritylbromid. Nach total 1 Minute wurde auf Glasfilternutsche abgesaugt und mit 50-proz. Essigsäure (auf -10° gekühlt) gewaschen. Filtrat mit 16 cm<sup>3</sup> Eiswasser versetzt und sofort 3mal mit gekühltem CHCl<sub>3</sub> ausgeschüttelt. Die mit gekühlter Sodalösung und Eiswasser gewaschenen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen im Vakuum 420 mg (= 97%) Sirup. Aus Äther 250 mg (= 57%) farblose Prismen vom Doppel-Smp. 108—109°/113—114°. Dazwischen Umwandlung in Nadeln.  $[\alpha]_D^{21} = +6,5^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 1,5003$  in CHCl<sub>3</sub>).

14,995 mg Subst. zu 0,9995 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{21} = +0,10^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum kurz geschmolzen (Schweinchen).

3,866 mg Subst. gaben 6,969 mg CO<sub>2</sub> und 2,396 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>8</sub> (292,28) Ber. C 49,31 H 6,90%  
 Gef. ,, 49,19 ,, 6,94%

<sup>1)</sup> Bedingungen vgl. *F. G. Young, R. C. Elderfield, J. Org. Chem.* **7**, 241 (1942).



Roher 2,4-Diacetyl-6-tosyl- $\beta$ -methyl-*d*-galaktosid- $\langle 1,5 \rangle$ -methyläther-(3) (IV).

1,54 g 2,4-Diacetyl- $\beta$ -methyl-*d*-galaktosid- $\langle 1,5 \rangle$ -monomethyläther-(3) (III) vom Smp. 106–108° in 5 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin mit 2 g (= 2 Mol) frisch gereinigtem Tosylchlorid versetzt und 2 Tage bei 18° unter H<sub>2</sub>O-Ausschluss stehen gelassen. 1 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub>O zugegeben, 2 Stunden stehen gelassen, dann wie bei (V) aufgearbeitet. Gab 1,92 g (= 82%) farblosen Sirup, der nicht kristallisierte.

Roher 2,4-Diacetyl-6-jod- $\beta$ -methyl-*d*-fucosid- $\langle 1,5 \rangle$ -methyläther-(3) (VIII).

1,35 g roher 2,4-Diacetyl-6-tosyl- $\beta$ -methyl-*d*-galaktosid- $\langle 1,5 \rangle$ -methyläther-(3) (IV), 1,05 g NaJ (2,3 Mol) und 5 cm<sup>3</sup> absolutes Aceton im Einschussrohr 6 Stunden auf 125° erhitzt. 0,35 g (= 60%) Natriumtosylat abfiltriert. Braune Acetonlösung eingedampft, wie bei (IX) weiter gereinigt gab 1,27 g (ber. 1,21 g) farblosen Sirup.

Rohes 2,4-Diacetyl- $\beta$ -methyl-*d*-digitalosid- $\langle 1,5 \rangle$  (XIII) aus (VIII).

1,27 g roher 2,4-Diacetyl-6-jod- $\beta$ -methyl-*d*-fucosid- $\langle 1,5 \rangle$ -methyläther-(3) (VIII) in reinem Methanol mit Raney-Nickel aus 0,5 g Ni-Al-Legierung unter Zutropfen von 7 cm<sup>3</sup> (ber. 6 cm<sup>3</sup>) 2-proz. NaOH-Lösung in Methanol bei 21° hydriert. Es wurden nur 45,5 cm<sup>3</sup> (= 60%) H<sub>2</sub> aufgenommen. Filtriert, Filtrat mit  $\frac{1}{4}$  Volumen H<sub>2</sub>O versetzt, mit CO<sub>2</sub> neutralisiert und im Vakuum vollständig getrocknet. Rohprodukt mit je 10 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin und Acetanhydrid 2 Tage bei 20° stehen gelassen. Im Vakuum eingedampft, Rückstand in CHCl<sub>3</sub> neutral gewaschen, getrocknet, eingedampft gab 890 mg (ber. 550 mg) farblosen Sirup, der noch stark S-haltig war. Nochmaliges Erhitzen mit NaJ gab wieder 120 mg Natriumtosylat (= 20%, total somit 80%). Aufarbeitung und erneute katalytische Entjodung wie oben gab 720 mg Diacetat XIII, das aber immer noch S-haltig war.

Rohes  $\beta$ -Methyl-*d*-digitalosid- $\langle 1,5 \rangle$  (VII) aus (VIII) über (XIII).

510 mg von obigem noch S-haltigem Sirup (XIII) in 15 cm<sup>3</sup> 80-proz. Methanol mit 40 g 4-proz. Natrium-Amalgam 15 Stunden bei 18° geschüttelt. Aufarbeitung wie bei (VII) aus (VI) gab 360 mg (ber. 355 mg) farblosen Sirup. Daraus wieder durch H<sub>2</sub>O-Äther-Trennung 50 mg ätherlösliches kryst. Nebenprodukt, das unscharf ab 90° schmolz. Eine Reinigung durch Umkrystallisieren gelang nicht. Analyse nach Sublimation im Hochvakuum bei 60°.

3,961 mg Subst. gaben 11,151 mg CO<sub>2</sub> und 2,766 mg H<sub>2</sub>O

Gef. C 76,83 H 7,82%

Es lag offenbar ein Gemisch vor.

Die in wässriger Phase verbliebenen Anteile wurden bei 0,005 mm im Molekular-kolben destilliert. Ein kleiner kryst. Vorlauf bis 78° Badtemperatur liess sich abtrennen. 210 mg destillierten als farbloser Sirup bei 110–155°, 90 mg blieben als Kolbenrückstand. Die Hauptmenge (210 mg) ging bei erneuter langsamer Destillation vollständig bei 80–90° über.  $[\alpha]_D^{20} = -2,4^\circ \pm 1^\circ$  (c = 2,4974 in Methanol).

25,208 mg Subst. zu 1,0094 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{20} = -0,06^\circ \pm 0,03^\circ$

4,143 mg Subst. gaben 7,535 mg CO<sub>2</sub> und 3,066 mg H<sub>2</sub>O

2,558 mg Subst. verbrauchten 7,966 cm<sup>3</sup> 0,02-n. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Zeisel-Vieböck)

C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> (192,21) Ber. C 49,99 H 8,39 -OCH<sub>3</sub> 32,29%

Gef. „ 49,63 „ 8,28 „ 32,20%

Trotz richtiger Analysenwerte könnte ein Gemisch von viel (VII) mit wenig (I) sowie etwas des O-armen Nebenproduktes vorliegen, das den höheren O-Gehalt von (I) kompensiert.

2,4-Bis-[3,5-dinitrobenzoyl-] $\beta$ -methyl-digitalosid- $\langle 1,5 \rangle$  (XIV).

50 mg obigen analysierten  $\beta$ -Methyl-*d*-digitalosids (VII) in 1 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin mit der warmen Lösung von 300 mg (5 Mol) 3,5-Dinitrobenzoylchlorid in 2 cm<sup>3</sup> absolutem

Benzol versetzt und unter  $H_2O$ -Ausschluss 1 Stunde auf  $60^\circ$  erwärmt. Mit  $20\text{ cm}^3$  absolutem Äther versetzt, filtriert, Filtrat mit verdünnter  $HCl$ ,  $Na_2CO_3$  und  $H_2O$  gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet, eingedampft. Gelber Sirup (140 mg), der sich nicht krystallisieren liess und an  $Al_2O_3$  chromatographiert wurde. Die ersten Fraktionen gaben wenig 3,5-Dinitrobenzoesäure-äthylester (Smp.  $92-94^\circ$ ). Mit Benzol-Äther (4:1) wurde darauf ein Sirup eluiert, der beim Verreiben mit Äther krystallisierte, sich aber nicht aus Lösung umkrystallisieren liess. Smp.  $111-116^\circ$ .  $[\alpha]_D^{19} = +48,9^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,2060$  in  $CHCl_3$ ).

12,173 mg Subst. zu  $1,0094\text{ cm}^3$ ;  $l = 1\text{ dm}$ ;  $\alpha_D^{19} = +0,59^\circ \pm 0,02^\circ$

3,925 mg Subst. gaben  $6,535\text{ mg CO}_2$  und  $1,187\text{ mg H}_2O$

0,573 mg Subst. gaben  $0,051\text{ cm}^3 N_2$  ( $24^\circ$ ;  $724\text{ mm}$ )

$C_{22}H_{20}O_{15}N_4$  (580,41) Ber. C 45,52 H 3,47 N 9,65%  
Gef. ,, 45,44 ,, 3,39 ,, 9,75%

Rohe *d*-Digitalose (XI) aus (VIII) über (VII).

295 mg rohes  $\beta$ -Methyl-digitalosid (VII) aus (VIII) wie die Analysenprobe gereinigt und mit 2-proz.  $H_2SO_4$  wie bei Präparat aus (VI) beschrieben hydrolysiert, gaben 280 mg farblosen Digitalose-Sirup.  $[\alpha]_D^{20} = +115,4^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 2,7548$  in Wasser).

69,411 mg Subst. zu  $2,5197\text{ cm}^3$ ;  $l = 1\text{ dm}$ ;  $\alpha_D^{20} = +3,18^\circ + 0,03^\circ$

1,425 mg Subst. verbrauchten  $2,511\text{ cm}^3$  0,02-n.  $Na_2S_2O_3$  (Zeisel-Vieböck)

$C_7H_{14}O_5$  (178,18) Ber.  $-OCH_3$  17,42 Gef.  $-OCH_3$  18,22%

Osazon. 70 mg obigen Digitalose-Sirups,  $1\text{ cm}^3 H_2O$ , 160 mg Phenylhydrazin und 1 Tropfen Eisessig  $3\frac{1}{2}$  Stunden auf  $100^\circ$  erhitzt. Nach Abkühlen Krystalle mit 1-proz. Essigsäure und sehr wenig Äther gewaschen, Smp.  $155-180^\circ$ . Zweimaliges Umkrystallisieren aus Äther gab wenig hellgelbes Krystallpulver, Smp.  $166-182^\circ$  (je nach Heizgeschwindigkeit verschieden).  $[\alpha]_{5461}^{21} = +20,0^\circ \pm 5^\circ$  ( $c = 0,4587$  in Äthanol).

4,630 mg Subst. zu  $1,0094\text{ cm}^3$ ;  $l = 1\text{ dm}$ ;  $\alpha_{5461}^{21} = +0,09^\circ \pm 0,02^\circ$

3,382 mg Subst. gaben  $7,570\text{ mg CO}_2$  und  $1,943\text{ mg H}_2O$

$C_{19}H_{24}O_3N_4$  (356,42) Digitalosazon Ber. C 64,02 H 6,79%

$C_{19}H_{24}O_4N_4$  (372,42) *d*-Galaktosazon-3-methyläther ,, ,, 61,27 ,, 6,50%  
Gef. ,, 61,08 ,, 6,43%

Für *d*-Galaktosazon-3-methyläther wurde früher<sup>1)</sup> Smp.  $178-184^\circ$  und  $[\alpha]_D^{12} = +17,2^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,8718$  in Alkohol) gefunden. Das Digitalosazon blieb beim Umkrystallisieren aus Äther offenbar in der Mutterlauge.

*d*-Digitalonsäure-lacton (XII).

124 mg des obigen synthetischen Digitalose-Sirups wurden wie das aus (VI) gewonnene Präparat mit Bromwasser oxydiert und gaben 120 mg rohes Lacton. Im Molekular Kolben destillierten bei  $0,01\text{ mm}$  bis  $100^\circ$  Badtemperatur davon 75 mg und weitere 35 mg von  $100-145^\circ$ . Die tiefersiedenden Anteile gaben Krystalle, doch war die Reinigung noch verlustreicher als beim Präparat aus (VI).

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

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

<sup>1)</sup> *F. Reber, T. Reichstein, Helv. 28, 1164 (1945).*

#### 49. Iso-alloxazinderivate als Antagonisten des Riboflavins

von H. von Euler und P. Karrer.

(6. II. 46.)

6,7-Dichlor-9-(*d*,1'-ribityl)-iso-alloxazin ist von *R. Kuhn*, *F. Weygand* und *E. F. Möller*<sup>1)</sup> als Antagonist des Riboflavins (Lactoflavins) angesprochen worden, indem es die Wirkung des genannten Vitamins herabsetzt oder aufhebt. In Veröffentlichungen aus den letzten zwei Jahren, die uns erst heute bekannt werden, machten amerikanische Forscher<sup>2)</sup> weitere Iso-alloxazinverbindungen namhaft, welche die Wirkung von suboptimalen Dosen von Riboflavin herabsetzen können; solche Stoffe sind 5,6-Dimethyl-9-(*d*,1'-ribityl)-iso-alloxazin, 6,7-Dimethyl-10-(*d*,1'-ribityl)-iso-alloxazin, das Phenazin-Analoge des Riboflavins und 6,7-Dimethyl-9-(*d*,1'-dulcetyl)-iso-alloxazin.

Diese Mitteilungen veranlassen uns, über einige eigene Versuche zu berichten, die schon Ende des Jahres 1942 ausgeführt wurden und die der Frage galten, ob *d*-Araboflavin und *l*-Araboflavin die Zuwachswirkung des Lactoflavins bei Ratten zu beeinflussen vermögen. Wie die nachstehend aufgeführten Protokollauszüge zeigen, scheint *d*-Araboflavin die durch Lactoflavin hervorgerufene Zuwachswirkung deutlich herabzusetzen, während ein solcher antagonistischer Effekt für *l*-Araboflavin zweifelhaft ist.

Was die Wirkungsweise solcher „Antagonisten“ anbetrifft, so konnte der eine von uns zeigen<sup>3)</sup>, dass 6,7-Dichlor-9-(*d*,1'-ribityl)-iso-alloxazin und 6,7-Dichlor-9-(*d*,1'-ribityl)-iso-alloxazin-5'-phosphorsäure-ester die Wirksamkeit von Fermenten, welche Lactoflavin-phosphorsäure in ihrer prosthetischen Gruppe enthalten, wie *d*-Aminosäure-oxydase aus Leber, sowie Xanthin-dehydrase und Aldehyd-dehydrase aus Milch, im *in vitro*-Versuch nicht beeinflussen, selbst wenn sie in 1000fach grösserer Menge als die „gelben“ Fermente anwesend sind. Ihre „antagonistische“ Wirkung im Tierversuch kann daher nicht auf eine einfache mechanische Verdrängung des Riboflavins aus einem Fermentsystem zurückgeführt werden.

<sup>1)</sup> *B. 76*, 1044 (1943).

<sup>2)</sup> *G. A. Emerson*, *M. Tishler*, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **55**, 184 (1944); *D. W. Woolley*, *J. Biol. Chem.* **154**, 31 (1944); *G. A. Emerson*, *E. Wurtz*, *O. H. Johnson*, *J. Biol. Chem.* **160**, 165 (1945).

<sup>3)</sup> *P. Karrer*, *H. Ruckstuhl*, *Bl. Schweiz. Akad. Med. Wiss.* **1**, 236 (1945).

## Tierversuche.

Grundkost: Casein 60 g, Weizenstärke 316 g, Salzmischung 16 g, Holzmehl 8 g, Wasser.  
— Zusatz von 0,1 cm<sup>3</sup> Tran in Olivenöl-Lösung 2mal wöchentlich.

B<sub>2</sub>-freier synthetischer Standard: Tageskost: Aneurin 12 γ, Nicotinsäure-amid 30 γ, Adermin 15 γ, Lactoflavin 0, Adenylsäure 20 γ, p-Aminobenzoesäure 10 γ, Cholinchlorid 1000 γ, pantothen-saures Calcium 100 γ, Zinkchlorid 3 γ.

Lösung I: B<sub>2</sub>-freier synth. Standard + 200 γ *d*-Araboflavin  
 " II: " " " " + 200 γ *d*-Araboflavin + 7 γ Lactoflavin  
 " III: " " " " + 7 γ Lactoflavin  
 " IV: " " " " + 200 γ *l*-Araboflavin  
 " V: " " " " + 200 γ *l*-Araboflavin + 7 γ Lactoflavin

	1. Periode		2. Periode		3. Periode		Total
	Zahl der Ratten	mittl. tägl. Gew.-zunahme (20—22 Tage)	Zahl überlebender Ratten	mittl. tägl. Gew.-zunahme (20—22 Tage)	Zahl überlebender Ratten	mittl. tägl. Gew.-zunahme (20—22 Tage)	Totale mittl. tägl. Gew.-zunahme pro Tier
Lösung I ( <i>d</i> -Araboflavin)	10	0,21 g	4	-0,57 g	1	0 g	-0,12 g
Lösung II ( <i>d</i> -Araboflavin + Lactoflavin)	9	0,76 g	9	0,38 g	6	0 g	0,38 g
Lösung III (Lactoflavin)	10	0,89 g	9	0,66 g	7	0,38 g	0,64 g
Lösung IV ( <i>l</i> -Araboflavin)	8	0,61 g	4	0,23 g	2	-0,12 g	0,24 g
Lösung V ( <i>l</i> -Araboflavin + Lactoflavin)	10	0,88 g	10	0,39 g	9	0,33 g	0,53 g

Stockholm, Vitamininstitut.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.



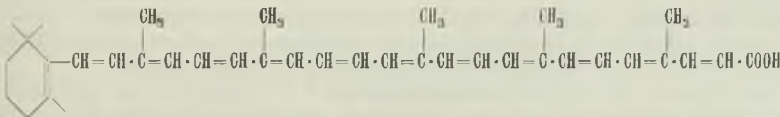
## 50. Über Torularhodin III

von P. Karrer und J. Rutschmann.

(6. II. 46.)

Torularhodin, über welches wir in zwei früheren Mitteilungen berichtet hatten<sup>1)</sup>, besitzt wahrscheinlich die Bruttoformel C<sub>37</sub>H<sub>48</sub>O<sub>2</sub> und 12 konjugierte Doppelbindungen. Es handelt sich um eine Monocarbonsäure, von welcher ein gut krystallisierter Monomethylester beschrieben worden ist. Die Verbindung (der Methylester) wurde von Herrn Prof. H. von Euler in Stockholm auf Vitamin-A-Wirkung geprüft, wofür wir unseren besten Dank aussprechen. Die Versuche haben ergeben, dass Torularhodinester Vitamin-A-Wirkung besitzt (Zuwachswirkung), die aber bedeutend schwächer ist als diejenige des  $\beta$ -Carotins. Während der ersten Wachstumsperiode betrug das Verhältnis der Wirksamkeiten von Torularhodin-methylester zu  $\beta$ -Carotin ca. 1:15, in der zweiten Versuchsperiode noch ca. 1:25 bis 1:30.

Da die Vitamin-A-Wirkung an das Vorhandensein eines unsubstituierten  $\beta$ -Jononringes geknüpft ist, erscheint es auf Grund der genannten Tierversuche wahrscheinlich, dass auch im Torularhodin ein solcher enthalten ist. Dann ergibt sich für den Farbstoff die folgende mögliche Strukturformel, welche mit den Analysen, der Zahl der Doppelbindungen und dem Absorptionsspektrum in Übereinstimmung steht:



Dass die Vitamin-A-Wirkung des Torularhodins nur einen Bruchteil derjenigen des  $\beta$ -Carotins beträgt, ist heute besser verständlich, seit man z. B. im Neo- $\beta$ -carotin U ein den unsubstituierten  $\beta$ -Jononring enthaltendes Carotinoid gefunden hat, welches nur 25% der Vitamin-A-Wirkung des  $\beta$ -Carotins aufweist und diese geringere Wirksamkeit anscheinend überhaupt nur deswegen besitzt, weil es im Verdauungstrakt der Ratte in  $\beta$ -Carotin umgewandelt wird<sup>2)</sup>.

Torularhodin wird in den Zellen der *Torula rubra* von einigen anderen Carotinoidfarbstoffen begleitet, die sich allerdings nur in sehr geringen Mengen darin vorfinden. Über deren Natur haben wir die folgenden Beobachtungen gemacht.

<sup>1)</sup> Helv. 26, 2109 (1943), 28, 795 (1945).

<sup>2)</sup> A. R. Kemmerer, G. S. Fraps, J. Biol. Chem. 161, 305 (1945).

Die bei der chromatographischen Abscheidung des Torularhodins aus unverseiften Hefeextrakten erhaltenen Filtrate wurden eingedampft, in Petroläther aufgenommen und mit Natriumäthylatlösung in der Kälte während 16 Stunden verseift. Hierauf haben wir durch Zusatz von Wasser entmischt, die Petrolätherschicht alkoholfrei gewaschen und an einer Calciumhydroxydsäule chromatographiert. Dabei traten folgende Zonen im Chromatogramm auf:

		Absorpt.-maxima in CS <sub>2</sub>		
1.	(oberste) Zone 4 cm lachsrot	563	524	491 m $\mu$
2.	„ 1 cm hellrot	552	513	481 m $\mu$
3.	„ 0,5 cm orange	531	495	(461) m $\mu$

Durchgewaschen wurde eine kleine Schicht von  $\beta$ -Carotin und eine solche von  $\alpha$ -Carotin.

Aus Schicht 1 konnten 0,5 mg kristallisierter Farbstoff auf folgende Weise erhalten werden: man eluierte mit Äther/Methanol, dampfte zur Trockne ein und nahm den Rückstand in 5 cm<sup>3</sup> Petroläther auf. Aus diesem schied sich über Nacht eine grössere Menge von Sterinen zusammen mit Farbstoffkrystallen aus. Diese Mischung wurde abgenußt und mehrmals mit Methanol ausgekocht, wobei die Sterine in Lösung gingen und der Farbstoff in Form dunkelroter Nadelchen ungelöst zurückblieb.

Dieses Pigment ist rein epiphasisch und gibt mit Antimontrichlorid in Chloroform eine Farbreaktion, die derjenigen des Torularhodins ähnlich ist (blassblaue Färbung). Beim Erwärmen mit Hydroxylamin tritt keine Veränderung des Spektrums ein.

Die Löslichkeit in Petroläther und Methanol ist sehr gering. Nach den Absorptionsspektren zu schliessen dürfte die Substanz identisch sein mit dem von Lederer in einer Torulaart nachgewiesenen Torulin<sup>1)</sup>.

Absorptionsspektren in	Schwefelkohlenstoff	565	525	491 m $\mu$
„	Pyridin	545	508	475 m $\mu$
„	Benzol	541	503	470 m $\mu$
„	Benzin	522	488	457 m $\mu$
„	Äthanol	520	486	456 m $\mu$
„	Chloroform	539	501	469 m $\mu$

Wir haben uns überzeugt, dass das Pigment in Mischung mit Rhodoviolascin im Chromatogramm von letzterem getrennt werden kann, mit Rhodoviolascin also nicht identisch ist. Es liegt unmittelbar oberhalb des letztgenannten Farbstoffs.

Aus der Chromatogrammschicht 2 konnte kein Farbstoff isoliert werden. Löslichkeit und Farbreaktion dieses Pigments sind denjenigen des Torulins ähnlich.

Das Pigment aus der Chromatogrammschicht 3 ist vermutlich mit  $\gamma$ -Carotin identisch. Schon erwähnt haben wir, dass auch etwas  $\beta$ -Carotin und  $\alpha$ -Carotin in der Torula rubra vorkommt.

Schliesslich haben wir in Spuren noch ein zweites saures Pigment beobachtet, das wie Torularhodin eine Carbonsäure ist und sich von letzterem durch Chromatographie an Ca(OH)<sub>2</sub> trennen lässt. Es wird etwas weniger adsorbiert als Torularhodin und zeigt in Schwefelkohlenstoff die Absorptionsmaxima 565, 526, 492 m $\mu$ . Seine Menge war für eine Isolierung viel zu gering.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

<sup>1)</sup> C. r. 197, 1694 (1933).

## 51. Neues Prinzip der Fraktionierung der Seltenen Erden mit Nitrilo-triacetat. Die Abtrennung von Lanthan und Cer

von G. Beck.

(21. I. 46.)

Von P. Pfeiffer und W. Offermann sowie von G. Schwarzenbach und Mitarbeitern ist nachgewiesen worden<sup>1)</sup>, dass die Nitrilo-triessigsäure  $N(CH_2COOH)_3$  sehr beständige Komplexsalze liefert, und dass selbst die stark elektropositiven Erdalkalitionen in den Nitrilo-triacetaten so stark komplex gebunden sind, dass die Reaktionen mit Oxalat und Carbonat nur sehr langsam eintreten. Es war daher zu vermuten, dass die Nitrilo-triacetatkomplexe der seltenen Erden ziemlich stabil seien, was in der Tat beobachtet wurde. Die schwerlöslichen Oxalate und Fluoride dieser Elemente lösen sich glatt bei schwach alkalischer Reaktion in Nitrilo-triacetat auf und werden bei vorsichtigem Ansäuern wieder ausgefällt. Es zeigte sich nun, dass die Ausfällung der einzelnen Glieder der S. E. bei sehr verschiedenem  $p_H$  eintritt, und dass sich darauf eine sehr rasche Abtrennung von Lanthan gründen lässt. Erwartungsgemäss erwies sich der Komplex des Lanthans (dem wahrscheinlich die Zusammensetzung  $Na_3[La(N(CH_2COO)_3)_2]$  zukommt, vgl. die Zusammensetzung des Kobalt(III)-hexamminsalzes weiter unten) als der unbeständigste, denn aus einer Lösung der Nitrilo-triacetatkomplexe der Certerden und Ammoniumoxalat fällt beim Ansäuern auf ein  $p_H$  von ca. 6 zuerst ein stark lanthanhaltiges Oxalat aus; bei weiterem Ansäuern folgen Praseodym- und Neodymoxalat, bei ungefähr  $p_H$  5 erfolgt die Abscheidung von Samariumoxalat, bei  $p_H$  4,5 diejenige des Gadoliniumoxalats und bei ungefähr  $p_H$  4 diejenige des Erbiumoxalats. Diese  $p_H$ -Werte gelten für grossen Überschuss an Nitrilo-triacetat. Wird dessen relative Menge vermindert, so erfolgt die Ausfällung der Oxalate bei einem höhern  $p_H$ , dessen Bestimmung jeweils mit Lyphanpapier ausgeführt wurde.

Das Cer zeigt im 4-wertigen Zustand ein abweichendes Verhalten, wie auch die Elemente Titan, Zirkon, Thor und Mangan(IV). Versetzt man eine schwach alkalische Lösung von Ce(IV) in Natriumnitrilo-triacetat mit Wasserstoffperoxyd, so wird alles Cer als orangefarbiges Cerperoxydhydrat gefällt. Dabei verschiebt sich das  $p_H$  infolge von freierwerdender Säure nach der sauren Seite, so dass bei Anwesenheit von viel Cer durch Zusatz von Ammoniak das  $p_H$  wieder nach der

<sup>1)</sup> P. Pfeiffer und W. Offermann, B. 75, 1 (1942); G. Schwarzenbach und Mitarbeiter, Helv. 26, 418, 452 (1943); 28, 828, 1133 (1945).



alkalischen Seite korrigiert werden muss. Der Cerniederschlag ist frei von Didym, und es liegt hier eine Methode vor, mit der man in einer Trennung reines Cerperoxyd erhält. Die Reaktion ist für Cer spezifisch und sehr empfindlich, es lassen sich noch  $8 \gamma$  Ce/cm<sup>3</sup> an der auftretenden Gelbfärbung erkennen. Bleisalze in alkalischer Nitrilo-triacetatlösung geben zwar mit Wasserstoffperoxyd auch einen gelbbraunen Niederschlag von Blei(IV)-hydroxyd, der aber auf weiteren Zusatz des Reagens verschwindet. Titanverbindungen geben in alkalischer Lösung keine Gelbfärbung, und Natriummangannitrilo-triacetat wird von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> überhaupt nicht oxydiert. Dagegen oxydiert wenig Kaliumpermanganat zu braunem Mangan(III)-nitrilo-triacetat und im Überschuss zu Mangan(IV)-oxydhydrat, das ausfällt. Aus komplexen Thallium(I)-nitrilo-triacetaten fällt H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> unter bestimmten Umständen braunes Thallium(III)-oxyd, stark alkalische Lösungen bleiben aber farblos. Immerhin ist die Stabilität des Komplexes nicht gross, denn Kaliumjodid fällt gelbes Thallium(I)-jodid, das sich beim Erwärmen mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> farblos löst.

Bei stark alkalischer Reaktion mit einem p<sub>H</sub> von 9–10, also auf Zusatz von starker Lauge, werden aus den komplexen Nitrilo-triacetaten der S. E. die Hydroxyde oder basische Salze gefällt, und zwar auch hier das Lanthan zuerst und in stark angereichertem Zustand. Wie das Ce(IV) so verhalten sich auch die vierwertigen Elemente Titan, Zirkonium und Thorium gegenüber Nitrilo-triacetat anders als die S. E. Die Verbindungen dieser Elemente lösen sich nicht in neutralen oder alkalischen Lösungen von Nitrilo-triacetaten, sondern erst bei schwach saurer Reaktion. Titansäure löst sich bei p<sub>H</sub> 4,5 auf und Zirkonsalze am besten unterhalb p<sub>H</sub> 5,4. Beim Zirkonium ist die Stabilität des Komplexes bei p<sub>H</sub> 5,5 genügend gross, um die Fällung mit Phosphat zu verhindern. Erst bei p<sub>H</sub> 5,3 beginnt Phosphat auszufallen, und zwar mit sinkendem p<sub>H</sub> in immer stärkerer Masse. Auch Thoriumverbindungen lösen sich erst in mit Essigsäure angesäuerten Lösungen von Nitrilo-triacetat. Oxalat erzeugt keine Fällung, erst nach dem Ansäuern mit Salzsäure wird unterhalb p<sub>H</sub> 3,8 Thoriumoxalat ausgeschieden, während Zirkonverbindungen unter diesen Umständen keine Fällung geben.

### Die Abscheidung des Lanthans.

Ein Lanthanoxyd (2,2 g, Präparat der *Auergesellschaft* in Berlin) mit ca. 10% Praseodym und Neodym (die Lösung in Salpetersäure war hellgrün gefärbt, Pr- und Nd-Spektrum gut sichtbar, Farbe des Oxyds hellachsfarben) wurde in Salpetersäure gelöst und mit gesättigter Ammoniumoxalatlösung vollständig gefällt und darauf mit schwach alkalischer Natriumnitrilo-triacetatlösung versetzt, bis der Niederschlag sich vollständig gelöst hatte. Beim Ansäuern mit 30-proz. Essigsäure bis zum p<sub>H</sub> 6,6 wurde ein Lanthanoxalat gefällt, das nach dem Glühen 1,7 g rein weisses La<sub>2</sub>O<sub>3</sub> hinterliess. Es wurde in Salpetersäure gelöst. In der gesättigten Lösung sind die Linien des Praseodyms nicht mehr zu erkennen und nur die stärksten Linien des Neodyms sind in 2,2 cm Schichtdicke andeutungsweise erkennbar. Bei p<sub>H</sub> 4,3 fiel ein Oxalat aus, das 0,5 g eines bräunlichen Oxyds lieferte.



Aus 2 g eines technischen Didymoxydes mit viel Pr, Nd und Sm wurde eine Lösung in Natriumnitrilo-triacetat hergestellt (40 cm<sup>3</sup>), mit 30 cm<sup>3</sup> Ammoniumoxalat versetzt und mit Essigsäure auf p<sub>H</sub> 5,9 gebracht. Es fiel ein Oxalat aus, das 0,2 g eines weissen Oxydes lieferte. Es enthielt kein Pr und Nd. Zum Filtrat wurden nochmals 30 cm<sup>3</sup> Ammonoxalatlösung gegeben und auf p<sub>H</sub> 5,5 gebracht. Es resultierten 0,3 g eines bläulich-weissen Oxydes, das frei von Pr war und nur etwas Nd enthielt. Eine 3. Fraktion bei p<sub>H</sub> 5,0 lieferte ein bläuliches Oxyd mit wenig bräunlichen Partien, herrührend von Spuren Pr. Die nächste Fraktion ergab ein braunes Oxyd. Es ist auffällig, dass sich das Nd zwischen La und Pr einschleibt. Es rührt dies wahrscheinlich davon her, dass das Nd gegenüber dem Pr stark vorherrscht. Die Fraktionen 1—3 wurden vereinigt und bei p<sub>H</sub> 6 gefällt. Das resultierende Oxyd (0,3 g) war rein weiss.

Wie man sieht, ist diese Art der Trennung sehr wirksam, man braucht nur wenige Fraktionen (3—4), um zu reinsten Lanthanpräparaten zu gelangen. Das hat den Vorteil gegenüber den bisherigen Methoden, dass man die Trennung mit sehr wenig Material vornehmen kann und die Ausbeuten wegen dem Fehlen der vielen Mittelfractionen gut sind.

Die Absorptionslinien der Pr- und Nd-nitrilo-triacetatkomplexe sind gegenüber den normal ionisierten Salzen nach Rot verschoben:

	Sulfat	Nitrilo-triacetat	Chlorid	Nitrilo-triacetat
Nd	525—535	530—540 m $\mu$	Pr 460	462 m $\mu$
	490	493 m $\mu$	445—450	450—452 m $\mu$
Pr	540—545	540—545 m $\mu$	425—431	426—435 m $\mu$

Die Wirksamkeit dieser Trennungsmethode zeigt folgendes Beispiel. Es wurden 2 g Praseodymperoxyd reinst in Salzsäure gelöst, mit Oxalat und Natriumnitrilo-triacetat bis zur klaren Lösung versetzt und mit Essigsäure auf p<sub>H</sub> 5,7 gebracht. Das Oxalat gab nach Veraschung 50 mg Praseodymperoxyd von brauner Farbe. Die Trennung wurde noch zweimal wiederholt und es wurden 5 mg eines fast weissen Lanthanoxydes erhalten. Aus Monazit konnte nach Aufschluss mit Schwefelsäure und nach Entfernung des Cers in 3—5 Fraktionen reinstes Lanthanoxyd gewonnen werden.

Auch bei der Fraktionierung von Samarium-Gadoliniumgemischen scheint die Methode gute Dienste zu leisten. Es wurden folgende Fraktionen von 7 g Sm-Gd-Erden (Material der *Auergesellschaft* Berlin) hergestellt:

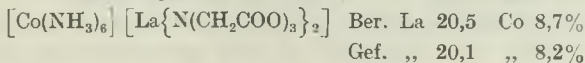
- I Bei p<sub>H</sub> 6,9 0,5 g Oxyd hellbräunlich, Nd- und Sm-Spektrum deutlich
- II „ p<sub>H</sub> 6,2 1,5 g Oxyd wie I.
- III „ p<sub>H</sub> 5,5 1 g Oxyd hellgelblich
- IV „ p<sub>H</sub> 5,2 1,7 g Oxyd „ Nd-Spektrum schwächer
- V „ p<sub>H</sub> 4,4 1,2 g Oxyd „ Nd-Spektrum schwach
- VI „ p<sub>H</sub> 3,4 1 g Oxyd graubräunlich, Nd- und Sm-Spektrum sehr schwach
- VII „ p<sub>H</sub> 3 0,3 g Oxyd wie VI.

Im Filtrat von VII fiel kein Oxalat mehr aus wegen der lösenden Wirkung der Säure. Es wurde auf die Hälfte eingedampft, mit VI und VII vereinigt und wieder fraktioniert:

- Ia Bei p<sub>H</sub> 4,5 0,3 g Oxyd hellocker, Nd- und Sm-Spektrum stärker als in VI und VII
- IIa „ p<sub>H</sub> 4 0,7 g Oxyd Nd schwach, Sm stärker
- IIIa „ p<sub>H</sub> 3 0,3 g Oxyd Nd und Sm äusserst schwach, Lösung fast farblos.

Ia und IIa wurden vereinigt und in 3 Fraktionen wie oben zerlegt. Die 3. Fraktion verhielt sich wie IIIa. Beide vereinigt gaben farblose Salze des Gadoliniums. Aus Erbinerden lassen sich die Ceriterden rasch entfernen, da Erbium bei einem viel niedrigeren p<sub>H</sub> als Oxalat aus den komplexen Nitrilo-triacetaten ausfällt.

Die Lösung des Natriumlanthannitrilo-triacetates gibt mit Kobalt(III)-hexamminnitrat einen ziemlich schwerlöslichen Niederschlag von schönen dünnen hellgelben Rhomben von der Zusammensetzung



Zur Analyse wurde das Salz in Wasser suspendiert und mit Schwefelammonium Kobaltsulfid gefällt. Mit verdünnter Salzsäure wurde das Lanthan herausgelöst und nach Abrauchen mit Schwefelsäure als Sulfat bestimmt.

Auch die andern S. E. geben analoge Niederschläge. Die Lösungen neigen sehr zu Übersättigung und die Kryställchen erscheinen oft erst nach dem Reiben der Gefäßwand. Ce(IV) fällt mit dem Reagens körnig aus, ebenso Beryllium, doch bilden sich bald sechseitige Tafeln. Thallium fällt mikrokristallin körnig, während Thorium, Zirkonium, Aluminium, Eisen und Wismut keine Niederschläge geben, so dass die Reaktion für die S. E. recht charakteristisch ist.

Der *Stiftung zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* an der Bernischen Hochschule möchte ich auch an dieser Stelle für ihre Unterstützung meinen besten Dank aussprechen.

Bern, Mediz.-chem. Institut der Universität.

## 52. Zur Kenntnis der Triterpene.

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

### Ein neuer Weg zur Überführung der Carboxyl-Gruppe in die Methyl-Gruppe

von V. Prelog, J. Norymberski und O. Jeger.

(22. XII. 45.)

Der heutige Stand der Konstitutionsermittlung in der Triterpen-Reihe hätte kaum erreicht werden können, wenn es nicht gelungen wäre, eine Anzahl von verwandten Verbindungen durch einfache Reaktionen miteinander zu verknüpfen. Eine wichtige Rolle spielte dabei die Überführung der Triterpen-Säuren in sauerstoffärmere Derivate. Die Carbonsäuren wurden nach *Rosenmund* durch Hydrierung ihrer Säurechloride in Aldehyde umgewandelt, welche nach *Wolff-Kishner* reduziert werden konnten<sup>2)</sup>. Da dieses Verfahren in gewissen Fällen – wie z. B. bei der Chinovasäure<sup>3)</sup> – versagte, suchten wir nach einer anderen Methode zur Umwandlung der Carboxyl-Gruppe in die Methyl-Gruppe.

Nach Beobachtungen von *Bougault*, *Cattelain* und *Chabrier*<sup>4)</sup>, sowie *Mozingo*, *Wolf*, *Harris* und *Folkers*<sup>5)</sup> kann bei verschiedenen Schwefel-Verbindungen der Schwefel mit *Raney-Nickel* unter milden Bedingungen reduktiv entfernt werden. Eine besonders schöne Anwendung fand das Verfahren bei der Konstitutionsermittlung des  $\beta$ -Biotins<sup>6)</sup>.

<sup>1)</sup> 102. Mitteilung, Helv. **29**, 210 (1946).

<sup>2)</sup> *Ruzicka* und *Schellenberg*, Helv. **20**, 1553 (1937).

<sup>3)</sup> *Ruzicka* und *Marzer*, Helv. **25**, 1561 (1942).

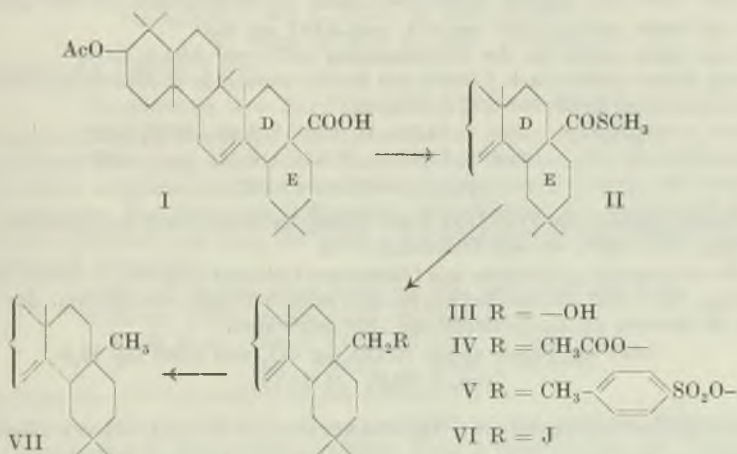
<sup>4)</sup> Bl. [5] **5**, 1699 (1938). <sup>5)</sup> Am. Soc. **65**, 1013 (1943).

<sup>6)</sup> *du Vigneaud*, *Melville*, *Folkers*, *Wolf*, *Mozingo*, *Keresztesy* und *Harris*, J. Biol. Chem. **146**, 475 (1942).

Wir haben nun versucht, die leicht herstellbaren Derivate der Thio-carbonsäuren mit *Raney-Nickel* zu behandeln und so die Carboxyl-Gruppe unter milden Bedingungen zu reduzieren.

Als Modellsubstanz nahmen wir die Acetyl-oleanolsäure (I), welche über das Chlorid mit Methylmercaptan in den Thiol-methylester (II) übergeführt wurde. Mit *Raney-Nickel* erhielten wir daraus überraschenderweise nicht den erwarteten Aldehyd, sondern in guter Ausbeute den entsprechenden Alkohol, das Erythrodiol-2-monoacetat (III). Die Konstitution der letztgenannten Verbindung liess sich leicht durch Überführung in das bekannte Diacetat (IV)<sup>1)</sup> beweisen.

Aus dem Erythrodiol-2-monoacetat konnten wir die nicht veresterte Oxy-Gruppe auf folgendem Wege bequem entfernen. Mit *p*-Toluol-sulfochlorid und Pyridin bildete sich in der Wärme ein 2-Monoacetat-28-monotosylat (V), welches mit Natriumjodid in Aceton das 2-Monoacetat-28-jodid (VI) lieferte. Die Reduktion des Jodids mit *Raney-Nickel* in alkoholischer Lösung ergab das  $\beta$ -Amyrin-acetat (VII), das durch Analyse und Schmelzpunkt charakterisiert wurde und mit dem natürlichen  $\beta$ -Amyrin-acetat keine Schmelzpunktserniedrigung gab.



Wie wir in einer späteren Mitteilung berichten werden, liessen sich auf analoge Weise mit sehr gutem Erfolg andere Carbonsäuren und insbesondere auch solche, bei welchen die bisherigen Reduktionsverfahren Schwierigkeiten bereiteten, in entsprechende primäre Alkohole überführen.

Der *Rockefeller Foundation* in New York danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

<sup>1)</sup> *Ruzicka* und *Schellenberg*, *Helv.* **20**, 1553 (1937).



Experimenteller Teil<sup>1)2)</sup>.

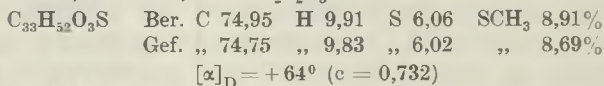
## Acetyl-oleanolthiolsäure-methylester (II).

Eine auf  $-20^{\circ}$  abgekühlte Lösung von 2 g Acetyl-oleanolsäure-chlorid<sup>3)</sup> in 40 cm<sup>3</sup> Äther wurde mit 2,2 g Methylmercaptan (ca. 10 Äquivalente) und 0,878 g Triisoamylamin (1 Äquivalent) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde in einer Ampulle eingeschmolzen, 14 Stunden bei  $-10^{\circ}$ , 60 Stunden bei  $0^{\circ}$  und 30 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Aufarbeitung geschah durch Ausschütteln der ätherischen Lösung mit verdünnter Salzsäure, verdünnter Natronlauge und Wasser. Der Rückstand der ätherischen Lösung (2 g) wurde an einer Säule aus 60 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) chromatographiert.

Fraktionen 1—3	180 cm <sup>3</sup> Benzol-Petroläther (1:1)	1200 mg Öl, mit Aceton Nadeln Smp. 163—169 <sup>o</sup>
4	200 cm <sup>3</sup> Benzol-Petroläther (1:1)	100 mg Öl, mit Aceton Nadeln Smp. 158—159 <sup>o</sup>
5	250 cm <sup>3</sup> Benzol-Petroläther (1:1)	30 mg Krystalle Smp. 260—270 <sup>o</sup>
6—9	450 cm <sup>3</sup> Benzol	50 mg Krystalle Smp. 282—288 <sup>o</sup>
10	60 cm <sup>3</sup> Benzol-Äther (1:1)	80 mg Krystalle Smp. 278—280 <sup>o</sup>
11—12	300 cm <sup>3</sup> Benzol-Äther (1:1)	25 mg Öl

Das Aluminiumoxyd wurde nun in 200 cm<sup>3</sup> Methanol aufgeschwemmt, kurz erwärmt und filtriert. Aus dem Filtrat konnten 450 mg einer Substanz gewonnen werden, die aus Chloroform-Methanol in Nadeln vom Smp. 257—259<sup>o</sup> kristallisiert und sich nach Mischprobe als mit Acetyl-oleanolsäure identisch erwies.

Fraktionen 1—3: kristallisieren aus Aceton-Methanol in langen Nadeln vom Smp. 167—168<sup>o</sup>. Zur Analyse wurde über Nacht im Hochvakuum bei 100<sup>o</sup> getrocknet. 3,750 mg Subst. gaben 10,271 mg CO<sub>2</sub> und 3,297 mg H<sub>2</sub>O  
7,660 mg Subst. verbr. bei der S-Bestimmung 2,879 cm<sup>3</sup> 0,01-n. KOH  
5,168 mg Subst. wurden nach *Vieböck* und *Brecher* viermal je 40 Minuten auf 360<sup>o</sup> erhitzt und verbrauchten 2,863 cm<sup>3</sup> 0,02-n. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>



Durch Umlösen der Fraktion 4 aus Aceton-Methanol erhält man dieselben Nadeln vom Smp. 167—168<sup>o</sup>, wie aus Fraktionen 1—3.

Fraktionen 5—10 wurden aus Chloroform-Methanol umgelöst — kleine Täfelchen vom Smp. 323—324<sup>o</sup> (Hochvakuum); sie sind stickstoff- und schwefel-frei. Zur Analyse wurde 20 Stunden im Hochvakuum bei 120<sup>o</sup> getrocknet.

3,647 mg Subst. gaben 10,425 mg CO<sub>2</sub> und 3,303 mg H<sub>2</sub>O  
Gef. C 78,01 H 10,13%

Reduktive Spaltung des Thiolsäure-esters II mit *Raney-Nickel*.

500 mg Substanz werden nach der Vorschrift von *Mozingo*, *Wolf*, *Harris* und *Folkers*<sup>4)</sup> mit 6 g *Raney-Nickel* in 20 cm<sup>3</sup> Feinsprit 6 Stunden am Rückfluss gekocht. Das Metall wird abfiltriert, das Filtrat zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Benzol gelöst und auf eine Säule aus 15 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) gegeben. Mit 500 cm<sup>3</sup> Benzol-Äther (1:1) wurden 400 mg Substanz vom Smp. 235—237<sup>o</sup> eluiert, die aus Chloroform-Methanol in prismatischen Tafeln vom Smp. 238,5—239<sup>o</sup> kristallisierten.

<sup>1)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert. Die spez. Drehungen wurden in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge bestimmt.

<sup>2)</sup> Teilweise mitbearbeitet von Herrn *M. Jacquat*.

<sup>3)</sup> *Ruzicka* und *Schellenberg*, *Helv.* **20**, 1553 (1937).

<sup>4)</sup> *Am. Soc.* **65**, 1013 (1943).



Die Substanz war schwefel-frei und gegenüber Tetranitromethan ungesättigt. Zur Analyse wurde über Nacht im Hochvakuum bei 110° getrocknet.

3,703 mg Subst. gaben 10,758 mg CO<sub>2</sub> und 3,609 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>32</sub>H<sub>52</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 79,28 H 10,81%  
Gef. „ 79,28 „ 10,91%

[α]<sub>D</sub> = +71° (c = 0,723)

Wie aus dem Ergebnis der Acetylierung hervorgeht, liegt Erythrodiol-monoacetat (III) vor.

Acetylierung: 50 mg Monoacetat III wurden mit 1 cm<sup>3</sup> Pyridin und 5 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Es wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Methanol umgelöst. Prismen vom Smp. 186°, die der Mischprobe nach mit Diacetyl-erythrodiol (IV) identisch sind.

3,703 mg Subst. gaben 10,481 mg CO<sub>2</sub> und 3,366 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>34</sub>H<sub>54</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 77,52 H 10,33%  
Gef. „ 77,24 „ 10,17%

[α]<sub>D</sub> = +66,7° (c = 0,855)

Tosylierung: 120 mg Monoacetat III wurden mit 100 mg Tosylchlorid, 1 cm<sup>3</sup> Benzol und 1 cm<sup>3</sup> Pyridin 5 Stunden am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde in Äther aufgenommen, mit verdünnter Salzsäure, verdünnter Natronlauge und Wasser ausgeschüttelt. Das Rohprodukt der Reaktion krystallisierte aus Aceton in prismatischen Nadeln vom Smp. 221,5—222,5°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum über Nacht bei 90° getrocknet.

3,758 mg Subst. gaben 10,068 mg CO<sub>2</sub> und 3,137 mg H<sub>2</sub>O

7,128 mg Subst. verbr. bei der S-Bestimmung 2,236 cm<sup>3</sup> 0,01-n. KOH

C<sub>39</sub>H<sub>58</sub>O<sub>5</sub>S Ber. C 73,31 H 9,15 S 5,02%  
Gef. „ 73,11 „ 9,34 „ 5,03%

Es liegt das Tosylat V vor.

Umsetzung des Tosylats V mit Natriumjodid.

90 mg des Tosylats wurden im Einschlussrohr mit 80 mg geschmolzenem Natriumjodid und 3 cm<sup>3</sup> absolutem Aceton über Nacht auf 160° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Äther aufgenommen und mit Natriumhydrogensulfid-Lösung und dann mit Wasser gewaschen. Das braunrote Rohprodukt krystallisierte aus Aceton in farblosen, prismatischen Tafelchen vom Smp. 210° (Zers.). Zur Analyse wurde 90 Stunden im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

3,790 mg Subst. gaben 8,968 mg CO<sub>2</sub> und 2,928 mg H<sub>2</sub>O

2,020 mg Subst. gaben 0,798 mg AgJ

C<sub>32</sub>H<sub>51</sub>O<sub>2</sub>J Ber. C 64,63 H 8,65 J 21,34%  
Gef. „ 64,57 „ 8,64 „ 21,36%

Es liegt das Δ<sup>12,13</sup>-2-Acetoxy-28-jod-oleanen (VI) vor.

Hydrierung des Jodids VI. 40 mg des Jodids wurden in 25 cm<sup>3</sup> Feinsprit gelöst und in Gegenwart von Raney-Nickel hydriert. Nach 2 Stunden kam die Wasserstoffaufnahme zum Stillstand. Der Katalysator wurde abfiltriert und die alkoholische Lösung zur Trockne eingedampft. Der Rückstand krystallisierte aus Chloroform-Methanol in kleinen Prismen vom Smp. 241—241,5°. Mit β-Amyrin-acetat vermischt, zeigte die Substanz keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

C<sub>30</sub>H<sub>52</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 81,99 H 11,18%  
Gef. „ 81,99 „ 11,21%

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

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

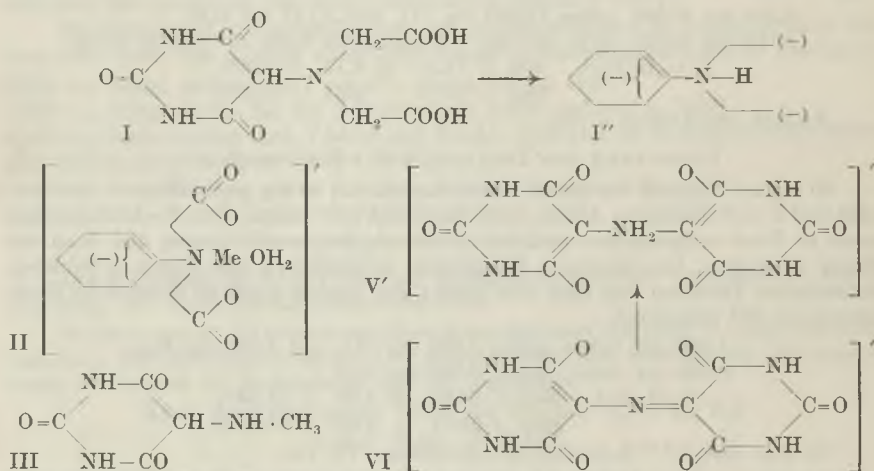
53. Komplexe III<sup>1)</sup>.

## Uramil-diessigsäure und ihr Komplexbildungsvermögen

von G. Schwarzenbach, E. Kampitsch und R. Steiner.

(7. II. 46.)

In der Uramil-7,7-diessigsäure (I) haben wir einen Stoff kennen gelernt, der die bemerkenswerte Eigenschaft hat, sogar mit Natriumion einen in wässriger Lösung stabilen Komplex zu bilden. Kaliumion wird hingegen nicht nachweisbar komplex gebunden, während der Lithiumkomplex erwartungsgemäss noch stabiler ist als derjenige mit Natrium. Unter den Komplexonen, die nur ein Stickstoffatom pro Molekel aufweisen, liefert Uramil-diessigsäure auch die stabilsten Erdalkalikomplexe. Sie steht jedoch im Vermögen, die Erdalkalien zu binden, hinter der zwei N-Atome pro Molekel enthaltenden Äthylen-diamin-tetraessigsäure, der Grundsubstanz von Trilon B, die in einer späteren Abhandlung beschrieben werden soll, etwas zurück.



Die Fig. 1 gibt die Neutralisationskurven der Uramil-diessigsäure wieder, die alle mit Tetramethylammoniumhydroxyd als basischer Masslösung aufgenommen wurden. Aus der Kurve A, bei der die Säure ohne Salzzusatz titriert wurde, berechneten wir zunächst wieder die Aciditätskonstanten. Die für die Berechnung verwendeten Messdaten sind im experimentellen Teil unter B angegeben, und die Methode der Berechnung ist in der ersten Abhandlung<sup>2)</sup> dieser Serie beschrieben worden.

<sup>1)</sup> Abhandlung II s. *Helv.* **28**, 1133 (1945).

<sup>2)</sup> G. Schwarzenbach, E. Kampitsch und R. Steiner, *Helv.* **28**, 828 (1945).

Tabelle I.

Neg. Log. der Aciditätskonstanten der Uramil-diessigsäure		
$p_{K_1} = 3,76$	$p_{K_2} = 2,86$	$p_{K_3} = 10,44$

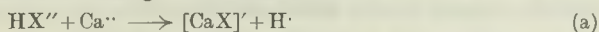
Ähnlich wie bei der Nitrilo-triessigsäure, finden wir auch hier wieder, dass die beiden ersten Protonen die Molekel ungefähr gleichzeitig verlassen. Nur ist diese Eigenschaft bei der Uramil-diessigsäure noch ausgeprägter, indem die zweite Aciditätskonstante 8mal so gross ist als die erste. Damit ist der Fall: „zwei Protonen in einem Schritt“ ( $K_2 K_1$ )<sup>1)</sup> fast ideal verwirklicht. Der Austritt des ersten Protons vermindert die Bindung des zweiten, so dass dieses die Molekel gleichzeitig mit dem ersten verlässt.

Dieses Verhalten kommt natürlich wieder dadurch zustande, dass das zurückbleibende Ion I' beim Austritt des ersten Protons eine Konstitutionsänderung erleidet. Verständlich ist der besonders grosse Effekt, wenn wir als solche nicht nur einen Platzwechsel eines Protons wie bei der Nitrilo-triessigsäure, sondern zugleich die Enolisierung annehmen. Der Barbitursäure-Rest der freien Uramil-diessigsäure würde dann in der Diketofom vorliegen (Formel I) und kein Proton am N tragen. Wenn nun eine der Carboxylgruppen in die negativ geladene Carboxylatgruppe übergeht, findet zugleich wegen dem Anwaschen der Basizität des N-Atomes Enolisierung und Übertritt des Enolprotons an den N statt. Diese Umlagerung schafft einen kräftigen Dipol, dessen positiver Teil gegen die noch verbleibende Carboxylgruppe gerichtet ist und deren Acidität soweit steigert, dass die gegenteilige Wirkung der negativen Carboxylatgruppe überkompensiert wird.

Das dritte Proton der Molekel sitzt am N und ist wie bei der Nitrilo-triessigsäure so schwach sauer, dass es erst zwischen  $p_H$  10 und 11 austritt.

Es ist dieses dritte Proton am N, welches eine starke Steigerung der Acidität erfährt, wenn man Metallsalze zusetzt. Von besonders grosser Wirkung sind die Schwermetallsalze. Hier sollen uns die Erdalkalien und Alkalien beschäftigen, deren Einfluss auf die Neutralisationskurven aus der Fig. 1 zu ersehen ist. Die Wirkung auf die Aciditätssteigerung nimmt in der Reihe Na, Li, Ba, Sr, Ca, Mg zu. Kaliumsalze sind ohne jeden Einfluss.

Aus der Form der Kurven wurde, wie es in der Abhandlung beschrieben ist, durch Anwendung des M.W.G., zwischen den möglichen Komplexreaktionen zu unterscheiden versucht. Dabei wurde gefunden, dass die entstehenden Komplexionen pro Metallatom nur ein Uramil-diacetation X''' enthalten, und sich das Proton durch die Reaktionen a und b bildet. Mit dieser Grundlage lässt sich der Verlauf der Neutralisationskurven richtig berechnen.



Wir versuchten zu zeigen, dass die Komplexsalze mit Komplexionen  $[MeX]$  auch präparativ gewonnen werden können, und haben

<sup>1)</sup> G. Schwarzenbach, Helv. 26, 418, 453 (1943).

das Kalium-uramil-diacetatocalciat  $\{K[CaX]\}$  dargestellt und analysiert. Die Löslichkeit all dieser Salze scheint sehr gross zu sein.

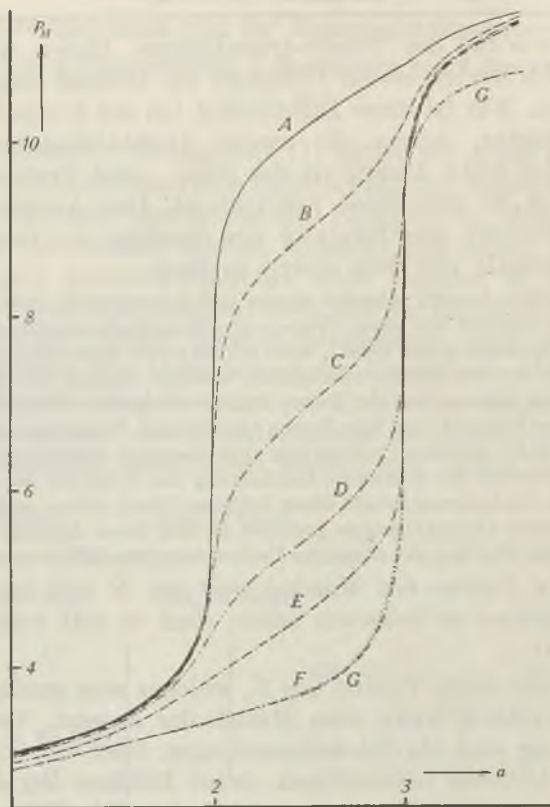


Fig. 1.

Neutralisationskurven der Uramil-diessigsäure, aufgenommen mit 0,1-n. Tetramethylammoniumhydroxyd.  $a$  = Anzahl Äquivalente Base pro Formelgewicht Säure. Säurekonzentration  $c_s = 2,5 \times 10^{-3}$ . Kurve A: ohne Zusatz. Kurven B, C, D, E, F, G: unter Zusatz von Na-, Li-, Ba-, Sr-, Ca- und Mg-Chlorid in einer Konzentration von  $c = 1,7 \times 10^{-2}$ .

Wie bei der Nitrilo-triessigsäure bilden sich mit einem Überschuss von Uramil-diacetat in alkalischer Lösung mit den Erdalkalien noch höhere Komplexe geringer Beständigkeit. Deren Bildungstendenz wurde jedoch nicht näher untersucht.

Die Tabelle II enthält die thermodynamischen Komplexbildungskonstanten  $K_k$ :

$$K_k = \frac{(\text{MeX}^{z-3})}{(\text{Me}^z) \cdot (\text{X}''')}$$



Tabelle II.

Thermodynamische Gleichgewichtskonstanten $K_k$ des Komplexvorganges $Me^{+z} + X^{-3} \rightarrow [MeX]^{z-3}$ , gültig für 20°, $X^{-3} = \text{Uramil-diacetat}$						
Metallion . .	Mg <sup>..</sup>	Ca <sup>..</sup>	Sr <sup>..</sup>	Ba <sup>..</sup>	Li <sup>.</sup>	Na <sup>.</sup>
$K_k$ . . . . .	$7,0 \times 10^{+8}$	$5,9 \times 10^{+8}$	$4,5 \times 10^{+7}$	$6,0 \times 10^{+6}$	$2,5 \times 10^{+5}$	$2,1 \times 10^{+3}$

Die Methode der Berechnung ist aus der 1. Abhandlung zu ersehen, und die in die Rechnung eingegangenen Messdaten finden sich im experimentellen Teil unter B.

Die Tabelle III schliesslich enthält den  $p_H$ -Wert der Mittelwerte des dritten Puffergebietes der Kurven der Fig. 1 für eine Konzentration des Salzes mit komplexbildendem Ion von  $c = 1$ . Es sind dies zugleich die ebenfalls in der 1. Arbeit definierten Konzentrations-Komplex-Aciditätskonstanten  $K_{ac.k}^c$ . Sie messen das Gleichgewicht der mit a und b formulierten Vorgänge, wobei  $H^+$  als Aktivität, und die andern Ionen als Konzentrationen in die Definitionsgleichung eingehen:

$$K_{ac.k}^c = (H^+) \frac{[MeX^{z-3}]}{[Me^{z+}][HX^{3-}]}$$

Tabelle III.

Konzentrations-Komplex-Aciditätskonstanten $K_{ac.k}^c$ , gültig für 20° und Konzentration des Salzes mit komplexbildendem Ion von $c = 1,7 \times 10^{-2}$						
Metallion . .	Mg <sup>..</sup>	Ca <sup>..</sup>	Sr <sup>..</sup>	Ba <sup>..</sup>	Li <sup>.</sup>	Na <sup>.</sup>
$K_{ac.k}^c$ . . . . .	$2,2 \times 10^{-2}$	$1,9 \times 10^{-2}$	$1,4 \times 10^{-3}$	$2,0 \times 10^{-4}$	$7,4 \times 10^{-6}$	$6,0 \times 10^{-8}$

Diese durch Salzzusätze bewirkte Veränderung des Puffergebietes zwischen  $a = 2$  und  $a = 3$ , eignet sich zu einem eindrucklichen Demonstrationsversuch. Man geht dabei von einer Lösung von Uramil-diessigsäure aus, der man pro Formelgewicht  $2 \frac{1}{2}$  Val  $\{KOH\}$  zugefügt hat. Diese Lösung hat einen  $p_H$ -Wert von 10,5 und Thymolphthalein zeigt blaue Farbe. Durch Zugabe von Kochsalz kann man einen Farbumschlag bewirken, indem der  $p_H$ -Wert auf 8,5 sinkt. In die farblos gewordene Lösung gibt man nun Phenolphthalein, welches rote Farbe annimmt und entfärbt diesen Indikator mit Lithiumchlorid. Nun fügt man Methylrot hinzu, welches gelbe Farbe annimmt, und kann diesen Indikator mit Bariumchlorid zum Umschlag bringen. Schliesslich fügt man noch Bromphenolblau hinzu und dann einen Überschuss von Magnesiumchlorid, wobei ein letzter Farbwechsel eintritt. So kann man durch Zusatz völlig neutraler Salzlösungen in 4 Sprüngen von  $p_H = 10,5$  nach  $p_H = 3$  gelangen.

Wir haben auch nach der Konstitution der Komplexe der Uramil-diessigsäure und nach dem Grund ihrer besonderen Wirksamkeit als Komplexbildner gefragt. Wir neigen heute zur Ansicht, dass nur die Imido-diacetatgruppe der Molekel in den Komplexen zur Koordinationssphäre des Metalls gehört (Formel II), während die ionogene Enolatgruppe des Barbitursäure-Restes nur elektrostatisch, wegen der räumlichen Nähe allerdings besonders stark, stabilisierend wirkt. Wir ziehen diesen Schluss aus dem Verhalten des 7-Methyluramils (III), 7,7-Dimethyl-uramils (IV), des Dibarbiturylamins (V)

und der Uramil-7-monoessigsäure (VII). Alle diese Verbindungen zeigen nämlich, dass der Barbitursäure-Rest keine besondere Tendenz zeigt, Metalle anzulagern.

Die Stoffe III und IV sind als Enolbetaine sehr schwache Säuren wie das Glykokoll und lassen mit  $\text{Ca}^{++}$  keine Komplexbildung erkennen. Die Zink-Komplexe von III und IV sind deutlich weniger stabil als der Zink-Komplex des Glykokolls. Gegenüber  $\text{Zn}^{++}$  ist also Aminoessigsäure ein etwas stärkerer Komplexbildner als Aminobarbitursäure.

Uramil selbst konnte als Vergleichssubstanz deshalb nicht herangezogen werden, weil es eine ganz anomale Neutralisationskurve besitzt. Offenbar ist die Substanz in Lösung stark polymerisiert (H-Brücken). Auch beim 7-Methyl-uramil und der Uramil-monoessigsäure tritt noch Dimerisierung auf. Wir werden dieses Verhalten später in anderem Zusammenhang näher beschreiben.

Überraschend ist es, dass das Dibarbiturylamin mit  $\text{Ca}^{++}$  keine Komplexbildung zeigt. Es wurde in wässriger Lösung durch Reduktion mit Pd und  $\text{H}_2$  aus Kalium-pupureat (mit dem Ion VI)<sup>1)</sup> erhalten und seine Neutralisationskurven aufgenommen. Das Dibarbiturylamin gleicht der Imino-diessigsäure, indem es eine zweiprotonige Säure mit den  $p_k$ -Werten von ca. 3 und ca. 8 darstellt. Sicherlich sitzt das erst im alkalischen Medium abgegebene Proton wieder am N-Atom. Während aber die Imino-diessigsäure mit  $\text{Ca}^{++}$  deutliche Komplexbildung zeigt<sup>2)</sup>, bindet das Ion des Dibarbiturylamins das  $\text{Ca}^{++}$  nicht.

Im Gegensatz zum Dibarbiturylamin zeigt die Uramil-monoessigsäure mit  $\text{Ca}^{++}$  wieder Komplexbildung. Leider ist es uns nicht gelungen, die Säure völlig rein darzustellen, da sie sowohl mit Uramil, als auch mit Uramil-diessigsäure Mischkrystalle liefert, welche durch Krystallisation schwer zu zerlegen sind. Immerhin konnten wir ein Produkt gewinnen, welches zu etwa 95% aus Uramil-monoessigsäure bestand. Nach dessen Untersuchung liegen die beiden  $p_k$ -Werte der Säure bei 3 und 8,2, und die Komplexbildungskonstante für  $\text{Ca}^{++}$  hat die Grösse von 2000. Uramil-monoessigsäure bindet also das  $\text{Ca}^{++}$  etwa gleich stark wie die Amino-diessigsäure.

## Experimenteller Teil.

### A. Präparate.

#### Uramil-7,7-diessigsäure.

14,3 g Uramil (0,1 Mol) wurden in 20 cm<sup>3</sup> 5-n. NaOH gelöst und eine mit 60 cm<sup>3</sup> 5-n. NaOH neutralisierte Lösung von 30 g Chloressigsäure (0,3 Mol) zugegeben. Das Gemisch wurde zum Sieden erwärmt und in kleinen Portionen nochmals 40 cm<sup>3</sup> 5-n. NaOH im Laufe von ½ Stunde eingetragen. Anfänglich wurde die NaOH rasch aufgenommen. Später bleibt die Reaktion nach jeder Zugabe längere Zeit gegenüber Thymolphthalein alkalisch. Nach Zugabe von 30 cm<sup>3</sup> verschwindet die Alkalinität überhaupt nicht mehr. Es wurde schliesslich noch 10 Minuten auf dem Kochpunkt gehalten, mit Eis-Kochsalz gekühlt und mit 30 cm<sup>3</sup> konz. HCl angesäuert. Es fiel ein dicker Krystallbrei aus, der 6mal aus Wasser umkrystallisiert wurde und dann aschenfrei war. Lange Nadeln. Ausbeute 15 g.

<sup>1)</sup> Davidson, Am. Soc. **58**, 1822 (1936); R. Kuhn, B. **69**, 1547 (1936).

<sup>2)</sup> Helv. **28**, 1133 (1945).

Die Analyse der im Vakuum der Wasserstrahlpumpe bei 100° getrockneten Substanz liefert die Formel:  $\{C_8H_9O_7N_3 \cdot H_2O\}$ .

Ber. C 34,64 H 3,96 N 15,15%  
 Gef. „ 34,35 „ 3,69 „ 15,02%

Bei der Neutralisation verbrauchen 139,5 g der Substanz genau 1 Äquivalent Base, wenn bis  $p_H = 7$  titriert wird, während das halbe Formelgewicht 138,5 beträgt. Interessant ist, dass die Substanz das gebundene Wasser ungewöhnlich fest hält. Es konnte beim Erhitzen auf 90° während 8 Stunden in einem Vakuum von 0,005 mm kein Gewichtsverlust festgestellt werden.

Um die Konstitution der neuen Verbindung sicherzustellen, wurde die Uramil-diessigsäure durch Alkalibehandlung gespalten und in Nitrilo-triessigsäure übergeführt. Gegenüber verdünnten wässrigen Alkalien ist die Substanz ausserordentlich stabil und verändert sich selbst beim Kochen für viele Stunden nicht. Erst mit starkem Alkali bei 120° wird langsam Ammoniak abgegeben. 1 g Uramil-diessigsäure (0,00361 Mol) wurden nun in einem Platintiegel mit 5 cm<sup>3</sup> 5-n. NaOH (0,025 Mol) übergossen und während 50 Stunden in einem Wärmeschrank bei 130° gehalten, wobei zeitweise immer wieder etwas Wasser zugetropft wurde. Die Lösung des Reaktionsproduktes benötigte bis zum Phenolphthaleinumschlag 2,5 cm<sup>3</sup> 2-n. HCl. Bei der Reaktion sind also pro Fg Uramil-diessigsäure 5 Äquival. Alkali verbraucht worden, gemäss der Formulierung:



Der letzte Ausdruck dieser Gleichung entspricht der Summenformel des Tetrasalzes der Aminomalon-diessigsäure, die schon in der Abhandlung II beschrieben worden ist. Die Lösung des Reaktionsproduktes wurde nun noch mit 2,5 cm<sup>3</sup> konz. HCl (0,035 Mol) versetzt und auf ein Volum von 50 cm<sup>3</sup> gebracht. Aus dieser Lösung schieden sich auch beim Impfen mit Nitrilo-triessigsäure zunächst keine Krystalle aus. Sie enthielt etwa 0,035 Mole Aminomalonsäure-diessigsäure, was durch Aufnahme von Neutralisationskurven bei Gegenwart verschiedener Erdalkalisalze gezeigt wurde. Beim Erhitzen der Lösung entstanden etwa 0,035 Mole CO<sub>2</sub>, und nun schieden sich beim Abkühlen 0,45 g Nitrilo-triessigsäure aus, die schon fast völlig rein waren. Durch die Bestimmung des Äquivalentgewichtes wurde die Nitrilo-triessigsäure sicher identifiziert. Damit ist bewiesen, dass die Uramil-diessigsäure, die nach obiger Methode bereitet wurde, beide Essigsäurereste am N trägt, der nicht dem Ring angehört.



In 2,7 g Uramil-diessigsäure in wenig Wasser wurden 1,5 g Marmor gelöst und aus der Lösung das entstandene Tricalciumsalz  $\{Ca_3[C_8H_6O_7N_3]_2\}$  nach dem Einengen mit Alkohol ausgefällt. Das Produkt fällt als Öl, welches beim Trocknen im Vakuum zu einem festen Pulver wird. Ausbeute 2,5 g.

Zu 1 g dieses Tricalciumsalzes wurde eine Lösung von 0,46 g Uramil-diessigsäure als Trikaliumsalz zugegeben, das Gemisch auf dem Wasserbad konzentriert und dann Alkohol zugefügt. Das ausgeschiedene Öl erstarrte im Verlauf einiger Tage und konnte dann leicht aus Wasser-Alkohol umkrystallisiert werden. Farblose Nadeln. Äusserst leicht löslich in Wasser.

Ber. K 11,66 Ca 11,94%  
 Gef. „ 11,8 „ 11,9 %

Die Analyse bezieht sich auf das im Vakuum der Wasserstrahlpumpe bei 100° getrocknete Produkt. Das Natrium-Calciat der Uramil-diessigsäure konnte nur als Öl erhalten werden. Ebenso wie die Calciate, sind auch die Magnesiäte von einer ausserordentlich grossen Löslichkeit.

#### Uramil-7-monoessigsäure.

7,2 g Uramil wurden in 20 cm<sup>3</sup> 5-n. NaOH gelöst und 4,8 g Chloressigsäure als Natriumsalz zugegeben. Der  $p_H$ -Wert des Gemisches ist über 10, sinkt aber beim Erhitzen langsam auf 8,5 ab. Nach Kochen für 5 Minuten wurde gekühlt und CO<sub>2</sub> eingeleitet, wo-



bei 2,5 g Uramil ausfielen. Die rote Lösung scheidet beim Stehen langsam weitere kleinere Mengen Uramil aus. Nach einigen Stunden wurde mit 5 cm<sup>3</sup> konz. HCl angesäuert und ein weisser Niederschlag erhalten, der deutlich schwerer löslich ist als die Uramil-diessigsäure. Die Zusammensetzung ändert sich beim Umkrystallisieren aus Wasser kaum, ob- schon das Produkt stark uneinheitlich ist und sowohl Uramil als auch Uramil-diessigsäure enthält. Diese Tatsache geht aus den elektrometrischen Titrationskurven hervor. Beim Lösen des 5mal aus Wasser umkrystallisierten Produktes in Natriumacetat blieb etwas Uramil zurück. Aus der Lösung konnte durch Einengen das Natriumsalz krystallin abge- schieden werden. Aus diesem wurde die Säure wieder in Freiheit gesetzt und diese noch- mals in Natriumacetat gelöst, wobei wiederum Uramil zurückblieb. Durch Zerlegen des so gewonnenen Salzes wurde eine Säure erhalten, die etwa 95% Uramil-monoessigsäure enthält. Der Rest besteht aus Uramil-diessigsäure und wahrscheinlich immer noch etwas Uramil.

#### B. Messdaten.

Die Tabelle IV enthält einige Messwerte aus der Neutralisationskurve der Uramil- diessigsäure.  $a$  bedeutet das Verhältnis der zugefügten Äquivalente Tetramethylammo- niumhydroxyd pro Mol Säure. Die  $p_H$ -Werte mussten für den 1. Teil bis  $a = 2$  besonders genau ermittelt werden. Es geschah dies dadurch, dass vor und nach Aufnahme der Uramil-diessigsäure die Neutralisationskurve von  $10^{-3}$ -n. HCl aufgenommen wurde. Aus den HCl-Kurven konnte der Potentialwert der Vergleichselektrode zusammen mit den auftretenden Flüssigkeitspotentialen, für das betreffende  $p_H$ -Gebiet sehr genau ermittelt werden.

Tabelle IV.

Neutralisationskurve der Uramil-diessigsäure für eine Säurekonzentration von $c_s = 1,7 \times 10^{-3}$ .						
$a = 0$	0,5	1,0	1,5	2,25	2,50	2,75
$p_H = 3,045$	3,174	3,390	3,700	9,74	10,19	10,55

Aus den Zahlen der Tabelle IV ist ohne weiteres zu erkennen, wie die Kurve in ihrem ersten Teil aussergewöhnlich flach verläuft, was eben darauf zurückzuführen ist, dass zwei Protonen in demselben Puffergebiet engagiert sind.

Die Tabelle V schliesslich enthält Messungen des 3. Puffergebietes ( $a = 2$  bis 3) der Uramil-diessigsäure bei Gegenwart der verschiedenen Erdalkali- und Alkalisalze.

Tabelle V.

Neutralisationskurven bei Gegenwart von Fremd- salzen mit der Konzentration $c = 1,7 \times 10^{-2}$ . Säurekonzentration $c_s = 2,5 \times 10^{-3}$ .			
$a =$	2,25	2,50	2,75
Na: $p_H =$	8,49	8,98	9,47
Li: $=$	6,40	6,90	7,39
Ba: $=$	5,08	5,46	5,96
Sr: $=$	4,25	4,63	5,12
Ca: $=$	3,45	3,67	4,03
Mg: $=$	3,40	3,63	3,96

Die Messungen sind mit einem neuen Potentiometer ausgeführt worden, angeschafft mit Mitteln der *Stiftung für wissenschaftliche Forschung* an der Universität Zürich.



54. Derivate der 2-Desoxy-*d*-allose<sup>1)</sup>Desoxyzucker 9. Mitteilung<sup>2)</sup>

von R. Jeanloz, D. A. Prins und T. Reichstein.

(8. II. 46.)

Zur Synthese von 2-Desoxyzuckern ist bisher ausschliesslich die Glykalmethode<sup>3)4)</sup> benutzt worden, die in manchen Fällen gute Resultate, in andern jedoch sehr schlechte Ausbeuten liefert<sup>5)</sup> oder ganz versagt<sup>6)</sup>. Hier wird eine neue Methode beschrieben, die auf der bemerkenswerten Beobachtung von *Bougault* und *Mitarb.*<sup>7)</sup> basiert, dass sich S-Atome in organischen Verbindungen beim Behandeln mit *Raney-Nickel* vielfach durch Wasserstoff ersetzen lassen<sup>8)</sup>. Ihr Anwendungsbereich ist nicht auf die Bereitung von 2-Desoxyzuckern beschränkt, aber andererseits können mit ihr auch nicht beliebige 2-Desoxyzucker hergestellt werden. Trotzdem dürfte sie eine willkommene Ergänzung der Glykalmethode darstellen. Im folgenden wird die Synthese von Derivaten der 2-Desoxy-*d*-allose nach dieser Methode beschrieben.

Erwärmt man 2,3-Anhydro-4,6-benzyliden- $\alpha$ -methyl-*d*-allosid- $\langle 1,5 \rangle$ (II)<sup>9)10)</sup> mit NaSCH<sub>3</sub> in Methanol, so entsteht ein S-haltiges Produkt (III), das bisher nicht krystallisierte, aber weitgehend einheitlich sein dürfte, da es bei der Methylierung mit CH<sub>3</sub>J und Ag<sub>2</sub>O<sup>11)</sup> in guter Ausbeute einen kryst. Methyläther (VII) lieferte. Es liess sich auch durch ein kryst. Tosylat (IV) charakterisieren. Die Formeln (III) und (VII) liessen sich bis auf die räumliche Lage der Methylthio-Gruppe direkt beweisen. Die Anordnung der letzteren wurde auf Grund folgender Analogieschlüsse formuliert: Bei der Aufspaltung von Äthylenoxydringen wird fast stets die Bildung von trans-

<sup>1)</sup> Eine vorläufige Mitteilung über diese Arbeit erschien *Exper.* **1**, 336 (1945).

<sup>2)</sup> 8. Mitt. vgl. *A. S. Meyer, T. Reichstein, Helv.* **29**, 139 (1946).

<sup>3)</sup> *E. Fischer, K. Zach, Sber. Preuss. Akad.* **1913**, 311.

<sup>4)</sup> *E. Fischer, B.* **47**, 196 (1914).

<sup>5)</sup> So bei der Bereitung von Diacetyl-digitoxosen [*B. Iselin, T. Reichstein, Helv.* **27**, 1203 (1944)] und von Diacetyl-idomethyloosen [*A. S. Meyer, T. Reichstein, Helv.* **29**, 139 (1946)].

<sup>6)</sup> *C. A. Grob, D. A. Prins, Helv.* **28**, 840 (1945).

<sup>7)</sup> *J. Bougault, E. Cattelain, P. Chabrier, Bl. [5]* **6**, 34 (1939); *C. r.* **208**, 657 (1939); *Bl. [5]* **7**, 781 (1940).

<sup>8)</sup> In der Zuckerreihe wurde die Entschwefelung mittels *Raney-Nickel* bei der Synthese von Polygarit aus Tetracetyl- $\beta$ -glucothiose angewandt: *N. K. Richtmyer, C. J. Carr, C. S. Hudson, Am. Soc.* **65**, 1477 (1943).

<sup>9)</sup> *G. J. Robertson, C. F. Griffith, Soc.* **1935**, 1193.

<sup>10)</sup> *N. K. Richtmyer, C. S. Hudson, Am. Soc.* **63**, 1730 (1941).

<sup>11)</sup> *T. Purdie, J. C. Irvine, Soc.* **93**, 1021 (1903).

Derivaten beobachtet<sup>1-6</sup>), wobei also an einem C-Atom ein Konfigurationswechsel stattfinden muss. Dieser tritt jeweils an dem C-Atom ein, dessen Bindung zum O-Atom gelöst wird<sup>7</sup>). Wenn die Anlagerung von CH<sub>3</sub>SH an (II) gemäss diesen Regeln erfolgt, so sollte entweder das 2-Methylthio-altrose-Derivat (III) oder das 3-Methylthio-glucose-Derivat (XI) entstehen<sup>8</sup>). Die im folgenden beschriebenen Umsetzungen schliessen (XI) mit Sicherheit aus, sind jedoch mit (III) gut verträglich. Bewiesen ist darin für die freie Hydroxylgruppe sowohl 3-Stellung wie räumliche Lage, für die Methylthio-Gruppe die 2-Stellung, während ihre räumliche Lage eben auf Grund obiger Regeln formuliert wurde.

Wird der Methyläther (VII) mit *Raney-Nickel* in 80-proz. Alkohol gekocht<sup>9</sup>), so entsteht der amorphe 2-Desoxy- $\alpha$ -methyl-*d*-allosid-(1,5)-3-methyläther (VIII), der bei der *Keller-Kiliani-Reaktion*<sup>10</sup>) eine smaragdgrüne Färbung liefert. Er liess sich durch ein kryst. Mono-3,5-dinitrobenzoat (IX) sowie durch die kryst. Benzalverbindung (X) charakterisieren. (X) gab bei der *Keller-Kiliani-Reaktion* keine Färbung. (VIII) wird wie andere 2-Desoxyglykoside mit Mineralsäure bereits unter sehr milden Bedingungen hydrolysiert. Der freie Zucker (XII) wurde bisher nur als Sirup erhalten, der ebenfalls eine smaragdgrüne *Keller-Kiliani-Reaktion* gab. Er scheint leicht in ein Anhydrid überzugehen und wurde bisher nicht weiter gereinigt, sondern direkt unter den früher<sup>11</sup>) beschriebenen Bedingungen mit KMnO<sub>4</sub> oxydiert. Dabei entstand *l*(-)-Methoxybernsteinsäure (XIII), die als Diamid charakterisiert wurde. Das 3-Methylthio-glucose-Derivat (XI) hätte in gleicher Weise über das 3-Desoxy-glucose-Derivat (XV) abgebaut zu *d*(+)-Methoxybernsteinsäure (XIV) führen müssen<sup>12</sup>). Durch die Isolierung von (XIII)

<sup>1</sup>) *Chr. van Loon*, Diss. Delft 1919.

<sup>2</sup>) *J. Böeseken*, *Chr. van Loon*, Verslag Akad. Amsterdam **28**, 213 (1919).

<sup>3</sup>) *H. J. Derx*, R. **41**, 334 (1922).

<sup>4</sup>) *R. Kuhn*, *F. Ebel*, B. **58**, 919 (1925).

<sup>5</sup>) *J. Böeseken*, B. **58**, 1470 (1925).

<sup>6</sup>) *P. Bedos*, C. r. **183**, 750 (1926).

<sup>7</sup>) Für Beispiele in der Zuckerreihe vgl. z. B. *D. S. Mathers*, *G. J. Robertson*, Soc. **1933**, 1076; *G. J. Robertson*, *C. F. Griffith*, loc. cit.; *S. Peat*, *L. F. Wiggins*, Soc. **1938**, 1088, 1810; *W. H. G. Lake*, *S. Peat*, Soc. **1938**, 1417; *N. K. Richtmyer*, *C. S. Hudson*, loc. cit.; *E. Sorkin*, *T. Reichstein*, Helv. **28**, 1 (1945); *M. Gyr*, *T. Reichstein*, Helv. **28**, 226 (1945).

<sup>8</sup>) Mit CH<sub>3</sub>ONa wird aus (II) zur Hauptsache (I) gebildet (*G. J. Robertson*, *C. F. Griffith*, loc. cit.), während nur eine kleine Menge (bis ca. 8%) 4,6-Benzyliden- $\alpha$ -methyl-*d*-glucosid-(1,5)-3-methyläther (*C. A. Grob*, *D. A. Prins*, loc. cit., Anm. 3, S. 845) aufgefunden wurde.

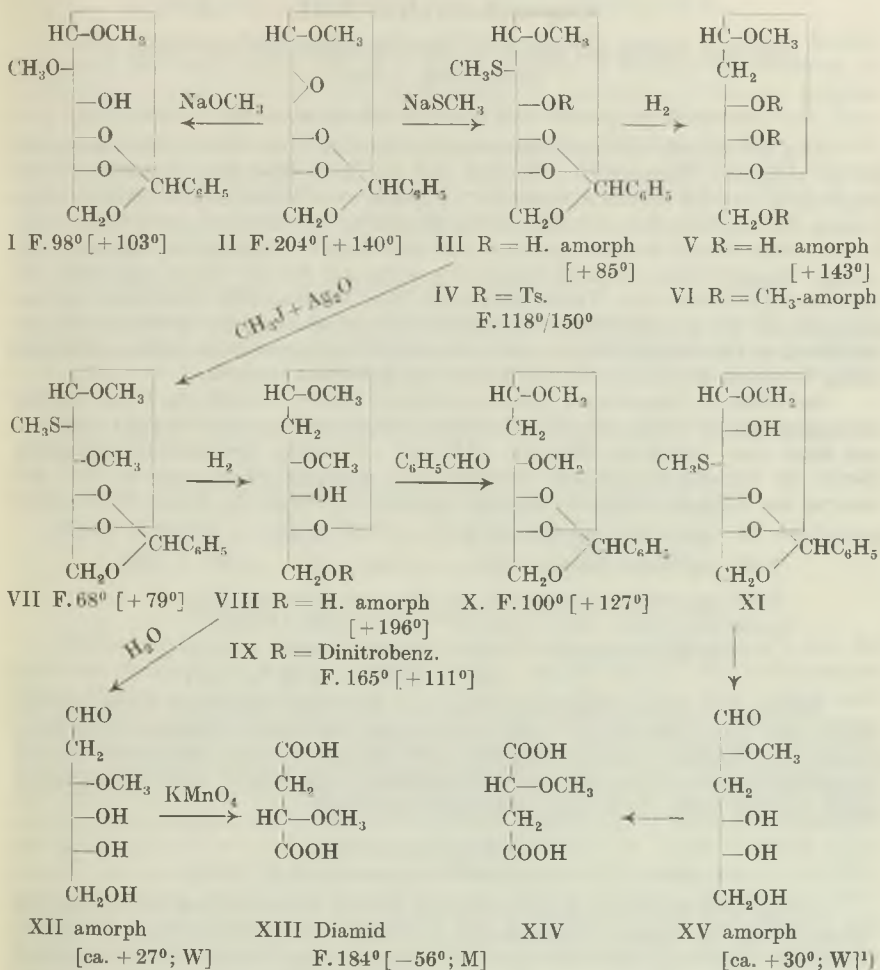
<sup>9</sup>) *R. Mazingo*, *D. E. Wolf*, *S. A. Harris*, *K. Folkers*, Am. Soc. **65**, 1013 (1943).

<sup>10</sup>) *C. C. Keller*, B. dtsh. Pharm. Ges. **5**, 277 (1895); *H. Kiliani*, Arch. Pharm. **234**, 273 (1896); **251**, 567 (1913).

<sup>11</sup>) *C. W. Shoppee*, *T. Reichstein*, Helv. **25**, 1611 (1942).

<sup>12</sup>) *D. A. Prins*, Helv. **29**, 1 (1946).

sind 4 C-Atome von (XII) erfasst. Dass die Formeln (VIII) und (XII) bestimmt richtig sind, liess sich weiter durch Überführung von (VIII) in *d*-Cymarose zeigen, worüber in der nachstehenden Mitteilung berichtet wird.



Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundeten spez. Drehungen für Na-Licht, wenn nicht anders angegeben in Chloroform; M = Methanol; W = Wasser. — Ts = p-Toluolsulfonyl; Dinitrobenz. = 3,5-Dinitrobenzoyl.

Aus (III) liess sich mit *Raney*-Nickel das amorphe 2-Desoxy- $\alpha$ -methyl-*d*-allosid-⟨1,5⟩ (V) bereiten<sup>2)</sup>, das bei der *Keller-Kiliani*-

<sup>1)</sup> D. A. Prins, *Helv.* **29**, 1 (1946).  
<sup>2)</sup> Über die daraus erhältliche kryst. 2-Desoxy-*d*-allose wird demnächst berichtet.



Reaktion eine bräunlich-grüne Färbung zeigte. Durch Methylierung nach *Purdie*<sup>1)</sup> entstand aus (V) der flüssige Trimethyläther (VI).

R. Jeanloz dankt der *Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie* für ein Stipendium, D. A. Prins der *CIBA AG.*, Basel, für ein solches.

### Experimenteller Teil.

(Alle Smp. wurden auf dem *Kofler-Block* bestimmt und sind korrigiert.  
Fehlergrenze  $\pm 2^\circ$ ).

#### 4,6-Benzyliden- $\alpha$ -methyl-2-methylthio-*d*-altrosid- $\langle 1,5 \rangle$ (III).

8,0 g 2,3-Anhydro-4,6-benzyliden- $\alpha$ -methyl-*d*-allosid- $\langle 1,5 \rangle$  (II)<sup>2)</sup> wurden in eine aus 60 cm<sup>3</sup> absolutem Methanol, 3 g Natrium und 8 g Methylmercaptan bereitete Lösung eingetragen und das Gemisch während 2 Stunden zum Sieden erhitzt, wobei völlige Lösung eintrat. Nach dem Abkühlen wurde die Hälfte des Methanols im Vakuum abgedampft, dann 10 cm<sup>3</sup> Wasser zugegeben, und das restliche Methanol im Vakuum völlig verjagt. Die verbliebene wässrige Suspension wurde mit 300 cm<sup>3</sup> Äther ausgezogen, die Ätherlösung mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es wurde 9,3 g (98%) eines farblosen Sirups erhalten, der zur Hauptsache aus (III) bestand. Die wässrige Phase wurde noch mit CHCl<sub>3</sub> ausgezogen, doch die so erhaltenen 30 mg Substanz, die einen sehr widerlichen Geruch hatten, verworfen.

Der erhaltene Sirup konnte nicht kristallisiert werden, weshalb eine Probe (750 mg) chromatographiert wurde. Mit Benzol wurden Eluate erhalten, die Schwefel enthielten und deren spez. Drehungen zwischen  $+84^\circ$  und  $+85^\circ$  lagen, die jedoch nicht kristallisierten. Es war dies das gesuchte Produkt (III), Ausbeute 700 mg oder ca. 93%. Zur Analyse und Drehung wurde die Substanz während  $\frac{1}{2}$  Stunde bei  $60^\circ$  im Hochvakuum getrocknet. Die spez. Drehung betrug:  $[\alpha]_{\text{D}}^{16} = +85,5^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,9354$  in CHCl<sub>3</sub>).

9,373 mg Subst. zu 1,002 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_{\text{D}}^{16} = +0,80^\circ \pm 0,02^\circ$

3,982 mg Subst. gaben 8,421 mg CO<sub>2</sub> und 2,345 mg H<sub>2</sub>O

11,456 mg Subst. verbr. 7,30 cm<sup>3</sup> 0,01-n. KOH (*Pregl*)

C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub> S (312,37)	Ber. C 57,67	H 6,45	S 10,26%
	Gef. „ 57,71	„ 6,59	„ 10,21%

Weitere mit Benzol-Äther-Gemischen und mit Äther erhaltenen Eluate (50 mg) zeigten eine spez. Drehung von  $+65^\circ$  und konnten aus Äther-Petroläther kristallisiert werden. Die Krystalle schmolzen bei  $158$ – $159^\circ$  und gaben bei der Mischprobe mit 4,6-Benzyliden- $\alpha$ -methyl-*d*-glucosid- $\langle 1,5 \rangle$ -3-methyläther<sup>3)</sup> (Smp.  $151^\circ$ ) einen Mischschmelzpunkt von  $152$ – $153^\circ$ . Sie wurden nicht weiter untersucht.

#### 3-Tosyl-4,6-benzyliden- $\alpha$ -methyl-2-methylthio-*d*-altrosid- $\langle 1,5 \rangle$ (IV).

110 mg (III) wurden in 1 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin gelöst und mit der Lösung von 145 mg (2 Mol.) gereinigtem Tosylchlorid<sup>4)</sup> in 1 cm<sup>3</sup> Pyridin versetzt. Nach 16 Stunden wurden zur Zerstörung überschüssigen Tosylchlorids einige Tropfen Wasser zugegeben, nach zweistündigem Stehen mehr Wasser und das Gemisch in üblicher Weise aufgearbeitet. Das Produkt (IV) kristallisierte aus Äther-Pentan in Prismen, Smp.  $117$ – $118^\circ$  (unter Zersetzung, nach Zerdrücken der Krystalle und bei langsamem Aufheizen) oder  $149$ – $153^\circ$  (unter Zersetzung, ganze Krystalle, rasches Aufheizen). Das Tosylat zersetzt sich beim Aufbewahren. Ausbeute 125 mg oder 75%. Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum bei  $60^\circ$  getrocknet.

<sup>1)</sup> T. Purdie, *J. C. Irvine*, Soc. **93**, 1021 (1903).

<sup>2)</sup> N. K. Richtmyer, C. S. Hudson, *Am. Soc.* **63**, 1730 (1941).

<sup>3)</sup> H. R. Bolliger, D. A. Prins, *Helv.* **28**, 465 (1945).

<sup>4)</sup> F. Reber, T. Reichstein, *Helv.* **28**, 1168 (1945).



3,752 mg Subst. gaben 7,725 mg CO<sub>2</sub> und 1,838 mg H<sub>2</sub>O  
 5,064 mg Subst. verbr. 4,270 cm<sup>3</sup> 0,01-n. KQH (Pregl)  
 C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub> (466,55) Ber. C 56,63 H 5,62 S 13,74%  
 Gef. ,, 56,19 ,, 5,48 ,, 13,52%

4,6-Benzyliden- $\alpha$ -methyl-  
 2-methylthio-*d*-altrosid-(1,5)-3-methyläther (VII).

1,25 g des rohen 2-Methylthio-altrosid-Derivates (III) wurden in 10 cm<sup>3</sup> Methyljodid gelöst und nach Zugabe von 1,5 g Ag<sub>2</sub>O<sup>1)</sup> während 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Dann wurden nochmals 1,5 g Ag<sub>2</sub>O zugegeben und weitere 3 Stunden gekocht. Nach Abdestillieren des überschüssigen Methyljodids wurde der Rückstand mit Äther ausgezogen, die Ätherlösung filtriert und eingedampft. Der Rückstand (1,29 g) kristallisierte aus Äther-Pentan nach Impfen<sup>2)</sup>. Die Krystalle wurden abfiltriert und lieferten nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Äther-Pentan den 3-Methyläther (VII) in Form von Nadeln (800 mg oder 62%) vom Smp. 67–68° und der spez. Drehung  $[\alpha]_D^{13} = +78,7^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,978$  in CHCl<sub>3</sub>).

9,800 mg Subst. zu 1,002 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{13} = +0,77^\circ \pm 0,02^\circ$ .

Das Produkt kann bei etwa 120° Badtemperatur und 0,001 mm Druck unzersetzt destilliert werden. Aus den Mutterlaugen konnten chromatographisch noch 220 mg (17%) reines (VII), Smp. 66–68°, isoliert werden, sodass die Totalausbeute ca. 79% betrug.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum während 2 Stunden bei Zimmertemperatur getrocknet.

3,836 mg Subst. gaben 8,260 mg CO<sub>2</sub> und 2,339 mg H<sub>2</sub>O  
 4,120 mg Subst. verbr. 2,515 cm<sup>3</sup> 0,01-n. KOH (Pregl)  
 C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>S (326,40) Ber. C 58,87 H 6,80 S 9,82%  
 Gef. ,, 58,76 ,, 6,82 ,, 9,79%

2-Desoxy- $\alpha$ -methyl-*d*-allosid-(1,5) (V) aus (III).

Zu einem aus 15 g Raney-Legierung nach Mozingo und Mitarbeitern<sup>3)</sup> bei 50° bereiteten Nickel-Katalysator in 10 cm<sup>3</sup> Äthanol wurden 490 mg des 2-Thiomethylallosid-Derivates (III) gegeben, die in 20 cm<sup>3</sup> Äthanol gelöst waren. Dann wurden noch 7 cm<sup>3</sup> Wasser zugesetzt und während 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Hierauf wurde vom Nickel abfiltriert, dieses gut mit Äthanol gewaschen und das Filtrat im Vakuum zur Trockne verdampft. Der sirupöse Rückstand wurde in 2 cm<sup>3</sup> Wasser aufgenommen und die wässrige Lösung dreimal mit CHCl<sub>3</sub> ausgezogen, wobei nur 20 mg eines nicht untersuchten Sirups erhalten wurden. Die wässrige Phase wurde nun im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 3 cm<sup>3</sup> Aceton aufgenommen, filtriert und das Filtrat wiederum eingedampft. Das erhaltene 2-Desoxy- $\alpha$ -methyl-*d*-allosid-(1,5) (V) stellte einen gelblichen Sirup dar (240 mg oder 85%) und verfärbte sich bald an der Luft. Die Keller-Kiliani-Reaktion war bräunlich-grün und die Farbe ging nur langsam in die obere Schicht. Zur Analyse und Drehung wurde während 2 Stunden im Hochvakuum bei 60° getrocknet.  $[\alpha]_D^{13} = +143,1^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,978$  in CHCl<sub>3</sub>).

9,776 mg Subst. zu 0,9995 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{13} = +1,40^\circ \pm 0,02^\circ$

3,660 mg Subst. gaben 6,287 mg CO<sub>2</sub> und 2,619 mg H<sub>2</sub>O

3,351 mg Subst. verbr. 5,683 cm<sup>3</sup> 0,02-n. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Zeisel-Vieböck)

C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub> (178,18) Ber. C 47,18 H 7,92 -OCH<sub>3</sub> 17,42%  
 Gef. ,, 46,88 ,, 8,01 ,, 17,54%

1) B. Helferich, W. A. Klein, A. 450, 225 (1926).

2) Die ersten Krystalle wurden durch Chromatographie erhalten.

3) R. Mozingo, D. E. Wolf, S. A. Harris, K. Folkers, Am. Soc. 65, 1013 (1943).

2-Desoxy- $\alpha$ -methyl-*d*-allosid- $\langle 1,5 \rangle$ -3-methyläther (VIII) aus (VII).

2,6 g des Methyläthers (VII) vom Smp. 68° wurden mit einem aus 90 g *Raney*-Legierung bereiteten Katalysator wie oben entschwefelt. Der nach Filtration und Eindampfen erhaltene rohe Sirup wurde wiederum zwischen  $\text{CHCl}_3$  und Wasser verteilt, wobei 80 mg  $\text{CHCl}_3$ -lösliche Anteile abgetrennt wurden. Der wasserlösliche Teil wurde mittels  $\text{H}_2\text{S}$  von Spuren von Nickel befreit, über Kohle filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde zweimal mit Äthanol abgedampft, dann in möglichst wenig absolutem Äthanol aufgenommen, mit der 4–5fachen Menge Aceton versetzt und von den abgetrennten Verunreinigungen abfiltriert. Diese Behandlung wurde zweimal wiederholt. Schliesslich wurden 1,4 g (95%) eines farblosen aus (VIII) bestehenden Sirups erhalten. Die spez. Drehung betrug nach Trocknen im Hochvakuum:  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +196,5^{\circ} \pm 4^{\circ}$  ( $c = 0,438$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

4,438 mg Subst. zu 1,0141  $\text{cm}^3$ ;  $l = 1$  dm;  $\alpha_{\text{D}}^{23} = +0,86^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$ .

Die *Keller-Kiliani*-Reaktion gab eine smaragdgrüne Farbe. Zur Analyse wurde eine Probe bei 105–110° Blocktemperatur und 0,01 mm Druck destilliert. Unmittelbar vor dem Verbrennen wurde noch 3 Tage über  $\text{P}_2\text{O}_5$  nachgetrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,972 mg Subst. gaben 7,280 mg  $\text{CO}_2$  und 2,979 mg  $\text{H}_2\text{O}$

1,877 mg Subst. verbr. 5,887  $\text{cm}^3$  0,02-n.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (*Zeisel-Vieböck*)

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_5$  (192,21) Ber. C 49,99 H 8,39  $-\text{OCH}_3$  32,30%

Gef. „ 50,02 „ 8,39 „ 32,43%

Versuche zur Reduktion von (VII) mit *Raney*-Nickel (2 g Legierung auf 220 mg VII) in Methanol mit Wasserstoff in der Schüttelbirne verliefen negativ. Zwar wurde eine Wasserstoffaufnahme festgestellt (22,7  $\text{cm}^3$ ) und das Nickel enthielt nach der Hydrierung Schwefel, doch wurde das Ausgangsmaterial bis zu 80% unverändert zurückgewonnen: Smp. und Mischsmp. 67–68°. Auch mit mehr Katalysator (4 g Legierung auf 200 mg VII) und bei erhöhter Temperatur (40–45°) wurde kein Resultat erzielt. In diesem Fall konnte kein Ausgangsmaterial zurückerhalten werden, und nach Chromatographie des anscheinend komplexen Reaktionsgemisches wurde eine Reihe von Fraktionen erhalten, die aber alle noch S enthielten. Einige dieser Fraktionen neigten zur Krystallisation, doch waren die Mengen für eine weitere Untersuchung zu gering.

2-Desoxy- $\alpha$ -methyl-*d*-allosid- $\langle 1,5 \rangle$ -3,4,6-trimethyläther (VI).

160 mg 2-Desoxy- $\alpha$ -methyl-*d*-allosid- $\langle 1,5 \rangle$  (V) wurden nach *Purdie*<sup>1)</sup> zweimal mit je 2  $\text{cm}^3$   $\text{CH}_3\text{J}$  und 2 g  $\text{Ag}_2\text{O}$  methyliert. Das gesuchte, vollständig methylierte Produkt (VI) wurde in üblicher Weise isoliert und im Molekularkolben destilliert, wobei es unter 0,01 mm Druck bei 35–40° Badtemperatur übergang (oder unter 0,2 mm bei 60–65°). Ausbeute 108 mg oder 60%. Zur Analyse wurde nochmals destilliert.

1,699 mg Subst. verbr. 9,280  $\text{cm}^3$  0,02-n.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (*Zeisel-Vieböck*)

$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_5$  (220,26) Ber.  $-\text{OCH}_3$  56,35 Gef.  $-\text{OCH}_3$  56,48%

2-Desoxy-6-[3,5-dinitrobenzoyl]-  
 $\alpha$ -methyl-*d*-allosid- $\langle 1,5 \rangle$ -3-methyläther (IX).

28,5 mg 3-Methyläther (VIII) wurden in 1  $\text{cm}^3$  absolutem Pyridin gelöst und mit der Lösung von 150 mg 3,5-Dinitrobenzoylchlorid in 1,5  $\text{cm}^3$  absolutem Benzol versetzt. Nach 2stündigem Erwärmen auf 50° ( $\text{CaCl}_2$ -Verschluss) wurde abgekühlt, mit etwas Benzol verdünnt und mit viel Äther versetzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und gut mit Äther gewaschen, das ätherische Filtrat neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde zweimal aus Aceton-Äther umkrystall-

<sup>1)</sup> *T. Purdie, J. C. Irvine, Soc. 93, 1021 (1903).*

siert und lieferte 52 mg (90%) (IX) in Form feiner blaugelber Nadeln vom Smp. 164 bis 165°. Die spez. Drehung betrug:  $[\alpha]_D^{20} = +110,6^\circ \pm 4^\circ$  ( $c = 0,479$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

4,861 mg Subst. zu  $1,0141 \text{ cm}^3$ ;  $l = 1 \text{ dm}$ ;  $\alpha_D^{20} = +0,53^\circ \pm 0,02^\circ$ .

Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum bei 50° getrocknet.

3,900 mg Subst. gaben 6,650 mg  $\text{CO}_2$  und 1,641 mg  $\text{H}_2\text{O}$

3,010 mg Subst. gaben  $0,204 \text{ cm}^3 \text{ N}_2$  (18°; 722 mm)

4,344 mg Subst. verbr.  $6,657 \text{ cm}^3$  0,02-n.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (Zeisel-Vieböck)

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_{10}\text{N}_2$ (385,31)	Ber. C 46,75	H 4,45	N 7,27	— $\text{OCH}_3$ 16,11%
	Gef. „ 46,53	„ 4,71	„ 7,55	„ 15,85%

## 2-Desoxy-4,6-benzyliden- $\alpha$ -methyl-*d*-allosid- $\langle 1,5 \rangle$ -3-methyläther (X).

125 mg 3-Methyläther (VIII),  $1 \text{ cm}^3$  frisch gereinigter Benzaldehyd und 300 mg frisch geschmolzenes gepulvertes  $\text{ZnCl}_2$  wurden unter häufigem Schwenken 24 Stunden stehen gelassen. Darauf wurde etwas Wasser zugegeben und einige Male kräftig durchgeschüttelt; es trat keine Krystallisation ein. Das Gemisch wurde nun mit Petroläther extrahiert, wobei das gesuchte Produkt (X) in die Petrolätherphase ging. Diese wurde eingedampft und die Hauptmenge des vorhandenen Benzaldehyds im Vakuum abdestilliert. Der verbleibende Sirup wurde im Vakuumexsikkator über konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  völlig von Benzaldehyd befreit, wobei die Benzyliden-Verbindung (X) krystallisierte. Rohausbeute 127 mg oder 70%. Zur Reinigung wurde chromatographiert. Das Produkt wurde mit Benzol-Petroläther (1:4; 1:2; 1:1) sowie mit Benzol eluiert, Nebenprodukte wurden nicht aufgefunden. Aus Äther-Pentan oder aus Pentan krystallisierte (X) in Form schlanker Prismen vom Smp. 99—100°. Die spez. Drehung betrug:  $[\alpha]_D^{16} = +126,8^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,707$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

7,080 mg Subst. zu  $1,0094 \text{ cm}^3$ ;  $l = 1 \text{ dm}$ ;  $\alpha_D^{16} = +0,89^\circ \pm 0,02^\circ$ .

Ausbeute an reinen Krystallen 76 mg oder 42%. Die Keller-Kiliani-Reaktion zeigte überhaupt keine Färbung.

Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

3,772 mg Subst. gaben 8,888 mg  $\text{CO}_2$  und 2,333 mg  $\text{H}_2\text{O}$

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5$  (280,31) Ber. C 64,27 H 7,19%

Gef. „ 64,30 „ 7,10%

## 2-Desoxy-*d*-allose-3-methyläther (XII) aus (VIII).

880 mg (VIII) wurden in  $20 \text{ cm}^3$  0,05-n.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  gelöst und auf 80° erwärmt. Für die spez. Drehung wurden folgende Werte ermittelt:  $+196^\circ$  (Anfangswert);  $+160^\circ$  ( $1\frac{1}{2}$  Minuten);  $+36^\circ$  (10 Minuten);  $+27^\circ$  (30 Minuten konstant). Es wurde abgekühlt, mit frisch vorbereitetem Bariumcarbonat neutralisiert, etwas erwärmt, erneut abgekühlt, über wenig gewaschene Tierkohle filtriert, das Filtrat bei 30—35° im Vakuum eingedampft, der Rückstand in wenig Methanol aufgenommen, filtriert und eingedampft. Die so erhaltenen 790 mg Sirup wurden in  $10 \text{ cm}^3$  Aceton gelöst, zur Fällung letzter Reste anorganischen Materials mit  $10 \text{ cm}^3$  Äther versetzt und über Kohle filtriert. Nach Eindampfen wurde ein etwas gelblicher Sirup erhalten (780 mg oder 96%), der Fehlingsche Lösung reduzierte und bei der Keller-Kiliani-Reaktion eine smaragdgrüne Färbung gab. Zur Analyse wurden 4,156; 3,365 mg Substanz während 4 Tagen über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet, wobei 0,538; 0,425 mg Gewichtsverlust eintrat, entsprechend 12,9; 12,65%. Ber. für 1  $\text{H}_2\text{O}$ : 10,11%. Die Analysenwerte deuten dementsprechend auf ein Anhydrid hin; ob dieses in monomerer oder in polymerer Form vorlag, wurde nicht geprüft.

3,568 mg Subst. gaben 6,800 mg  $\text{CO}_2$  und 2,450 mg  $\text{H}_2\text{O}$

2,899 mg Subst. verbr.  $5,258 \text{ cm}^3$  0,02-n.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (Zeisel-Vieböck)

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_4$  (160,17) Ber. C 52,49 H 7,56 — $\text{OCH}_3$  19,37%

Gef. „ 52,00 „ 7,68 „ 18,75%



## l(-)-Methoxy-bernsteinsäure (XIII) aus (XII).

600 mg 2-Desoxy-d-allose-3-methyläther (XII) wurden nach *Shoppee* und *Reichstein*<sup>1)</sup> mit 2,45 g  $\text{KMnO}_4$  (6,9 Mol) in 50 cm<sup>3</sup> Wasser oxydiert. Die Aufarbeitung geschah unter genauer Einhaltung der von den erwähnten Autoren beschriebenen Bedingungen. Es wurden nur die nichtflüchtigen Säuren isoliert und mit Diazomethan in die Methylester übergeführt. Das so erhaltene Estergemisch (200 mg) wurde bei 12 mm Druck im Molekularkolben fraktioniert: I. 83 mg Sdp.<sub>12 mm</sub> 30—70°; II. 38 mg Sdp.<sub>12 mm</sub> 70—90°; Rückstand 75 mg. Jede Fraktion wurde mit der 10fachen Menge bei 0° mit Ammoniak gesättigten Methanols versetzt und 48 Stunden gut verschlossen bei Raumtemperatur stehengelassen. Nur aus der Fraktion I konnte das gesuchte Diamid erhalten werden: 65 mg Rohprodukt. Dieses wurde im Molekularkolben bei 0,001 mm Druck und 125—150° Badtemperatur destilliert; das halb feste Destillat wurde aus Methanol-Äther umkristallisiert und lieferte 35 mg l(-)-Methoxy-bernsteinsäure-diamid vom Smp. 184°. Mischschmelzpunkt mit aus Cymarose bereitetem Diamid<sup>1)</sup> ebenso. Mischschmelzpunkt mit d(+)-Methoxy-bernsteinsäure-diamid 176—178°<sup>2)</sup>. Die spez. Drehung betrug:  $[\alpha]_D^{21} = -55,8^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,986$  in Methanol).

10,002 mg Subst. zu 1,0141 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{21} = -0,55^\circ \pm 0,02^\circ$ .

Zur Analyse wurde die Substanz 2 Tage über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet.

3,162; 3,890 mg Subst. verloren 0,037; 0,046 mg, entsprechend 11,7; 11,8%. Ber. für 1  $\text{H}_2\text{O}$ : 10,9%. Die lufttrockene Substanz ist somit ein Monohydrat.

3,844 mg Subst. gaben 5,797 mg  $\text{CO}_2$  und 2,307 mg  $\text{H}_2\text{O}$

2,367 mg Subst. gaben 0,404 cm<sup>3</sup>  $\text{N}_2$  (23°; 726 mm)

3,125 mg Subst. verbr. 6,396 cm<sup>3</sup> 0,02-n.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (*Zeisel-Vieböck*)

$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_2$  (146,15) Ber. C 41,09 H 6,90 N 19,17 — $\text{OCH}_3$  21,23%

Gef. „ 41,16 „ 6,72 „ 18,81 „ 21,17%

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

Pharmazeutische Anstalt der Universität, Basel.

## 55. Synthese von d-Cymarose

Desoxyzucker 10. Mitteilung<sup>3)</sup>

von **D. A. Prins.**

(8. II. 46.)

Für die in verschiedenen herzwirksamen Glykosiden vorkommende Cymarose ist von *Windaus* und *Hermanns*<sup>4)</sup> die Struktur eines Digitoxose-methyläthers vorgeschlagen und von *Elderfield*<sup>5)</sup> an Hand von Abbauversuchen im Sinne der Formel (VIII) bewiesen worden. Ein Versuch, diesen Zucker aus dem kürzlich beschriebenen

<sup>1)</sup> *C. W. Shoppee, T. Reichstein, Helv. 25, 1611 (1942).*

<sup>2)</sup> *T. Purdie, W. Marshall, Soc. 59, 470 (1891)* fanden für das d,l-Diamid Smp. 175° (unkorr.).

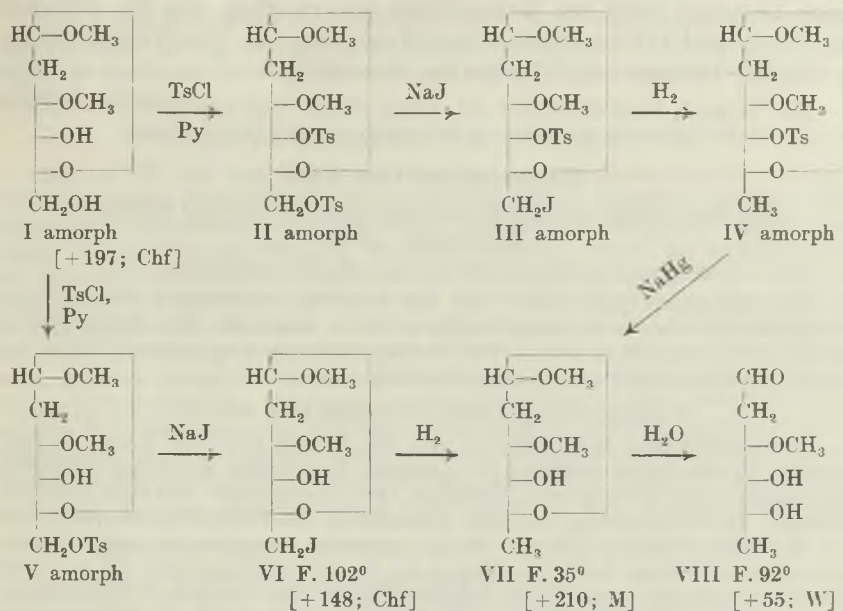
<sup>3)</sup> 9. Mitt. vgl. *R. Jeanloz, D. A. Prins, T. Reichstein, Helv. 29, 371 (1946).*

<sup>4)</sup> *A. Windaus, L. Hermanns, B. 48, 979 (1915).*

<sup>5)</sup> *R. C. Elderfield, J. Biol. Chem. 111, 527 (1935).*



*d*-Altrose-3-methyläther nach der bekannten Glykalmethode zu gewinnen, misslang<sup>1</sup>). Die Synthese glückte jetzt, ausgehend vom relativ bequem zugänglichen 2-Desoxy- $\alpha$ -methyl-*d*-allosid- $\langle 1,5 \rangle$ -3-methyläther (I)<sup>2</sup>, in folgender Weise.



Die Zahlen in eckigen Klammern geben  $[\alpha]_D$  für Chf = Chloroform; M = Methanol; W = Wasser.

(I) wurde mit Tosylchlorid in Pyridin umgesetzt und gab ein amorphes Gemisch von 4,6-Ditosylat (II) und 6-Monotosylat (V). Beim Erwärmen dieses Gemisches mit NaJ in Aceton entstanden die zwei Jodhydrine (III) und (VI), von denen (III) amorph war, während (VI) krystallisierte. Katalytische Entjodung des kryst. Jodhydrins (VI) lieferte kryst.  $\alpha$ -Methyl-*d*-cymarosid- $\langle 1,5 \rangle$  (VII), das in reiner Form bisher noch nicht bekannt war. Analoge Entjodung des amorphen Jodhydrins (III) gab das ebenfalls amorphe Tosylat (IV), das bisher nicht krystallisierte. Aus (IV) liess sich durch reduktive Entfernung der Tosylgruppe mit NaHg<sup>3</sup>) ebenfalls glatt kryst. (VII) gewinnen. Halbstündiges Erwärmen von (VII) mit 0,1-n. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> auf 65° gab freie *d*-Cymarose (VIII), die nach Smp., Drehung, Analyse und Mischprobe mit aus Cymarin gewonnenem Vergleichsmaterial identisch war. Auch das aus dem synthetischen Produkt gewonnene

<sup>1</sup>) C. A. Grob, D. A. Prins, Helv. 28, 840 (1945).

<sup>2</sup>) R. Jeanloz, D. A. Prins, T. Reichstein, Exper. 1, 336 (1945); Helv. 29, 371 (1946).

<sup>3</sup>) K. Freudenberg, F. Brauns, B. 55, 3238 (1922); P. A. Levene, J. Compton, Am. Soc. 57, 2306 (1935); u. a.

Cymaronsäure-phenylhydrazid war mit einem aus natürlicher Cymarose bereiteten Vergleichspräparat nach analogen Kriterien identisch. Für die präparative Gewinnung von (VII) brauchen die Zwischenprodukte (III) und (VI) nicht getrennt zu werden, sondern das ganze Gemisch wird der Behandlung unterworfen, die für den über (II), (III) und (IV) verlaufenden Weg nötig ist. Die Totalausbeute an (VIII), bezogen auf (I), betrug 50—60 %.

Der Verfasser dankt der CIBA AG., Basel, für ein Studienstipendium und Herrn Prof. Dr. T. Reichstein für sein dieser Arbeit entgegengebrachtes Interesse.

### Experimenteller Teil.

(Alle Smp. wurden auf dem Kofler-Block bestimmt und sind korrigiert.  
Fehlergrenze  $\pm 2^\circ$ ).

2-Desoxy- $\alpha$ -methyl-*d*-allosid-(1,5)-3-methyläther (I).

Das Ausgangsmaterial wurde nach der kürzlich beschriebenen Methode<sup>1)</sup> aus 2,3-Anhydro-4,6-benzyliden- $\alpha$ -methyl-*d*-allosid-(1,5)<sup>2)</sup> hergestellt. Der Methyläther (I) lässt sich bei 0,2 mm Druck und ca. 130° Badtemperatur auch in grösseren Mengen unzersetzt destillieren und kann so bequem gereinigt werden.

Monotosylat (V) und Ditosylat (II) aus (I).

980 mg destillierter Methyläther (I) vom Sdp. 0,2 mm 128—132° wurden in 6 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin gelöst und dann 2,5 g reinstes Tosylchlorid auf einmal zugegeben. Das Gemisch wurde unter leichtem Erwärmen (40°) homogenisiert und dann sich selbst überlassen. Als bald setzte eine reichliche Abscheidung von Pyridiniumhydrochlorid ein. Nach 24 Stunden wurden 5 Tropfen Wasser zugesetzt, umgeschwenkt und 2 Stunden stehen gelassen. Sodann wurde im Vakuum bei 40—50° Badtemperatur auf ca.  $\frac{1}{8}$  des Volumens eingedampft, etwas Wasser zugesetzt und mit Äther ausgezogen. Die ätherische Lösung wurde neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der sirupöse Rückstand wurde über Nacht im mässigen Vakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> nachgetrocknet, und wog dann 1,86 g. Ausbeute 105% resp. 73% auf (V) resp. (II) berechnet.

Eine Probe (60 mg) wurde über Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert, doch konnten keine Krystalle erhalten werden.

Die Jodhydrine (III) und (VI) aus (II) und (V).

1,86 g amorphes Tosylatgemisch, (II) und (V), wurden in 25 cm<sup>3</sup> absolutem Aceton gelöst, nach Zugabe von 1,65 g NaJ eingeschmolzen und 3 Stunden auf 80° erwärmt (Äthanoldampf-Bad). Als bald schied sich NaOTs in den charakteristischen Plättchen ab. Diese wurden abfiltriert, mit Aceton und Äther gewaschen und wogen nach Trocknen 700 mg. Das Filtrat wurde eingedampft, in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Wasser, verdünnter Thiosulfatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei ein 1,55 g wiegender Sirup hinterblieb, der beim Anreiben mit wenig Äther teilweise kristallisierte. Die Kristallisation wurde durch Zugabe von Pentan so weit wie möglich vervollständigt, darauf filtriert, und der Rückstand mit Äther-Pentan (2:1), (1:1) und schliesslich mit Pentan gewaschen. Die rohen Krystalle schmolzen bei 98—102° und wurden aus Äther-Pentan umkristallisiert. So wurden 170 mg (VI) in Form derber Nadeln vom Smp. 102—103° erhalten. Die spez. Drehung betrug:  $[\alpha]_D^{16} = +147,8^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,24$  in CHCl<sub>3</sub>).

12,50 mg Subst. zu 1,0094 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{16} = +1,83^\circ \pm 0,02^\circ$

<sup>1)</sup> R. Jeanloz, D. A. Prins, T. Reichstein, Exper. 1, 336 (1945); Helv. 29, 371 (1946).

<sup>2)</sup> G. J. Robertson, C. F. Griffith, Soc. 1935, 1193; N. K. Richtmyer, C. S. Hudson, Am. Soc. 63, 1729 (1941).

Zur Analyse wurde 1 Stunde im Hochvakuum bei 50° getrocknet und eingeschmolzen.

3,722 mg Subst. gaben 4,341 mg CO<sub>2</sub> und 1,650 mg H<sub>2</sub>O

5,988 mg Subst. gaben 4,650 mg AgJ

C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>J (302,12) Ber. C 31,80 H 5,03 J 42,01%

Gef. „ 31,83 „ 4,96 „ 41,98%

Das Gemisch hatte aus ca. 1 Teil (VI) und 8 Teilen (III) bestanden. Auf dieser Basis berechnet war die Ausbeute 93%. Die hauptsächlich aus (III) bestehenden, vereinigten Mutterlaugen wurden eingedampft und wogen 1,38 g; sie wurden direkt entjodet (vgl. weiter unten).

$\alpha$ -Methyl-*d*-cymarosid-⟨1,5⟩ (VII) aus (VI).

245 mg (VI) vom Smp. 102° wurden in 5 cm<sup>3</sup> reinstem Methanol gelöst und unter Verwendung eines *Raney*-Nickel-Katalysators (aus 250 mg Legierung) hydriert, wobei methanolische Natronlauge (8 mg NaOH/cm<sup>3</sup>) portionsweise zugegeben wurde<sup>1)</sup>. Nach Zugabe von 5 cm<sup>3</sup> Lauge betrug die Wasserstoffaufnahme 20 cm<sup>3</sup> und stand praktisch still. Es wurde vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat mit CO<sub>2</sub> neutralisiert, filtriert und eingedampft. Der Eindampfdruckstand wurde mit warmem Aceton ausgezogen, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde nach Trocknen im Exsikkator über CaCl<sub>2</sub> (über Nacht) in wenig Aceton aufgenommen und mit dem gleichen Volumen Äther versetzt, wobei sich noch wenige Flocken abschieden. Hierauf wurde filtriert und eingedampft. Der verbleibende Sirup wog 152 mg und war klar ätherlöslich. Er wurde bei 0,3 mm Druck und 50–70° Badtemperatur im Molekularkolben destilliert, wobei ein farbloser, ziemlich dünnflüssiger Sirup erhalten wurde, der nach kurzer Zeit spontan kristallisierte. Ausbeute 126 mg oder 88%. Die Krystalle wurden auf einem Tonscherben abgepresst und schmolzen bei 34–36°. Die spez. Drehung betrug:  $[\alpha]_D^{14} = +210^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 1,263$  in Methanol).

12,742 mg Subst. zu 1,0094 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{14} = +2,65^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum frisch destilliert.

3,764 mg Subst. gaben 7,507 mg CO<sub>2</sub> und 3,088 mg H<sub>2</sub>O

1,973 mg Subst. verbr. 6,685 cm<sup>3</sup> 0,02-n. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (*Zeisel-Vieböck*)

C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub> (176,21) Ber. C 54,53 H 9,15 –OCH<sub>3</sub> 35,22%

Gef. „ 54,43 „ 9,18 „ 35,04%

Die *Keller-Kiliani*-Reaktion war positiv.

$\alpha$ -Methyl-*d*-cymarosid-⟨1,5⟩ (VII) aus (III) über (IV).

1,38 g amorphes Tosylat (III) wurden wie oben beschrieben katalytisch entjodet. Die Wasserstoffaufnahme betrug 75 cm<sup>3</sup>, die zugesetzte Menge Natronlauge 10 cm<sup>3</sup> (200 mg NaOH). Die Aufarbeitung gab 920 mg (92%) eines Sirups (IV), der nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte. Die *Keller-Kiliani*-Reaktion war positiv.

0,75 g dieses Sirups wurden in 20 cm<sup>3</sup> 90-proz. Methanol gelöst und mit 10 g 4-proz. NaHg während 8 Stunden auf der Maschine geschüttelt. Dann wurde abdekantiert, 3 cm<sup>3</sup> Wasser zugegeben und mit CO<sub>2</sub> neutralisiert. Nach Filtrieren wurde eingedampft, der Rückstand mit Aceton ausgezogen, filtriert und eingedampft. Der verbliebene bewegliche Sirup wurde in 5 cm<sup>3</sup> Aceton aufgenommen und mit dem gleichen Volumen Äther versetzt, wobei sich noch etwas anorganisches Material ausschied. Es wurde filtriert und eingedampft. Der verbliebene Sirup (350 mg; 88%) wurde im Molekularkolben destilliert und lieferte 320 mg (80%) amorphes, farbloses (VII), das nach 48 Stunden völlig durchkristallisiert war, Smp. 32–35°.

<sup>1)</sup> Das Verfahren von *F. C. Young* und *R. C. Elderfield*, *J. Org. Chem.* **7**, 247 (1942) wurde in der Weise modifiziert, dass die benötigte Menge NaOH nicht auf einmal am Anfang, sondern portionsweise während der Hydrierung zugegeben wurde. Dazu war die Schüttelbirne mit einer Bürette mit Druckausgleich versehen worden. Besonders bei grösseren Ansätzen scheint diese Modifikation etwas schonender zu sein.



## d-Cymarose (VIII) aus (VII).

162 mg kryst. (VII) wurden in 4 cm<sup>3</sup> 0,1-n. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gelöst und auf 65° erwärmt. Nach 15 Minuten betrug die spez. Drehung ca. +52°, nach weiteren 10 Minuten ca. +50°. Es wurde abgekühlt, mit frisch gefälltem BaCO<sub>3</sub> neutralisiert, über eine Spur gewaschene Tierkohle filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen, filtriert, und lieferte nach Eindampfen 135 mg (90%) Cymarose (VIII) als farblosen Sirup. Dieser wurde im Molekularkolben bei 0,001 mm Druck und 50–70° Badtemperatur destilliert. Ausbeute 135 mg farbloses Öl, das beim Impfen mit natürlicher Cymarose durchkrystallisierte. Der Krystallkuchen wurde mit wenig Äther verrieben, Pentan bis zur Trübung zugegeben und filtriert. So resultierten 60 mg reines (VIII) in Form kleiner Prismen vom Smp. 92–94°, Mischprobe mit natürlicher Cymarose (aus Cymarin) vom gleichen Smp. ebenso. Die Mutterlaugen (70 mg) krystallisierten nach Eindampfen, Smp. 85–95°. Die Krystalle reduzierten *Fehlingsche* Lösung und gaben eine positive *Keller-Kiliani*-Reaktion. Bei längerem Stehen wird die kornblumblaue Farbe der oberen Schicht grünstichig, nach ca. 4 Stunden ist diese ganz grün. Digitoxose verhielt sich ganz ähnlich.

Die spez. Drehung betrug:  $[\alpha]_D^{14} = +54,90 \pm 3^{\circ}$  ( $c = 0,583$  in Wasser).

5,878 mg Subst. zu 1,0094 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{14} = +0,32^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde 2 Tage über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet und eingeschmolzen.

3,645 mg Subst. gaben 6,903 mg CO<sub>2</sub> und 2,854 mg H<sub>2</sub>O

1,968 mg Subst. verbr. 3,722 cm<sup>3</sup> 0,02-n. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (*Zeisel-Vieböck*)

C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> (162,18)	Ber. C 51,82	H 8,70	—OCH <sub>3</sub> 19,14%
	Gef. „ 51,68	„ 8,76	„ 19,56%

d-Cymaronsäure-phenylhydrazid aus (VIII)<sup>1</sup>)<sup>2</sup>).

65 mg (VIII) vom Smp. 85–95° wurden in 1,5 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst und mit 30 mm<sup>3</sup> Br<sub>2</sub> versetzt. Das Gemisch wurde unter gelegentlichem Umschwenken 24 Stunden im Dunkeln stehen gelassen, dann das überschüssige Brom im Vakuum abgesogen und die Lösung mit frisch gefälltem Silbercarbonat auf Kongo neutralisiert. Es wurde filtriert, das Filtrat mit H<sub>2</sub>S behandelt, über etwas gewaschene Tierkohle filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde unter 0,01 mm Druck und bis zu 90° Badtemperatur destilliert. Ausbeute 45 mg öliges Cymaronsäure-lacton. Dieses wurde in 1 cm<sup>3</sup> absolutem Äther gelöst, dann 30 mm<sup>3</sup> Phenylhydrazin zugegeben, das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand <sup>3</sup>/<sub>4</sub> Stunden auf 90° erwärmt. Hierauf wurde mit etwas Methanol und etwas Äther verrieben, wobei Krystallisation eintrat. Die Krystalle wurden aus Methanol-Äther umkrystallisiert und lieferten 23 mg farblose Nadeln vom Smp. 155–156°; aus den Mutterlaugen noch 10 mg derselben Reinheit. Die Mischprobe mit einem aus natürlicher Cymarose bereiteten Vergleichspräparat vom Smp. 155° zeigte keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Die spez. Drehung betrug:  $[\alpha]_D^{16} = +1,4^{\circ} \pm 3^{\circ}$  ( $c = 0,700$  in Methanol).

7,010 mg Subst. zu 1,0094 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{16} = +0,01^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum 1 Stunde bei 70° getrocknet.

3,636 mg Subst. gaben 7,734 mg CO<sub>2</sub> und 2,472 mg H<sub>2</sub>O

3,320 mg Subst. gaben 0,297 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (15°, 730 mm)

C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> (268,31)	Ber. C 58,19	H 7,51	N 10,44%
	Gef. „ 58,05	„ 7,61	„ 10,19%

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

## Pharmazeutische Anstalt der Universität, Basel.

<sup>1</sup>) *R. C. Elderfield*, *J. Biol. Chem.* **111**, 527 (1935).

<sup>2</sup>) Zur Methodik vgl. *C. W. Shoppee*, *T. Reichstein*, *Helv.* **23**, 990 (1940).



## 56. Zur Kenntnis der Cyclopentan-1,3-dione.

(8. Mitteilung über Ketone, Ketonsäuren und Enol-lactone<sup>1)</sup>)

von Paul Ruggli† und Julius Schmidlin.

(9. II. 46.)

In einer vorangegangenen Mitteilung<sup>2)</sup> berichteten wir über den systematischen Abbau eines Cyclopentan-1,3,5-triketons zum entsprechenden Cyclopentan-1,3-diketon am Beispiel des erstmals von *L. Claisen* und *Th. Ewan*<sup>3)</sup> dargestellten 2,4-Diphenyl-1,3,5-triketo-cyclopentans, dessen Konstitution als Ring-Triketon<sup>4)</sup> von diesen Autoren eingehend begründet worden ist. Obwohl die von uns durch Abbau erhaltene Verbindung identisch war mit einer von *S. Eskola*<sup>5)</sup> beschriebenen und als 2,4-Diphenyl-cyclopentan-1,3-dion aufgefassten Substanz, schien die Konstitution dieses Körpers in Anbetracht seiner ungewöhnlichen Eigenschaften noch nicht sichergestellt.

Die von uns gefundene Synthese kann deshalb nicht ohne weiteres als Beweis der Diketon-Struktur (VIII) angesehen werden, weil cyclische Polyketone nicht selten die Tendenz zeigen, in isomere Lactone überzugehen. Während in der Reihe der Cyclobutan-diketone eine eigentliche Desmotropie mit den isomeren Lactonen die Regel ist<sup>6)</sup>, erfolgen die entsprechenden Umlagerungen zwischen den Cyclopentan-di- bzw. -triketonen und den dazu isomeren Lactonen bei weitem schwerer. Die Isomerisierung lässt sich hier meist nur in einer Richtung und unter besonderen Bedingungen vollziehen. So beschreiben *L. Claisen* und *Th. Ewan*<sup>7)</sup> die durch einfaches Erhitzen über den Smp. zu bewirkende Umlagerung des 2,4-Diphenyl-1,3,5-triketo-cyclopentans (Ia) in  $\alpha, \delta$ -Diphenyl- $\beta$ -keto- $\gamma$ -oxy- $\gamma, \delta$ -pentensäure-lacton (III). Eine ganz analoge Umlagerung liesse sich aber auch für das 2,4-Diphenyl-1,3-dioxo-cyclopentan (VIII) denken (Formeln S. 384).

Die Umwandlung ins Lacton A käme durch Öffnen des Fünfrings (VIII) zwischen den C-Atomen 2 und 3 zustande; das Lacton B

<sup>1)</sup> 7. Mitteilung Helv. **28**, 1377 (1945).

<sup>2)</sup> *P. Ruggli* und *J. Schmidlin*, Helv. **27**, 499 (1944).

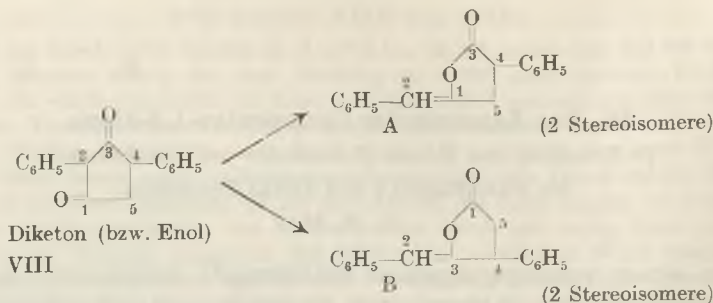
<sup>3)</sup> A. **284**, 250 (1895).

<sup>4)</sup> Für einen wichtigen Vertreter dieser Verbindungsklasse haben *F. Kögl* und *H. Erxleben* bei der Synthese der Auxinglutar säure die carbocyclische Struktur eindeutig beweisen können, vgl. Z. physiol. Ch. **235**, 192 (1935).

<sup>5)</sup> *S. Eskola*, Diss. Helsinki 1937, S. 24 und 52; vgl. ferner Suomen Kem. [B] **15**, 19 (1942); C. **1943**, II, 896.

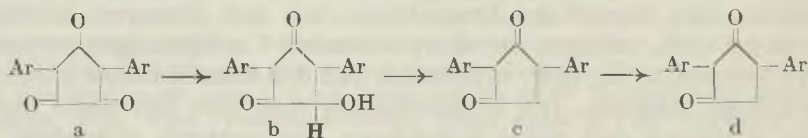
<sup>6)</sup> *G. Schroeter*, B. **59**, 973 (1926) und frühere Arbeiten.

<sup>7)</sup> A. **284**, 276 (1895).



durch Aufspaltung zwischen den C-Atomen 1 und 2. Das ungewöhnliche Verhalten des als 2,4-Diphenyl-1,3-dioxo-cyclopentan bezeichneten Körpers legte die Vermutung nahe, es könnte sich bei dieser Substanz in Wirklichkeit um ein Lacton A<sup>1)</sup> oder B handeln und seine Bildung damit zusammenhängen, dass das wahre Diketon instabil ist, also entweder gar nicht auftritt oder sich unter den Bedingungen seiner Entstehung unmittelbar in das begünstigtere Enollacton umlagert<sup>2)</sup>. Das völlige Fehlen normaler Ketonreaktionen sowohl als auch die abnorme Beständigkeit des Körpers gegen heisses konz. Alkali<sup>3)</sup> bestärkte uns zunächst in dieser Vermutung.

Es schien also nicht ausgeschlossen, dass im Verlaufe des von uns mit Vorbehalt carbocyclisch formulierten Abbaus



an irgendeiner Stelle eine Lactonisierung im bereits angedeuteten Sinne eingetreten war. In diesem Zusammenhang schien zur Festlegung der Konstitution des Endproduktes d eine eingehende Untersuchung der einzelnen Zwischenglieder notwendig.

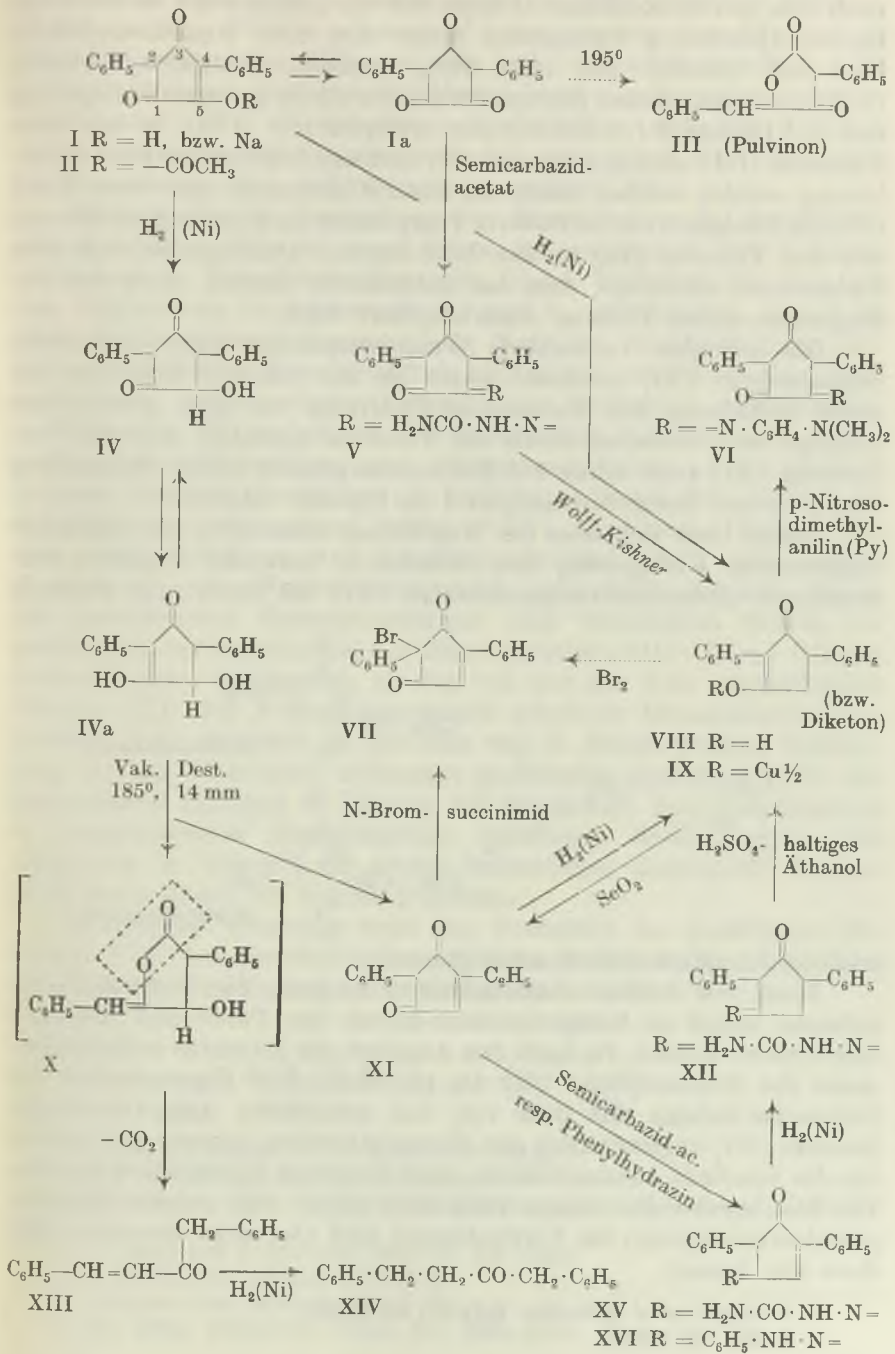
Die Übergänge a  $\rightarrow$  b und c  $\rightarrow$  d stellen glatte Hydrierungen an *Raney*-Nickel bei Zimmertemperatur und Normaldruck dar, sodass hier eine Isomerisierung nicht zu befürchten ist. Anders verhält es sich bei der thermischen Wasserabspaltung aus b zum ungesättigten System c, die erst bei relativ hoher Temperatur (185°) eintritt und nur 30% d. Th. an c liefert.

<sup>1)</sup> Von den beiden möglichen stereomeren Formen ist bloss eine mit Sicherheit bekannt: *J. Thiele* und *F. Straus*, A. 319, 223 (1901).

<sup>2)</sup> Vgl. die Verhältnisse beim 5-Oxo-tetrahydro-furyliden-2-malonester, *P. Ruggli* und *A. Maeder*, Helv. 26, 1476 (1943); ferner die Tautomerie des Phtalyl-acetessigesters, *P. Ruggli* † und *Ch. Zickendraht*, Helv. 28, 1377 (1945).

<sup>3)</sup> *S. Eskola*, Diss. Helsinki 1937, S. 54.

(Die punktierten Pfeile beziehen sich auf Beobachtungen anderer Autoren.)

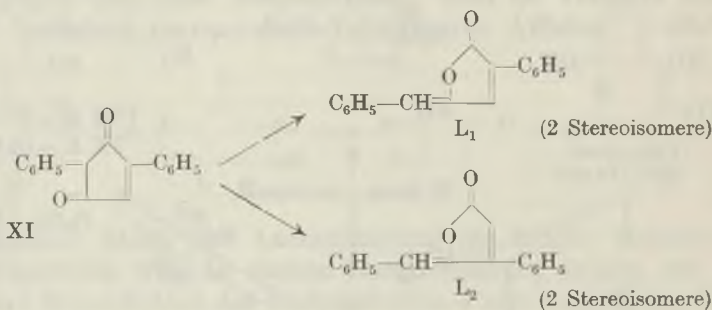




Wir fanden nun, dass neben der „normalen“ Anhydrierung noch eine zweite Reaktion abläuft, der ein „Abgleiten“ in die Enol-Lacton-Anordnung vorangehen muss. Aus dem Reaktionsprodukt liess sich nämlich mit etwa 40% Ausbeute Benzyl-styryl-keton (XIII) isolieren, dessen Bildung zwangslos durch primäre Umlagerung des 2,4-Diphenyl-1,3-dioxo-5-oxy-cyclopentans (IVa) in ein dem Pulvinon (III) analoges Lacton (X) und anschliessender Decarboxylierung erklärt werden kann. Es kommt demnach auch dem Ketol (IV) die Fähigkeit zu, bei höherer Temperatur nach demselben Schema wie das Triketon (Ia) in das Enol-Lacton überzugehen, mit dem Unterschied allerdings, dass das entstehende Lacton unter den Bedingungen seiner Bildung decarboxyliert wird.

Die nebenher verlaufende Wasserabspaltung zum Anhydrierungsprodukt (XI) erscheint somit als die normale Reaktion, die unter Erhaltung des Kohlenstoff-Fünfrings vor sich geht. Diese Aussage wird überdies durch die Tatsache gestützt, dass die Verbindung (XI) auch schon bei Zimmertemperatur durch Behandlung von (IV) mit Essigsäure-anhydrid in Pyridin entsteht<sup>1)</sup>.

Damit lässt sich aber die Möglichkeit einer evtl. erst sekundär eintretenden Umlagerung des zunächst in normaler Reaktion entstandenen Anhydrierungsproduktes (XI) im Sinne der Formeln



noch nicht grundsätzlich ausschliessen.

Eines der beiden stereoisomeren Lactone der Formel  $L_1$  ist indessen längst als Cornicularsäure-lacton von *Thiele* und *Rössner*<sup>2)</sup> beschrieben worden. Da nach den Angaben der Literatur auffallenderweise der Schmelzpunkt und die physikalischen Eigenschaften des Cornicular-lactons mit dem von uns erhaltenen Anhydrierungsprodukt (XI) ungewöhnlich gut übereinstimmten, musste das Lacton, um die Identität auszuschliessen, zum Vergleich synthetisiert werden. Die Mischprobe der reinen Präparate zeigte eine starke Schmelzpunktserniedrigung; die Verbindungen sind also nicht identisch, sondern nur isomer.

<sup>1)</sup> *P. Ruggli* und *J. Schmidlin*, *Helv.* **27**, 501 (1944).

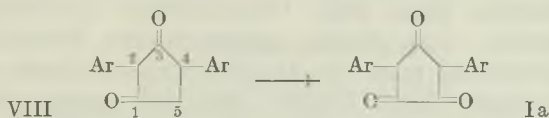
<sup>2)</sup> *A.* **306**, 219 (1899).



In der Literatur fanden wir unter derselben Bruttoformel Angaben über zwei weitere Lactone von ungefähr gleichem Schmelzpunkt, so das  $\gamma$ -Phenyl- $\alpha$ -benzal- $\Delta^{\beta,\gamma}$ -crotonlacton von *Thiele*<sup>1)</sup> und *Borsche*<sup>2)</sup> vom Smp. 150° und das bei 142° schmelzende 4,6-Diphenyl-pyranon-1,2 oder  $\beta$ , $\delta$ -Diphenyl- $\delta$ -oxy- $\alpha$ , $\gamma$ -butadien- $\alpha$ -carbon-säurelacton<sup>3)</sup>. Wir wiederholten vorsichtshalber auch die Synthese dieser beiden Stoffe. Sie erwiesen sich aber durch die Mischprobe als verschieden vom Anhydrierungsprodukt (XI).

Wichtig für die Beurteilung der Konstitution des Anhydrierungsproduktes (XI) ist seine glatte Bromierbarkeit mit N-Bromsuccinimid in Tetrachlorkohlenstoff. Dieses Verhalten ist aber mit den diskutierten Lactonformeln L<sub>1</sub> und L<sub>2</sub> unvereinbar, da sie als lückenlos konjugierte Systeme kein Methylen in Allylstellung enthalten. Die leichte Bromierbarkeit mit diesem selektiven Reagens<sup>4)</sup> beweist die carbocyclische Formel eines konjugiert ungesättigten 1,4-Diketons (XI), welche im Kohlenstoffatom 2 durch die Nachbarstellung zum Phenylkern und Flankierung durch zwei Carbonylgruppen eine reaktionsfähige Allylstellung aufweist. Da aber der als 2,4-Diphenyl-cyclopentan-1,3-dion (VIII) bezeichnete Körper aus dem carbocyclischen Anhydrierungsprodukt (XI) glatt durch Hydrierung unter Normalbedingungen entsteht<sup>5)</sup>, erblicken wir in den geschilderten Zusammenhängen eine wesentliche Stütze der gesättigten, carbocyclischen 1,3-Diketonformel (VIII). Dieser Schluss erscheint umso zwingender, als das von uns aus dem ungesättigten Diketon (XI) mit N-Bromsuccinimid erhaltene Bromsubstitutionsprodukt (VII) identisch ist mit dem von *S. Eskola*<sup>6)</sup> durch Bromierung des zur Diskussion stehenden gesättigten Systems (VIII) mit elementarem Halogen in Eisessig bei Gegenwart von Kaliumacetat in komplizierterer Reaktionsfolge erhaltenen Brom-Derivat. Die schon von *S. Eskola*<sup>7)</sup> für diesen Bromkörper aufgestellte Formel (VII) kann damit als bewiesen gelten.

In dieselbe Richtung weist das Verhalten des gesättigten Diketons (VIII) bei der Oxydation mit Selenioxyd. Es liesse sich hier zunächst die Einführung einer Ketogruppe erwarten<sup>8)</sup>:



<sup>1)</sup> A. 306, 157 (1899).      <sup>2)</sup> B. 47, 1114 (1914).

<sup>3)</sup> E. P. Kohler, Am. Soc. 44, 383 (1922).

<sup>4)</sup> K. Ziegler, A. Späth, E. Schaaf, W. Schumann und E. Winkelmann, A. 551, 80 (1942).

<sup>5)</sup> P. Ruggli und J. Schmidlin, Helv. 27, 502 (1944).

<sup>6)</sup> S. Eskola, Diss. Helsinki 1937, S. 57.

<sup>7)</sup> S. Eskola, Diss. Helsinki 1937, S. 33.

<sup>8)</sup> Vgl. Riley, Morley und Friend, Soc. 1932, 1875.

Das 1,3-Diketon (VIII) muss aber über die Kohlenstoffatome 4 und 5 gleichzeitig als 1,4-Diketon aufgefasst werden. Wie in neuerer Zeit wiederholt beobachtet worden ist<sup>1)</sup>, werden 1,4-Diketone mit Selendioxyd nicht nach dem üblichen Schema oxydiert, sondern zu  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Diketonen dehydriert. In der Tat konnten wir durch Einwirkung von Selendioxyd auf (VIII) in Dioxan die ungesättigte Verbindung (XI) zurückerhalten. Damit sind die angegebenen Konstitutionsformeln (XI) und (VIII) in einem neuen Zusammenhang begründet.

Wie bereits erwähnt worden ist, reagiert das gesättigte Diketon (VIII) nicht oder nur sehr langsam mit Ketonreagentien. Es ist uns jedoch gelungen, ausgehend vom ungesättigten Diketon (XI) dennoch ein funktionelles Derivat zu erhalten. Die Verbindung (XI) reagiert leicht und in vorzüglicher Ausbeute mit einer Molekel Semicarbazid-acetat bzw. Phenylhydrazin unter Austritt von Wasser zu (XV) bzw. (XVI). Beide Derivate sind farbig. Die Stellung der neu eingeführten Reste ist noch ungewiss; sie dürfte jedoch als 1-Stellung zu formulieren sein, da für das 3-Carbonyl zufolge beidseitiger Flankierung mit je einer phenylsubstituierten Methylengruppe stark behinderte Ketofunktion zu erwarten ist<sup>2)</sup>.

Das Semicarbazon (XV) lässt sich durch katalytische Hydrierung an *Raney*-Nickel in Analogie zum Stammkörper in ein farbloses Dihydroprodukt (XII) überführen. Dieses hydrierte Semicarbazon gibt bei saurer Hydrolyse (Kochen in schwefelsäurehaltigem Äthanol) in der Tat in guter Ausbeute das gesättigte Diketon (VIII). Damit ist wenigstens die eine der beiden Ketogruppen in (VIII) nachgewiesen. Mit den oben diskutierten Lactonformeln A oder B liessen sich diese Beobachtungen nicht vernünftig erklären.

Die Diketonformel (VIII) lässt im Gegensatz zu den Lactonformeln A und B ein reaktionsfähiges Methylen voraussehen. In der Tat reagiert das 2,4-Diphenyl-1,3-dioxo-cyclopentan (VIII) leicht unter Wasseraustritt mit p-Nitroso-dimethylanilin zu einem farblosen Kondensationsprodukt (VI). Unser Ziel war die Hydrolyse dieser *Schiff*'schen Base zum *Claisen*'schen 2,4-Diphenyl-1,3,5-triketo-cyclopentan (Ia), dessen carbocyclische Structur gesichert ist. Spaltungsversuche nach der Diazotierungs-Methode von *F. Ullmann* und *Burkard Frey*<sup>3)</sup> blieben ohne den gewünschten Erfolg, so dass wir zweifeln, ob der farblosen Verbindung die Struktur eines normalen Keton-Anils zukommt. Der hohe Schmelzpunkt von  $368 \pm 5^{\circ}$  ist möglicherweise die Folge innerer Salzbildung im Sinne eines inneren Enolats.

1) z. B. *Armstrong* und *Robinson*, Soc. 1934, 1650.

2) *A. Raul Poggi*, G. 72, 282 (1942).

3) B. 37, 855 (1904)

Wir hofften in der Folge die nämliche *Schiffsche* Base aus dem Triketon (Ia) durch Kondensation mit p-Amino-dimethyl-anilin erhalten zu können. Statt dessen erhielten wir einen in bordeaux-roten Nadeln krystallisierenden Körper vom Smp. 122—123°. Die bei der Analyse erhaltenen Werte stimmten mit den für ein Dimethyl-amino-anil berechneten Zahlen nicht überein. Die Verhältnisse sind noch ungeklärt.

Eine schöne Bestätigung für die Diketonformel (VIII) lieferte uns die Hydrierung des Enol-Acetats des Triketons (II) an *Raney-Nickel* in Benzol bei Zimmertemperatur. Sie verläuft unter Aufnahme von zwei Molekeln Wasserstoff und ergibt neben noch nicht weiter untersuchten Neutralstoffen direkt, wenn auch in untergeordneter Ausbeute, 2,4-Diphenyl-1,3-dioxo-cyclopentan (VIII). Wie schon in anderem Zusammenhange beobachtet, spaltet das offenbar zunächst entstehende Acetat des Diketo-alkohols (IV) leicht Essigsäure ab<sup>1</sup>). Das entstehende 2,4-Diphenyl-1,3-dioxo-cyclopentan-(4) (XI) wird aber unter den waltenden Bedingungen in bekannter Weise zu 2,4-Diphenyl-1,3-dioxo-cyclopentan (VIII) weiterhydriert. Die Bildung dieses Diketons bei der Hydrierung kann also ohne neue Annahmen aus bekannten Teilreaktionen erklärt werden. Die schlechte Ausbeute (10 %) an gesättigtem Diketon (VIII) erklärt sich daraus, dass die Essigsäureabspaltung aus dem in erster Reaktion entstehenden Acetat des Diketo-cyclopentanol (IV) stark zurückgedrängt wird durch die Weiterhydrierung an den Carbonylen, wobei die für die Essigsäureabspaltung günstige 1,4-Diketo-Gruppierung (Konjugation der entstehenden Doppelbindung zu zwei benachbarten Ketogruppen) verloren geht.

Interessant und vor allem präparativ wichtig ist der Abbau des *Claisen'schen* Triketons (Ia) nach der Methode von *Wolff-Kishner*. Das Triketon gibt mit einem Mol Semicarbazid unter Wasseraustritt das Semicarbazon (V), welches beim Kochen in Natrium-isoamylat-Lösung im Kolben mit guter Ausbeute 2,4-Diphenyl-1,3-dioxo-cyclopentan (VIII) liefert. Dieser Körper ist damit auf präparativ einfache Weise zugänglich geworden<sup>2</sup>).

Dem Kuratorium der *Ciba-Stiftung* und der *J. Brodbeck-Sandreuter-Stiftung* danken wir für die materielle Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil.

Katalyt. Hydrierung von

2,4-Diphenyl-1,3-dioxo-5-acetoxy-cyclopentan-(4) (II).

2,4-Diphenyl-1,3-dioxo-cyclopentan (VIII).

Das Acetat gewannen wir nach den Angaben von *L. Claisen* und *Th. Ewan*<sup>3</sup>) aus dem von denselben Autoren beschriebenen 1,3-Diphenyl-2,4,5-triketo-cyclopentan<sup>4</sup>).

<sup>1</sup>) *P. Ruggli* und *J. Schmidlin*, *Helv.* **27**, 501 (1944).

<sup>2</sup>) Vgl. die bisher beschriebenen Synthesen: *S. Eskola*, *Diss. Helsinki* 1937, S. 52; *C.* **1943**, II, 896; *P. Ruggli* und *J. Schmidlin*, *l. c.*

<sup>3</sup>) *A.* **284**, 264 (1895). <sup>4</sup>) *A.* **284**, 250 (1895).



1,53 g des reinen Acetats vom Smp. 101—102° werden in 25 cm<sup>3</sup> Benzol gelöst und nach Zusatz von alkoholfuchtem *Raney*-Nickel unter schwachem Überdruck bei Zimmertemperatur hydriert. Nach 7 Stunden kam die Reaktion praktisch zum Stillstand; es waren 240 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub> entsprechend 2 Mol Wasserstoff aufgenommen worden. Die gelbstichige Lösung, welche sich beim Hinzutreten von Luft rot färbte, wurde unter Anwendung von Benzol und Äther vom Katalyten abfiltriert und mit insgesamt 100 cm<sup>3</sup> 1-n. Natriumcarbonatlösung extrahiert. Nach dem Filtrieren der vereinigten Auszüge wurde die alkalische Lösung unter Rühren in 100 cm<sup>3</sup> 2-n. Schwefelsäure eingetroppt. Es entstand eine weisse Fällung; die darüberstehende Suspension klärte sich beim Stehen im Kühlschrank. Die Fällung wurde nach dem Absaugen mit heissem Wasser neutral gewaschen. Zur Reinigung des erhaltenen 1,3-Diphenyl-2,4-dioxo-cyclopentans wurde die methylalkoholische Lösung des Rohproduktes mit überschüssiger methylalkoholischer Kupferacetat-Lösung versetzt und die als rostbraunes Pulver ausfallende äusserst schwer lösliche Kupfer-Verbindung nach 24-stündigem Stehen von der Mutterlauge abgesaugt und mit heissem Methanol mehrfach ausgewaschen. Die noch feuchte Kupfer-Verbindung wurde hierauf in möglichst wenig 0,5-n. Ammoniumhydroxyd gelöst, die tiefblaue Lösung von etwas ungelöstem basischen Kupferacetat abfiltriert und unter Rühren in überschüssige 4-n. Schwefelsäure, der man etwas Äther zugegeben hatte, eingetroppt. Die kristallin anfallende weisse Substanz war nach einmaligem Umlösen aus Methanol rein und schmolz bei 201—202°. Die Mischprobe mit einem auf anderem Wege gewonnenen Präparat von 1,3-Diphenyl-2,4-dioxo-cyclopentan (VIII)<sup>1)</sup> zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung. Es wurden 145 mg reine Substanz gewonnen. Auf die Untersuchung der entstandenen Neutralstoffe (Hauptprodukt) wurde in diesem Zusammenhange verzichtet.

Die zur Abtrennung des 1,3-Diphenyl-2,4-dioxo-cyclopentans verwendete Kupfer-Verbindung (IX)<sup>2)</sup> lässt sich infolge Unlöslichkeit in den gebräuchlichen Solventien nicht durch Umkrystallisieren reinigen. Man gewinnt sie indessen auf die folgende Weise leicht analysenrein. Zur filtrierte Lösung von 250 mg reinstem Diketon (VIII) in 10 cm<sup>3</sup> reinstem Methanol gibt man eine in der Wärme bereitete filtrierte Lösung von 220 mg Kupfer(II)-acetat in 30 cm<sup>3</sup> reinstem Methanol noch heiss zu, wobei die Abscheidung der Kupfer-Verbindung sofort einsetzt. Durch kurzes Rühren sorgt man für gute Durchmischung und lässt 2 Tage verschlossen stehen. Man dekantiert hierauf von der gelbbraunen Fällung ab, kocht noch dreimal mit je 15 cm<sup>3</sup> reinstem filtrierte Methanol kurze Zeit auf und giesst nach dem Absitzen der Fällung jedesmal sorgfältig ab. Zum Schluss kocht man noch eine halbe Stunde mit 25 cm<sup>3</sup> filtrierte 96-proz. Äthanol, saugt noch heiss ab und wäscht die Kupfer-Verbindung mehrmals mit filtrierte Äther.

Vor der Kupfer-Bestimmung in der *Preglschen* Mikromuffel wurde 2 Stunden lang im Vakuum bei 60° getrocknet.

11,204 mg Subst. gaben 1,641 mg CuO  
 (C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Cu Ber. Cu 11,31 Gef. Cu 11,70%.

Thermische Wasserabspaltung aus  
 2,4-Diphenyl-5-oxy-cyclopentan-1,3-dion (IV) durch Kurzwegdestillation.

Die von uns früher mitgeteilte Darstellung des 2,4-Diphenyl-5-oxy-cyclopentan-1,3-dions (Isomerenmischung)<sup>3)</sup> liess sich wesentlich vereinfachen und verbessern:

13,2 g fein pulverisiertes 2,4-Diphenyl-cyclopentan-1,3,5-trion<sup>4)</sup> werden in der Wärme in 270 cm<sup>3</sup> 2-n. Natriumcarbonatlösung gelöst und mit weiteren 30 cm<sup>3</sup> quantitativ in ein Hydriergefäss von ca. 1 Liter Inhalt übergeführt. Man stellt kurze Zeit in Eiswasser ein, wobei sich beim Rühren das hellgelbe Enol-Natriumsalz zum grossen Teil ausscheidet. Nach Zugabe von etwa 5 g *Raney*-Nickel, das man durch wiederholtes Aufschlämmen mit destilliertem Wasser von Alkohol befreit hat, wird bei Zimmertemperatur

<sup>1)</sup> *S. Eskola*, Suomen Kem. [B] **15**, 19 (1942); C. **1943**, II, 896.

<sup>2)</sup> Vgl. *P. Ruggli* und *J. Schmidlin*, Helv. **27**, 502 (1944).

<sup>3)</sup> Helv. **27**, 501 (1944).

<sup>4)</sup> *L. Claisen* und *Th. Ewan*, l. c.



hydriert. Es werden in 7 Stunden 20 Minuten  $1060 \text{ cm}^3$  Wasserstoff, d. h. nahezu die für eine Molekel berechnete Menge von  $1120 \text{ cm}^3$  aufgenommen; die Hydrierung kommt damit zum Stillstand, die Lösung ist klar und farblos geworden. Man saugt vom Katalysator unter Zuhilfenahme von warmem Wasser (ca.  $60^\circ$ ) quantitativ ab und lässt das Filtrat aus einem Tropftrichter in ein 2 Liter-Becherglas, das mit  $400 \text{ cm}^3$  2-n. Schwefelsäure beschickt und mit einem gut wirkenden Rührer versehen worden ist, rasch eintropfen. Die kristallinische Abscheidung der Substanz wird durch Zusatz von etwas Äther zur Schwefelsäure begünstigt. Nach mehrstündigem Stehen saugt man die weisse Substanz von der inzwischen völlig klar gewordenen Flüssigkeit ab und wäscht mit ca.  $60^\circ$  warmem Wasser bis zur neutralen Reaktion gegen Lackmus aus. Nach dem Trocknen über Calciumchlorid im Vakuum werden 12,6 g kristallisiertes Ketol (IV) vom Smp.  $170\text{--}172^\circ$  entsprechend einer Ausbeute von 94% der Theorie erhalten. Die Substanz stellt höchstwahrscheinlich ein Mischkristallat von Stereoisomeren dar.

Anhydrierung: 2,0 g des vorigen Präparates (IV) vom Smp.  $170\text{--}172^\circ$  wurden in einem Sublimationsapparat, dessen Kühlpfannen etwa 2,5 cm vom geheizten Mantel entfernt ist, während 5 Stunden in einem auf  $185\text{--}190^\circ$  gehaltenen Bad im Wasserstrahl-Vakuum destilliert. Die auf der Kühlfläche kristallin niedergeschlagene Substanz wog 1,30 g. Sie schmolz zwischen  $80$  und  $100^\circ$ . Aus 8 derartigen Ansätzen resultierten 10,7 g Rohdestillat. Zur Trennung des Gemisches erwärmt man am Rückfluss mit  $25 \text{ cm}^3$  Ligroin, wobei das schon früher beschriebene intensiv gelbe Anhydrierungsprodukt<sup>1)</sup>, das 2,4-Diphenyl-1,3-dioxo-cyclopenten-(4) (XI), praktisch ungelöst bleibt. Man lässt die Mischung auf ca.  $60^\circ$  abkühlen und saugt die Lösung möglichst rasch durch einen vorgewärmten Büchner-Trichter von den gelben Kristallen ab. Der Inhalt der Nutsche wird in analoger Weise noch ein zweites Mal mit  $20 \text{ cm}^3$  warmem Ligroin ausgezogen. Nach dem Umlösen aus viel Methanol unter starkem Einengen erhält man 4,3 g reines Anhydrierungsprodukt (XI) vom Smp.  $144\text{--}145^\circ$ . Die vereinigten Ligroin-Auszüge werden mit wenig Äther (auskristallisierte Substanz wird zuvor am Rückfluss gelöst) in einen Claisen-Schwertkolben übergeführt, die Lösungsmittel vollständig verjagt und der Rückstand der Destillation im Hochvakuum unterworfen. Bei einer Badtemperatur von  $130\text{--}135^\circ$  und einem Druck von 0,01 mm gingen 4,4 g blassgelbes Öl über, das alsbald vollständig kristallisierte (Rohsmp.  $67\text{--}71^\circ$ ). Durch zwei- bis dreimaliges Umkristallisieren aus Benzol-Ligroin erhält man vollkommen reine Substanz vom Smp.  $71\text{--}72^\circ$  in farblosen, schillernden Blättchen. Sie erwies sich nach Mischprobe und sonstigem Verhalten als identisch mit dem schon lange bekannten 1,4-Diphenyl-2-oxo-buten-(3)<sup>2)</sup>.

Zur exakteren Charakterisierung wurden 1,25 g des reinen Materials in  $25 \text{ cm}^3$  Benzol an Raney-Nickel bei  $18^\circ$  hydriert<sup>3)</sup>. Nach 10 Minuten war die für 1 Molekel berechnete Menge Wasserstoff bereits aufgenommen. Die Hydrierung kam praktisch zum Stillstand und wurde nach  $1\frac{1}{2}$  Stunden abgebrochen. Die Aufarbeitung ergab nach dem Verjagen der Lösungsmittel ein farbloses Öl, welches beim Anreiben mit wenig kaltem Methanol 0,92 g kristallisiertes Keton abschied. Durch Umlösen aus wenig Methanol erhält man das 1,4-Diphenyl-butanon-(2) in prächtig glänzenden Blättchen vom Smp.  $41\text{--}41,5^\circ$ , welche mit einem Präparat anderer Herkunft<sup>4)</sup> keine Schmelzpunktserniedrigung gaben.

Bromierung des ungesättigten Diketons (XI) mit Brom-succinimid.

2,4-Diphenyl-1,3-dioxo-2-bromo-cyclopenten-(4) (VII).

500 mg (= 2 mMol) 2,4-Diphenyl-1,3-dioxo-cyclopenten-(4) und 360 mg (= 2 mMol) reinstes N-Bromsuccinimid wurden in  $10 \text{ cm}^3$  Tetrachlorkohlenstoff 48 Stunden gekocht. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit  $4 \text{ cm}^3$

<sup>1)</sup> Vgl. P. Ruggli und J. Schmidlin, Helv. 27, 502 (1944).

<sup>2)</sup> Das Vergleichspräparat verdanken wir Hrn. P. Weis.

<sup>3)</sup> Die glatte Hydrierbarkeit von Benzyl-styryl-ke-ton zu 1,4-Diphenyl-butanon-(2) wurde im hiesigen Institut bereits früher von Hrn. P. Weis in anderem Zusammenhang festgestellt.

<sup>4)</sup> Das Vergleichspräparat verdanken wir Hrn. P. Weis.

Äther digeriert und die entstandene gelbe Lösung vom krystallisiert zurückbleibenden Succinimid sorgfältig abgegossen. In gleicher Weise wurde noch dreimal mit je 4 cm<sup>3</sup> Äther behandelt. Die vereinigten Auszüge hinterliessen nach dem Verdampfen des Äthers ein tiefgelbes Öl, welches in 25 cm<sup>3</sup> 65—70° warmem Ligroin aufgenommen und von wenig mitgegangenem Succinimid durch Filtration (vorgewärmter Trichter) getrennt wurde. Nach dem Einengen und Stehen krystallisierten 400 mg gelbe, prachtvoll schillernde Blättchen des Bromketons (VII) vom Smp. 85—88° aus. Die Aufarbeitung der Mutterlauge ergab noch 50 mg weniger reine Substanz vom Smp. 78—82°, womit die Ausbeute ca. 70% der Theorie betrug. Eine kleine Probe wurde noch zweimal aus Ligroin umgelöst und schmolz dann bei 89—90°. Das erhaltene Bromprodukt war identisch mit dem von *S. Eskola*<sup>1)</sup> auf anderem Wege erhaltenen Körper. Das nach ihren Angaben dargestellte Material gab mit dem unseren keine Schmelzpunktserniedrigung.

Ketoderivate des 2,4-Diphenyl-1,3-dioxo-cyclopentens-(4) (XI).

Phenylhydrazon (XVI). 620 mg (= 2,5 mMol) des ungesättigten Diketons (XI) werden in 10 cm<sup>3</sup> reinstem Methanol im Schlifkölblechen am Rückflusskühler kurz aufgeköcht und 560 mg (= 5,1 mMol) frisch destilliertes Phenylhydrazin in 5 cm<sup>3</sup> Methanol und 0,5 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst unter Anwendung von weiteren 5 cm<sup>3</sup> Methanol und 0,5 cm<sup>3</sup> destilliertem Wasser zugegeben. Die Farbe der Lösung schlägt in helles Rot um. Schon nach kurzem Erwärmen ist alle Substanz in Lösung gegangen. Man kocht im ganzen 1½ Stunden und lässt dann bis zum andern Tag stehen, wobei das Phenylhydrazon in orangegelben Nadeln anfällt.

Nach dem Trocknen an der Luft erhält man 750 mg Krystalle, entsprechend einer Ausbeute von 90% der Theorie. Die Verbindung lässt sich aus Benzol, noch vorteilhafter aber aus Methanol, umlösen. Sie schmilzt unter Dunkelfärbung und Zersetzung bei 163—164°.

3,419; 4,101 mg Subst. gaben 10,217; 12,287 mg CO<sub>2</sub> und 1,681; 2,048 mg H<sub>2</sub>O  
4,070 mg Subst. gaben 0,296 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19°, 734 mm)

C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> ON <sub>2</sub>	Ber. C 81,63	H 5,36	N 8,28%
	Gef. „ 81,55; 81,76	„ 5,50; 5,59	„ 8,21%

Semicarbazon (XV). 2,75 g reines 2,4-Diphenyl-1,3-dioxo-cyclopenten-(4) (XI) werden mit 1,49 g Semicarbazid-hydrochlorid und 1,20 g Kaliumacetat in 30 cm<sup>3</sup> reinstes Methanol eingebracht und die Mischung 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen setzt beim Reiben mit dem Glasstab die Krystallisation ein. Sie lässt sich durch vorsichtiges Zuspritzen von Wasser vervollständigen. Nach 24-stündigem Stehen saugt man ab, wäscht die hellgelbe fein-krystalline Substanz mehrfach mit heissem Wasser aus und erhält nach dem Trocknen im Vakuum bei 70° 3,20 g rohes Semicarbazon, entsprechend 94% der Theorie. Zur Reinigung löst man in 180 cm<sup>3</sup> heissem Methanol, filtriert und engt auf ein Volumen von ca. 25 cm<sup>3</sup> ein. Es krystallisieren beim Stehen 2,85 g blassgelbe Blättchen. Zuweilen krystallisiert das Semicarbazon in krystall-methanolhaltigen, zu Drusen verwachsenen hellgelben Prismen, die an der Luft langsam verwittern. Beim Erhitzen im Schmelzpunktsapparat wird das Krystall-Lösungsmittel bei 80° abgegeben, ohne dass hierbei Schmelzen eintritt.

Zur Analyse wurde noch dreimal aus Methanol umgelöst und 3 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet; die Substanz schmolz dann bei 186—188° unter Zersetzung und Gasentwicklung.

3,694; 3,355 mg Subst. gaben 9,541; 8,742 mg CO<sub>2</sub> und 1,571; 1,501 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	Ber. C 70,80	H 4,95%
	Gef. „ 70,48; 71,11	„ 4,76; 5,01%

<sup>1)</sup> *S. Eskola*, Diss. Helsinki 1937, S. 57.

## Hydrierung des Semicarbazons (XV) zu (XII).

5,0 g reines, von Krystall-Methanol befreites Semicarbazon (XV) wurde in 400 cm<sup>3</sup> heissem Äthanol gelöst, in die Hydrierflasche gegeben und durch Einstellen derselben in eine Kältemischung die in der Kälte sehr schwer lösliche Verbindung wieder in feiner Form abgeschieden. Damit wurde eine Übersättigung der Lösung bei Zimmertemperatur vermieden und die Gefahr des Unwirksamwerdens des Katalysators durch Abdeckung seiner Oberfläche mit auskrystallisierender Substanz ausgeschlossen. Nach Zugabe von gealtertem Raney-Nickel wurde bei 18° mit Wasserstoff von schwachem Überdruck geschüttelt, bis nach 250 Minuten die für 1 Mol berechnete Menge von 430 cm<sup>3</sup> Wasserstoff aufgenommen war. Das gebildete weisse Dihydroprodukt hatte sich teilweise als feiner Film abgeschieden, so dass zur Abtrennung vom Katalysator mehrmals mit frischem Äthanol (insgesamt wurden 400 cm<sup>3</sup> benötigt) aufgekocht werden musste. Aus dem vereinigten alkoholischen Filtrat schied sich nach vorsichtigem Einengen im Vakuum auf ein Volumen von ca. 30 cm<sup>3</sup> und 8-stündigem Stehen unter gelegentlichem Umrühren 3,5 g fast farbloses Dihydro-Semicarbazon (XII) vom Smp. 188—196° (sofortige Zersetzung) aus.

Zur Analyse wurde noch zweimal aus reinem Methanol umgelöst. Das vollkommen farblose, grob-krystalline Präparat schmolz nach Einstellen in den vorgeheizten Block bei 215—216° unter baldiger Gelbfärbung und Gasentwicklung.

4,047 mg Subst. gaben 10,417 mg CO<sub>2</sub> und 2,115 mg H<sub>2</sub>O

2,729 mg Subst. gaben 0,330 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 744 mm)

C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub> Ber. C 70,33 H 5,58 N 13,67%  
Gef. „ 70,24 „ 5,85 „ 13,70%

## Hydrolytische Spaltung des 2,4-Diphenyl-cyclopentan-1,3-dion-monosemicarbazons (XII) zum gesättigten Diketon (VIII).

307 mg reinstes Dihydro-Semicarbazon (XII) wurden in alkoholischer Schwefelsäure (2,4 cm<sup>3</sup> reine konz. Schwefelsäure in 20 cm<sup>3</sup> Äthanol) im Schliffkölbchen 5½ Stunden auf dem Wasserbad am Rückfluss gekocht. Die mit 30 cm<sup>3</sup> destilliertem Wasser versetzte erkaltete Lösung ergibt beim Wegdestillieren des Alkohols unter vermindertem Druck gelbliche, harzige Tropfen. Das Rohprodukt wurde in 250 cm<sup>3</sup> Äther aufgenommen, die vereinigten Äther-Auszüge durch wiederholtes Ausschütteln mit Wasser möglichst gründlich entsäuert und nach dem Trocknen mit Magnesiumsulfat der Äther abdestilliert. Die zurückbleibende weissgelbe Kruste gab nach dem Aufnehmen in 30 cm<sup>3</sup> Methanol und Versetzen mit überschüssiger methanolischer Kupferacetat-Lösung alsbald die für die Kupfer-Verbindung des 2,4-Diphenyl-1,3-dioxo-cyclopentans charakteristische rotbraune pulverige Fällung. (Das Ausgangsmaterial bildet unter den gleichen Bedingungen kein schwerlösliches Kupfersalz.) Die nach 5-stündigem Stehen abgesaugte, mit heissem Methanol ausgewaschene Kupfer-Verbindung wog 200 mg. Sie wurde in sehr verdünntem wässrigem Ammoniak gelöst und die filtrierte Lösung in überschüssige 4-n. Schwefelsäure, der ein wenig Äther zugefügt worden war, unter mechanischem Rühren eingetropf. Nach 3-stündigem Rühren liessen sich 160 mg farblose Kryställchen von reinem 2,4-Diphenyl-1,3-dioxo-cyclopentan absaugen, entsprechend einer Ausbeute von 64%. Einmal aus Methanol umgelöst, schmolz die Substanz bei 200—201°. Die Mischprobe mit auf anderem Wege vorbereitetem 2,4-Diphenyl-1,3-dioxo-cyclopentan<sup>1)</sup> gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

## Dehydrierung des 2,4-Diphenyl-1,3-dioxo-cyclopentans (VIII) mit Selendioxyd.

1,25 g 2,4-Diphenyl-1,3-dioxo-cyclopentan<sup>2)</sup> wurden in 15 cm<sup>3</sup> reinem Dioxan mit 0,56 g Selendioxyd 4½ Stunden im Einschlussrohr auf 150° erhitzt. Nach dem Erkalten

<sup>1)</sup> Suomen Kem. [B] 15, 19 (1942); C. 1943, II, 896.

<sup>2)</sup> Siehe die im folgenden gegebene Darstellung.



wurde der Rohrinhalt unter Zugabe von Methanol vom abgeschiedenen Selen abfiltriert und das nach dem Abdampfen der Lösungsmittel zurückbleibende dunkle Harz der Kurzwegdestillation unterworfen. Bei 160° Badtemperatur und einem Druck von 0,5 mm erhielt man nach 4 Stunden 600 mg selenhaltiges, harziges Destillat. Man behandelte mit 4 cm<sup>3</sup> siedendem Essigester, filtrierte vom ungelösten ab und liess das gelbe Filtrat im Schälchen verdunsten. Nach dem Aufnehmen des anfallenden Materials in kaltem Essigester, Filtrieren und Einengen der Lösung auf ca. 4 cm<sup>3</sup>, krystallisierten beim langsamen Versetzen mit Ligroin-Petroläther (1:2) feine gelbe Nadelchen, die nach erneutem Umlösen bei 140—141° schmolzen; es wurden insgesamt 105 mg isoliert. Die Mischprobe mit dem auf S. 391 beschriebenen 2,4-Diphenyl-1,3-dioxo-cyclopenten-(4) (XI) gab keine Schmelzpunktniedrigung. Das Ausgangsmaterial war also teilweise zum ungesättigten Diketon (XI) dehydriert worden.

Aus den Mutterlaugen krystallisierte beim Verdunsten noch ein zweiter tiefgelber Körper vom Smp. 118—119°, der vorläufig nicht weiter untersucht wurde.

Kondensation des 2,4-Diphenyl-1,3-dioxo-cyclopentans (VIII)  
mit p-Nitroso-dimethylanilin zu (VI).

2,50 g Diketon (VIII) werden mit 1,57 g p-Nitroso-dimethylanilin in 35 cm<sup>3</sup> absolutem Äthanol nach Zugabe von 5 Tropfen reinstem Pyridin 3 Stunden auf dem Wasserbad am Rückfluss erhitzt. Beim Stehen über Nacht bei 0° scheiden sich 2,15 g gelb-grünstichiges Rohprodukt aus, das nach dem Absaugen und Auswaschen mit 3 cm<sup>3</sup> absolutem Äthanol von der dunkelfarbigem Mutterlauge getrennt wird. Aus der Mutterlauge gewinnt man durch Zugeben von 0,30 g p-Nitroso-dimethylanilin nebst 3 Tropfen Pyridin und Digerieren des nach 3-stündigem weiteren Erhitzen und nachherigem starken Einengen verbleibenden harzigen Rückstandes mit Äther noch 0,33 g olivgrünes Rohprodukt, womit sich die Ausbeute auf 65% erhöht. Zur Reinigung löst man in 5 cm<sup>3</sup> reinstem Phenol, ohne indessen eine Temperatur von 140° zu überschreiten, lässt auf ca. 50° abkühlen und versetzt unter Rühren langsam mit 16 cm<sup>3</sup> absolutem Äther. Nach 2-stündigem Stehen saugt man ab, wäscht mit 3-mal 3 cm<sup>3</sup> Äther anhaftendes Phenol weg und erhält 2,4 g Kondensationsprodukt (VI) als graustichiges Krystallpulver.

Zur Analyse wird noch dreimal in analoger Weise umgelöst. Der Schmelzpunkt liegt dann bei 368 ± 5°, sofern man in den vorgeheizten Block einbringt. Bei langsamem Erhitzen tritt schon bei 270° allmählich Dunkelfärbung und Zersetzung ein.

3,893 mg Subst. gaben 11,270 mg CO<sub>2</sub> und 2,099 mg H<sub>2</sub>O

6,207 mg Subst. gaben 0,425 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (26°, 735 mm)

C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	Ber. C	78,51	H	5,80	N	7,32%
	Gef. „	79,00	„	6,03	„	7,56%

Kondensation des 1,3-Diphenyl-2,4,5-trioxo-cyclopentans<sup>1)</sup>  
mit p-Amino-dimethylanilin.

264 mg Triketon (Ia) werden mit 140 mg reinstem p-Amino-dimethylanilin und 3 Tropfen absolutem Pyridin in 2 cm<sup>3</sup> absolutem Äthanol 2 Stunden am Rückfluss erwärmt. Nach einigem Stehen in der Kälte saugt man die abgeschiedenen dunkelroten Krystalle ab und krystallisiert aus wenig siedendem Äthanol um. Das Kondensationsprodukt bildet dunkelrote Nadeln oder Prismen und schmilzt bei 122—124° nach vorherigem leichten Sintern zwischen 120 und 122°.

Zur Analyse wurde noch viermal aus Äthanol umgelöst und schliesslich 1 Stunde im Vakuum bei 60° getrocknet.

C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	Ber. C	78,51	H	5,80	N	7,32%
	Gef. „	77,55; 77,52; 77,04	„	6,30; 6,24; 6,41	„	6,89%

Die gefundenen Analysenwerte stimmen mit den für das erwartete Mono-p-dimethylamino-anil des Triketons (Ia) berechneten Zahlen nicht überein. Die Verhältnisse wurden nicht näher untersucht.

<sup>1)</sup> L. Claisen und Th. Ewan, A. 284, 250 (1895).



Darstellung von 2,4-Diphenyl-1,3-dioxo-cyclopentan (VIII) durch Reduktion des 1,3-Diphenyl-2,4,5-triketocyclopentan-mono-semicarbazons (V) nach *Wolff-Kishner*.

Semicarbazon des 1,3-Diphenyl-2,4,5-triketocyclopentans. In einem mit Rührer, Rückflusskühler, Tropftrichter und Thermometer versehenen Dreihalskolben löst man 105,6 g reines Triketon (I)<sup>1</sup> in 400 cm<sup>3</sup> Äthanol durch Erwärmen auf und gibt im Verlauf von 3 Stunden eine vom ausgefallenen Kaliumchlorid abfiltrierte Lösung von Semicarbazid-acetat, bereitet durch Umsetzung von 52,8 g Semicarbazid-hydrochlorid mit 52,0 g wasserfreiem Kaliumacetat in 350 cm<sup>3</sup> Äthanol, bei 70° zu. Nach weiterem 12-stündigem Rühren bei 70° wird mit Eis-Kochsalz-Mischung intensiv gekühlt, wobei sich das Semicarbazon bei fortgesetztem Rühren in etwa 4 Stunden in Krystall-Alkohol enthaltenden Körnern abscheidet. Zur Befreiung vom Krystall-Lösungsmittel behandelt man das isolierte Produkt mit 400 cm<sup>3</sup> siedendem Wasser, saugt ab und wäscht die amorph gewordene Substanz noch zweimal mit je 200 cm<sup>3</sup> heissem Wasser aus. Nach dem Trocknen im Vakuum auf dem Wasserbad erhält man 94 g des Semicarbazons als blassgelbes Pulver, das für die anschliessende Spaltung genügend rein ist. Aus der Mutterlauge lassen sich durch Einengen und nochmaliges Umlösen weitere 13 g reine Substanz gewinnen.

Zur Analyse wurde eine kleine Menge viermal aus siedendem Alkohol umkrystallisiert und zur Entfernung des gebundenen Lösungsmittels 4 Stunden im Vakuum auf 130—140° erhitzt. Das Präparat schmolz unter Zersetzung unscharf zwischen 205—210°.

4,609 mg Subst. gaben 11,391 mg CO<sub>2</sub> und 1,964 mg H<sub>2</sub>O

3,217 mg Subst. gaben 0,378 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21,5°, 737 mm)

C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub> Ber. C 67,28 H 4,71 N 13,08%

Gef. „ 67,44 „ 4,77 „ 13,21%

Spaltung des Semicarbazons (V) zum Diketon (VIII). In einem Dreihalskolben, der einen mit Natronkalkrohr abgeschlossenen Rückflusskühler trägt, löst man 25,3 g Natrium in 350 cm<sup>3</sup> absolutem Isoamylalkohol. Durch vorsichtiges Eintragen der Natriumschnitzel unter Kühlung lässt sich die Temperatur der Lösung unter dem Schmelzpunkt des Natriums halten. Zur vollständigen Lösung der letzten Reste muss zum Schluss im Ölbad zum Sieden erwärmt werden. Man lässt alsdann auf 100° abkühlen, fügt 107 g Semicarbazon (V) auf einmal hinzu und erwärmt im Bad langsam wieder auf 150°. Die unter anfänglich stärkerem Aufschäumen erfolgende Stickstoffentwicklung klingt nach einer halben Stunde merklich ab; man erwärmt aber noch 12 Stunden zum schwachen Sieden.

Nach dem Abkühlen schüttelt man das Enol-Natriumsalz des gebildeten Diketons mit 500 cm<sup>3</sup> Wasser aus. Den wässrigen Auszug extrahiert man mit 300 cm<sup>3</sup> Äther, um den grössten Teil des gelösten Amylalkohols zu entfernen. Der Äther-Auszug wird zur Amylalkohol-Schicht gegeben und diese noch viermal mit je 500 cm<sup>3</sup> 0,5-n. Natronlauge ausgeschüttelt. Durch Extraktion mit insgesamt 750 cm<sup>3</sup> Äther befreit man in einem zweiten Scheidetrichter auch diese alkalischen Auszüge von der Hauptmenge des gelösten Amylalkohols.

Zur Abscheidung des Diketons lässt man die vereinigten wässrigen Auszüge langsam in 2 Liter 4-n. Schwefelsäure einfließen, in der gleichzeitig kräftig gerührt wird. Die blassgelbe pulverige Fällung wird nach 1-tägigem Stehen abgesaugt, mit 3 Liter heissem Wasser neutral gewaschen und im Vakuum auf dem Wasserbad getrocknet. Man erhält 94 g gelbes Rohprodukt. Zur vorläufigen Reinigung kocht man ½ Stunde mit 150 cm<sup>3</sup> Aceton auf und saugt nach 14-stündigem Stehen ab. Die noch immer gelbstichige krystallisierte Substanz wiegt nach dem Trocknen 60—70 g; die dunkelfarbige Mutterlauge wird verworfen.

Durch dreimaliges Umkrystallisieren aus 1,5 Liter siedendem Aceton unter jeweiligem Einengen auf ein Volumen von 200 cm<sup>3</sup> und Aufarbeitung der Mutterlauge erhält

<sup>1</sup>) *L. Claisen und Th. Ewan, A. 284, 250 (1895).*

man schliesslich 52 g vollkommen reines Diketon in Form von schneeweissen verfilzten Nadelchen vom Smp. 200—202°. Die Ausbeute entspricht 62% bezogen auf die Menge des verarbeiteten Semicarbazons oder 52% bezogen auf das ursprünglich eingesetzte Triketon.

Die erhaltene Substanz ist nach Schmelzpunkt und Eigenschaften identisch mit 2,4-Diphenyl-1,3-dioxo-cyclopentan (VIII)<sup>1)</sup>.

Ein Teil der Mikroanalysen wurde im hiesigen Institut von den HH. *E. Iselin*, *B. Prijs*, *Ch. Zickendraht* und *M. Mathez* ausgeführt.

Universität Basel, Anstalt für organische Chemie.

## 57. Zur Kenntnis der Cyclopentan-1,3-diketone

(9. Mitteilung über Ketone, Ketonsäuren und Enol-lactone<sup>2)</sup>)

von Paul Ruggli † und Julius Schmidlin.

(9. II. 46.)

In der vorangehenden Mitteilung<sup>3)</sup> befassten wir uns eingehend mit der Konstitutionsermittlung des 2,4-Diphenyl-1,3-dioxo-cyclopentans (I). Diese Verbindung war schon früher von *S. Eskola*<sup>4)</sup> beschrieben und im Sinne der Diketonformel (I) aufgefasst worden<sup>5)</sup>; diese Deutung liess sich aber in Anbetracht des ungewöhnlichen chemischen Verhaltens dieses Körpers<sup>6)</sup> und unter Berücksichtigung neuerer Arbeiten auf diesem Gebiet<sup>7)</sup> noch anfechten. Neben der Diketonformel (I) mussten wir insbesondere die isomeren Lactonformeln (Ia) und (Ib) in die Diskussion einbeziehen; auch eine Art Tautomerie zwischen Diketon- und Enol-lacton-Form schien nicht ausgeschlossen. Obwohl wir die Verbindung durch vorsichtigen Abbau des in seiner Struktur gesicherten 2,4-Diphenyl-1,3,5-trioxo-cyclopentans<sup>8)</sup> auf verschiedenen Wegen erhalten konnten<sup>9)</sup>, war damit die Diketonformel (I) noch nicht endgültig bewiesen. Die Unsicherheit der Beweisführung rührte davon her, dass cyclische Polyketone oft die Tendenz zeigen, sich in isomere Lactone umzulagern. Obwohl die den besonderen Verhältnissen angemessene Nachprüfung des Beweisganges uns schliesslich zur Ablehnung der erwähnten Lactonformeln (Ia) und (Ib) zugunsten der Diketonformel (I)

<sup>1)</sup> Darstellung des Vergleichspräparates nach *S. Eskola*, Diss. Helsinki 1937, S. 52.

<sup>2)</sup> 8. Mitteilung: *P. Ruggli* † und *J. Schmidlin*, Helv. **29**, 383 (1946).

<sup>3)</sup> Helv. **29**, 383 (1946).

<sup>4)</sup> *S. Eskola*, Diss. Helsinki 1937, S. 24 und 52; *S. Eskola*, Suomen Kem. [B] **15**, 17 (1942); C. **1943**, II, 896.

<sup>5)</sup> Vgl. auch *A. Maeder*, Helv. **29**, 121 (1946).

<sup>6)</sup> Vgl. *S. Eskola*, Diss.; ferner *P. Ruggli* und *J. Schmidlin*, l. c.

<sup>7)</sup> Vgl. *P. Ruggli* und *A. Maeder*, Helv. **26**, 1476 (1943), und *P. Ruggli* † und *Ch. Zickendraht*, Helv. **28**, 1377 (1945).

<sup>8)</sup> *L. Claisen* und *Th. Brown*, A. **284**, 250 (1895).

<sup>9)</sup> *P. Ruggli* und *J. Schmidlin*, Helv. **27**, 499 (1944), und Helv. **29**, 383 (1946).

zwang, schien es wünschenswert, den endgültigen Entscheid durch den weiteren reduktiven Abbau des Diketons (I) zu erbringen.

Ein eindeutiges Resultat liess sich in dieser Hinsicht von der katalytischen Hydrierung erwarten: Enol-lactone gehen dabei erfahrungsgemäss<sup>1)</sup> unter hydrierender Sprengung des Lactonrings in gesättigte Carbonsäuren über<sup>2)</sup>, während aus einem Diketon der Formel (I) Ring-alkohole (also Neutralkörper) entstehen müssen.

Das Diketon (I) liess sich aber unter Normalbedingungen weder an *Raney*-Nickel in Äthanol noch an Platin in Dioxan oder Eisessig hydrieren. Wir gingen deshalb zur Druckhydrierung bei erhöhter Temperatur über. Da bei Verwendung eines Platinoxyd-Katalysators unter schärferen Bedingungen aromatische Kerne leicht angegriffen werden, benutzten wir das harmlosere *Raney*-Nickel. Unter 50 Atm. Wasserstoff-Druck verlief die Hydrierung schon bei 50° mit präparativ ausreichender Geschwindigkeit, wobei nahezu 8 Atome Wasserstoff aufgenommen wurden. Das Hydrierungsprodukt bestand fast ausschliesslich aus Neutralstoffen. Die Chromatographie an Aluminiumoxyd gab bei der Elution mit Petroläther ein fast farbloses Öl, aus welchem beim Stehen reichlich eine Substanz vom Rein-Smp. 55—56° auskristallisierte. Nach den gefundenen Analysenzahlen enthielt sie nur noch 1 Sauerstoffatom pro Molekel. Sie reagierte leicht mit 1 Mol *p*-Nitro-benzoylchlorid in Pyridin zu dem Ester (III) und mit 1 Mol Phenylisocyanat zum Phenylurethan (IV). Sie enthält also ein alkoholisches Hydroxyl.

Es ist ohne weiteres klar, dass auf Grund der Lactonformeln (Ia) und (Ib) die Bildung eines Alkohols durch Hydrierung ausgeschlossen ist; die Entstehung eines Mono-oxy-cyclopentans kann aber ausgehend von der Diketonformel (I) einwandfrei erklärt werden. Das leicht enolisierbare gesättigte Diketon (I) gibt offenbar in erster Stufe, gleichgültig an welcher Carbonylgruppe die Hydrierung einsetzt, ein  $\beta$ -Oxy-ke-ton, das als solches leicht Wasser abspaltet. Diese Anhydrierung wird möglicherweise auch durch den benachbarten Phenylrest begünstigt, da sich die entstehende Doppelbindung in Konjugation zu den Kerndoppelbindungen ausbilden kann. Das intermediär auftretende ungesättigte Keton wird sofort zu einem gesättigten Monoketon und dieses schliesslich zum entsprechenden Cyclopentanol weiterhydriert, womit die Hydrierung in Übereinstimmung mit dem Experiment zum Stehen kommt. Welche von den beiden im Diketon (I) ursprünglich vorhandenen Ketogruppen in der eben beschriebenen Weise wegreduziert wird<sup>3)</sup>,

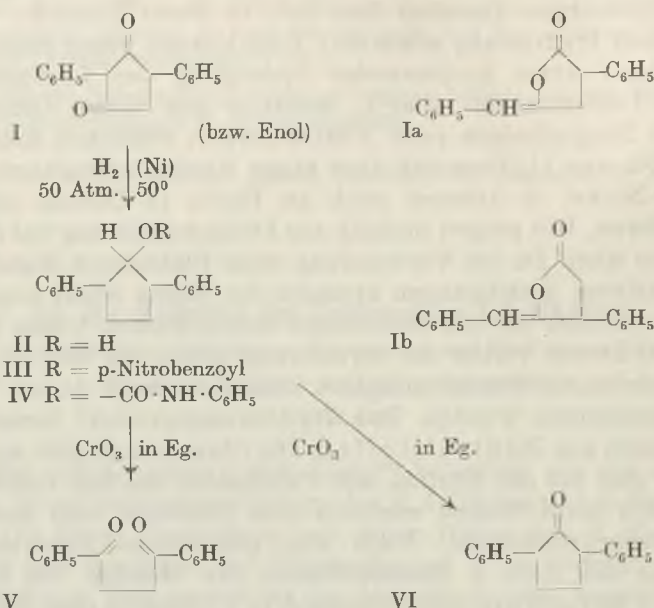
<sup>1)</sup> C. Mannich und A. Butz, B. 62, 461 (1929); Walter A. Jacobs und Albert B. Scott, J. Biol. Chem. 87, 601 (1930).

<sup>2)</sup> Diese Aufspaltung verläuft in den meisten Fällen nicht glatt, indem zum Teil einfach das gesättigte Lacton gebildet wird. Vgl. Jacobs und Scott, l. c.

<sup>3)</sup> Vgl. in diesem Zusammenhang: Hans A. Weidlich und Margot Meyer-Delius, B. 74, 1195 (1941); ferner Hans A. Weidlich, Z. angew. Ch. 58, 30 (1945).



liess sich mit Sicherheit nicht voraussagen. Die Stellung der Hydroxylgruppe war also zunächst noch ungewiss.



Aufschlussreich in dieser Hinsicht war das Verhalten dieses Alkohols bei der Oxydation. Wir oxydierten die chromatographisch gereinigte Verbindung mit der zur Überführung ins Keton berechneten Menge Chromtrioxyd in stabilisiertem Eisessig bei Zimmertemperatur. Zur Isolierung des entstandenen Ketons behandelten wir die erhaltenen Neutralprodukte erschöpfend mit *Girard*-Reagens T, wobei sich bemerkenswerterweise der grösste Teil derselben nicht umsetzte. Aus der *Girard*-Fraktion gewannen wir nach der üblichen Aufarbeitung eine in prachtvollen Nadeln krystallisierende farblose Substanz vom Smp.  $142^\circ$ , die aber auf Grund der Analysenergebnisse nicht das erwartete Diphenyl-cyclopentan-on darstellen konnte. Die eingehende Untersuchung ergab die Identität des über die *Girard*-Verbindung abgetrennten Ketons mit dem schon lange bekannten 1,4-Diphenyl-1,4-dioxo-butan<sup>1)</sup>. Bei der Oxydation war also aus einem 1,3-Diphenyl-cyclopentan-ol ein offenkettiges symmetrisches 1,4-Diketon entstanden!

Damit aber ist die Stellung des Alkohol-Hydroxyls augenblicklich eindeutig im Sinne der Formel (II) entschieden; der Ringalkohol vom Smp.  $55-56^\circ$  ist demgemäss ein 1,3-Diphenyl-cyclopentan-ol-(2), wobei allerdings die sterische Lage der Substituenten vorderhand noch nicht abgeklärt ist.

<sup>1)</sup> C. Paal und Heinrich Schulze, B. 33, 3798 (1900).



Neben Dibenzoyl-äthan (V) war aber bei der Oxydation auch das erwartete 1,3-Diphenyl-cyclopentan-on-(2) (VI) entstanden. Es fand sich in dem bei der *Girard*-Trennung nicht umgesetzten Neutralteil als Körper vom Smp. 89—91°. Die Tatsache, dass dieses Keton nicht mit *Girard*-Reagens T abgetrennt werden konnte, ist eine Bestätigung für die 2-Stellung der Carbonylgruppe, für die sich im Gegensatz zur 4-Stellung infolge beiderseitiger Flankierung durch je eine phenylsubstituierte Methylengruppe eine wesentliche Behinderung der Ketofunktion erwarten liess<sup>1</sup>).

Wie aus dem ausführlich besprochenen Oxydationsversuch hervorgeht, ist bemerkenswerterweise das intermediär entstehende 1,3-Diphenyl-cyclopentan-on-(2) bei Zimmertemperatur gegen Chromtrioxyd in Eisessig nicht beständig. Die tiefergreifende Weiteroxydation führt unter eigenartiger Ringsprengung und Verlust des Kohlenstoffatoms 2 zu 1,4-Diphenyl-1,4-dioxybutan (V) nebst Carbonsäuren. Dies folgt eindeutig aus der Tatsache, dass aus 1,3-Diphenyl-cyclopentan-ol-(2) (II) bei Gegenwart überschüssigen Chromtrioxyds kein 1,3-Diphenyl-cyclopentan-on-(2) isoliert werden konnte, dagegen mit 25% Reinausbeute 1,4-Diphenyl-1,4-dioxybutan (V) (neben nicht näher untersuchten sauren Oxydationsprodukten).

Nachdem sich Chromtrioxyd zur Gewinnung des Monoketons (VI) aus 1,3-Diphenyl-cyclopentan-ol-(2) (II) als ungünstig erwiesen hatte, versuchten wir die Oxydation dieses Alkohols mit Aceton bei Gegenwart von Aluminium-phenolat<sup>2</sup>) in Benzol nach *Oppenauer*. Selbst nach 40-stündigem Kochen konnte jedoch nur das Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden. Die Gründe für die Reaktionsträgheit dieser Oxygruppe in 2-Stellung sind anscheinend die nämlichen, wie sie für die 2-Ketogruppe im 1,3-Diphenyl-cyclopentan-on-(2) (VI) bereits erörtert worden sind.

Nachdem die Struktur des gesättigten Diketons (I) eindeutig gesichert war, versuchten wir auch auf anderem Wege den Anschluss an bekannte Verbindungen der Cyclopentanreihe herzustellen. Aussichtsreich in dieser Richtung schien die Umsetzung des Diketons (I) mit Phenyl-Magnesiumbromid. Wie zu erwarten war, trat dabei nur ein neuer Phenylrest ein, da die enolisierbare Ketogruppe zufolge *Zerewitinoff'scher* Reaktion des aciden Wasserstoffatoms blockiert wird; bei der Aufarbeitung tritt von selbst Wasserabspaltung ein und es bildet sich ein Triphenyl-cyclopenten-on als gut kristallisierender blassgelber Körper vom Smp. 148—149°. Dieses ungesättigte Keton erwies sich entgegen unseren Erwartungen und trotz grösster Ähnlichkeit als isomer mit dem von *C. F. Koelsch* und *T. A. Geissmann*<sup>3</sup>) beschriebenen 1,2,3-Triphenyl-cyclopenten-(1)-on-(4) vom Smp. 142—143° (Mischprobe).

Mit N-Brom-succinimid reagiert das von uns erhaltene Triphenyl-cyclopenten-on leicht unter Bildung eines Mono-bromsubstitutionsproduktes vom Smp. 146—149° (Zersetzung).

Über die Konstitution des erhaltenen Triphenyl-cyclopenten-ons als auch des Bromsubstitutionsproduktes kann auf Grund dieser wenigen Resultate noch nichts Genaueres ausgesagt werden.

<sup>1</sup>) *A. Raul Poggi*, G. 72, 282 (1942).

<sup>2</sup>) Darst. des Aluminium-phenolats nach *H. G. Fuchs* und *T. Reichstein*, Helv. 26, 523 (1943).

<sup>3</sup>) *J. Org. Chem.* 3, 480 (1938).

### Experimenteller Teil.

Druckhydrierung von 2,4-Diphenyl-1,3-dioxy-cyclopentan (I);  
1,3-Diphenyl-cyclopentanol-(2) (II).

25 g reines 2,4-Diphenyl-1,3-dioxy-cyclopentan<sup>1)</sup> wurden in 200 cm<sup>3</sup> käuflichem Methanol gelöst und nach Zugabe von 5 g *Raney*-Nickel in einem heizbaren Hydrier-autoklaven bei 50° mit Wasserstoff von 50 Atm. Überdruck geschüttelt. Die Hydrierung wurde manometrisch verfolgt und nach 10½ Stunden und einer Wasserstoffaufnahme von 9,7 l Wasserstoff (normal), entsprechend ca. 4 Molen, eine starke Verlangsamung der Reaktion festgestellt. Nach dem Erkalten wurde vom Katalysator quantitativ abfiltriert und der Methylalkohol vollständig — zuletzt im Vakuum — abdestilliert. Der Rückstand wurde noch warm in 1 l Äther aufgenommen, von etwas ungelöstem rotbraunem Harz abgegossen und die gelbstichige Ätherlösung nacheinander mit 100 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure, dreimal mit je 250 cm<sup>3</sup> 0,5-n. Natriumcarbonatlösung und zweimal mit je 150 cm<sup>3</sup> Wasser neutral gewaschen. Aus den wässrigen Auszügen wurden allfällig mitgegangene Neutralsubstanzen durch Extraktion mit frischem Äther zurückgewonnen. Die vereinigten Ätherauszüge wurden schliesslich mit 40 g Magnesiumsulfat getrocknet; sie hinterliessen nach dem Abdestillieren des Äthers 21,0 g Neutralstoffe als blassgelbes Öl, das auch nach mehrtägigem Stehen im Kühlschrank nicht kristallisierte.

Wir chromatographierten deshalb eine kleine Probe an Aluminiumoxyd nach der Durchlaufmethode:

Fraktions-Nr.	Eluiermittel	Rückstand
1	Petroläther	viel Öl
2	„	„ „
3—6	„	wenig Öl
7—8	„	Spur
9	P.Ä.-Benzol (1:1)	wenig Öl
10	„	„ „
11	Benzol	Spur Öl
12	Äther	Spur farblose Krystalle
13	„	—
14	Chloroform	—
15	Methanol	wenig bräunliches Öl; Spur farblose Krystalle beim Anreiben mit 1 Tropfen Methanol.

Da ungefähr 75% der Hydrierungsprodukte schon durch Petroläther von der Säule abgelöst wurden, konnte zur Isolierung des Körpers vom Smp. 53—55° die Chromatographie der Hauptmenge wesentlich abgekürzt werden.

Das in 250 cm<sup>3</sup> absolutem Petroläther in der Wärme gelöste neutrale Öl wurde auf eine unter Petroläther bereitete Säule von 180 g Aluminiumoxyd gegeben und mit 12 Liter Petroläther erschöpfend eluiert. Nach dem Abdestillieren des Elutionsmittels und Vereinigen der Fraktionen erhielten wir 18,6 g eines blassgelben Öls, das nach dem Versetzen mit 10 cm<sup>3</sup> Petroläther und Animpfen beim Stehen in der Kälte grossenteils kristallisierte. Nach dem Absaugen und raschen Auswaschen mit insgesamt 20 cm<sup>3</sup> stark gekühltem Petroläther erhielten wir 11,25 g weisse Krystalle von schon ziemlich

<sup>1)</sup> Über die Darstellung vgl. unsere vorhergehende Arbeit, *P. Ruggli* † und *J. Schmidlin*, *Helv.* **29**, 383 (1946).

reinem 1,3-Diphenyl-cyclopentanol-(2) (II), entsprechend einer Ausbeute von nahezu 50% der Theorie. Nach einmaligem Umlösen aus Ligroin-Petroläther schmolz der Alkohol bei 53—54° und war für die weitere Untersuchung genügend rein.

Zur Analyse wurde eine kleine Menge noch dreimal aus Petroläther umgelöst und schliesslich 48 Stunden im Vakuumexsikkator getrocknet. Das Präparat schmolz bei 55—56° scharf.

4,729 mg Subst. gaben 14,850 mg CO<sub>2</sub> und 3,289 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> O	Ber. C 85,67	H 7,61%
	Gef. „ 85,69	„ 7,78%

p-Nitrobenzoyl-Derivat (III). 500 mg des durch Chromatographie erhaltenen Öls wurden mit 2,5 g p-Nitro-benzoylchlorid und 1 cm<sup>3</sup> reinstem Pyridin in 30 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol 1 Stunde auf dem Wasserbad gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit 40 cm<sup>3</sup> Äther aufgenommen und nacheinander dreimal mit je 20 cm<sup>3</sup> 0,5-n. Salzsäure, dreimal mit je 40 cm<sup>3</sup> 0,5-n. Natronlauge und zuletzt mehrfach mit Wasser ausgeschüttelt. Die mit 3 g Magnesiumsulfat getrocknete Benzol-Äther-Schicht hinterliess nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel ein mit fester Substanz durchsetztes, fast farbloses Öl, das beim Anreiben mit 5 cm<sup>3</sup> warmem Ligroin 600 mg rohen Ester (III) abschied. Beim Umlösen aus Benzol-Ligroin krystallisierten 400 mg feine farblose Nadeln, die infolge Verunreinigung mit dem als Nebenprodukt entstandenen schwerlöslichen p-Nitro-benzoesäure-anhydrid zwischen 95—150° schmolzen.

Zur Reinigung wurde die Substanz in 100 cm<sup>3</sup> absolutem Petroläther warm gelöst und an 12 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die Elution mit Portionen von je 40 cm<sup>3</sup> Petroläther ergab in den ersten beiden Fraktionen viel nicht krystallisierendes Öl; die sechs folgenden Fraktionen hinterliessen beim Wegdestillieren des Lösungsmittels farblose zu Drusen gruppierte Nadelchen. Nach dem Umlösen aus Petroläther wurden 160 mg feine farblose Nadeln vom Smp. 115—118° erhalten.

Zur endgültigen Reinigung des Esters wurde nochmals an 4,8 g Aluminiumoxyd in der beschriebenen Weise chromatographiert und die mit Petroläther abgelöste Substanz noch zweimal aus Petroläther umgelöst. Das so erhaltene Präparat war analysenrein und schmolz scharf bei 119,5—120°.

4,525 mg Subst. gaben 12,327 mg CO<sub>2</sub> und 2,301 mg H<sub>2</sub>O

6,846 mg Subst. gaben 0,225 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (26°, 743 mm)

C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> O <sub>4</sub> N	Ber. C 74,40	H 5,46	N 3,62%
	Gef. „ 74,34	„ 5,69	„ 3,67%

Phenyl-urethan (IV). 600 mg 1,3-Diphenyl-cyclopentanol-(2) wurden mit 600 mg Phenylisocyanat 2 Stunden auf dem Wasserbad unter Feuchtigkeitsausschluss erwärmt. Nach 24-stündigem Stehen wurde mit 5 cm<sup>3</sup> warmem Benzin (Siedegrenzen 70—80°) angerieben und der entstandene voluminöse Krystallbrei nach einigem Stehen abgesaugt. Die 750 mg Rohprodukt gaben nach dem Umlösen aus warmem Benzin noch 550 mg farblose Nadeln vom Smp. 118—129°.

Zur weiteren Reinigung wurde noch zweimal aus wenig heissem Benzol (1 cm<sup>3</sup>) unter Versetzen mit heissem Benzin (4 cm<sup>3</sup>) und schliesslich zweimal aus siedendem Äther unter Zugabe von wenig Petroläther umkrystallisiert. Das Phenyl-urethan schmolz dann bei 137—138° (leichtes Sintern ab 136°). Zur Analyse wurde 12 Stunden im Vakuum über Paraffin und Calciumchlorid getrocknet.

3,935 mg Subst. gaben 11,577 mg CO<sub>2</sub> und 2,325 mg H<sub>2</sub>O

6,635 mg Subst. gaben 0,233 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (18°, 744 mm)

C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> N	Ber. C 80,64	H 6,49	N 3,92%
	Gef. „ 80,30	„ 6,61	„ 4,03%

Oxydation von 1,3-Diphenyl-cyclopentanol-(2) (II) mit Chromtrioxyd. 1,4-Diphenyl-1,4-dioxo-butan (V); 1,3-Diphenyl-cyclopentanol-(2) (VI).

a) Mit der berechneten Menge Oxydationsmittel. 8,0 g des Alkohols (II) vom Smp. 53—54° wurden in 100 cm<sup>3</sup> stabilisiertem Eisessig kalt gelöst und 150 cm<sup>3</sup>



1,81-proz. Chromtrioxyd-Eisessiglösung (d. h. 20% mehr als die berechnete Menge) zugegeben. Nach 48-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur liess sich kein Chromtrioxyd mehr nachweisen. Zur Aufarbeitung wurde der Eisessig im Schliffgerät im Vakuum bei einer Badtemperatur von 30—35° vollständig abdestilliert, der dunkelgrüne Rückstand mit insgesamt 200 cm<sup>3</sup> Äther und 200 cm<sup>3</sup> Wasser in einen grösseren Scheidetrichter übergeführt und die organische Substanz quantitativ in Äther (1 Liter) aufgenommen. Die blassgelbe Ätherlösung wurde hierauf nacheinander mit 100 cm<sup>3</sup> 2-n. Schwefelsäure, dreimal mit je 100 cm<sup>3</sup> 0,5-n. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dreimal mit je 50 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen, diese wässrigen Auszüge zur Gewinnung mitgegangener organischer Substanz der Reihe nach mit 200 cm<sup>3</sup> Äther geschüttelt und die vereinigten Ätherlösungen mit 30 g Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers erhielt man nahezu 7 g eines zähen hellgelben Öls, aus welchem beim längeren Stehen in der Kälte nur wenig farblose Nadeln auskrystallisierten.

Das Öl wurde deshalb zur Isolierung der Ketone mit 13,2 g *Girard*-Reagens T und 6,8 cm<sup>3</sup> Eisessig in 120 cm<sup>3</sup> absolutem Methanol 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Nach dem Versetzen mit 120 g gestossenem Eis wurde im Kältebad auf —5° abgekühlt, mit einer eiskalten Lösung von 6,0 g Natriumcarbonat in 120 cm<sup>3</sup> Wasser neutralisiert und die nicht umgesetzte Substanz mit insgesamt 750 cm<sup>3</sup> vorgekühltem Äther bei —5° möglichst rasch ausgeschüttelt.

Die durch Ansäuern der wässrigen Phase mit 240 cm<sup>3</sup> 4-n. Schwefelsäure nach 48-stündigem Stehen in Freiheit gesetzten Ketone wurden mit 750 cm<sup>3</sup> Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung nacheinander mit 200 cm<sup>3</sup> 2-n. Schwefelsäure, 200 cm<sup>3</sup> Natriumcarbonatlösung und 150 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen, mit 30 g pulverisiertem geschmolzenem Calciumchlorid getrocknet und nach dem Filtrieren der Äther aus einem herzförmigen Kölbchen mit Wurstanatz kontinuierlich abdestilliert. Der Rückstand wurde der Destillation im Hochvakuum unterworfen; bei 0,01 mm und einer Badtemperatur von 150—155° destillierten 2,65 g eines fast farblosen zähen Öls in die Vorlage, aus dem sich nach dem Aufnehmen in 40 cm<sup>3</sup> Ligroin ca. 0,8 g einer farblosen Substanz gewinnen liess, die nach weiterem zweimaligem Umlösen aus viel heissem Ligroin in farblosen langen Nadeln vom Smp. 142—143° krystallisierte. Sie erwies sich durch Mischprobe als identisch mit 1,4-Diphenyl-1,4-dioxo-butan (V), das wir zum Vergleich aus trans-Dibenzoyl-äthylen durch Hydrierung an *Raney*-Nickel darstellten.

4,145 mg Subst. gaben 12,265 mg CO<sub>2</sub> und 2,194 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 80,65	H 5,92%
	Gef. „ 80,74	„ 5,92%

Die bei der *Girard*-Trennung erhaltene Ätherlösung der nichtketonigen Anteile wurde in der üblichen Weise neutral gewaschen und nach dem Trocknen mit Calciumchlorid der Äther abdestilliert. Das zurückbleibende viskose Öl wog 3,95 g und ergab nach dem Anrühren mit 6 cm<sup>3</sup> Ligroin und längerem Stehen 2,1 g weisse Krystalle vom Smp. 58—62°, die vom Ausgangsmaterial verschieden waren (Mischprobe). Nach mehrfachen Umlösen aus Benzin (Siedegrenzen 70—80°) krystallisierten zunächst farblose glänzende Blättchen vom Smp. 89—91°, die wir auf Grund wiederholter Analysen und nach ihrem sonstigen Verhalten als das zunächst erwartete 1,3-Diphenyl-cyclopentan-on-(2) (VI) ansehen. Aus der erkalteten Mutterlauge krystallisierte in zugespitzten derben Prismen noch ein zweiter Körper, der auch nach wiederholtem Umlösen unscharf zwischen 84—87° schmolz. Mit dem Keton vom Smp. 89—91° gibt diese Substanz keine Schmelzpunktserniedrigung. Ihre Analysenwerte stimmen ebenfalls auf ein Diphenyl-cyclopentan-on, so dass die beiden Körper möglicherweise leicht ineinander übergehende Cis-trans-Isomere<sup>1)</sup> darstellen; vielleicht liegt auch nur eine gewöhnliche Dimorphie vor.

<sup>1)</sup> Vgl. die Verhältnisse beim  $\alpha,\alpha'$ -Dimethyl-cyclohexanon, das stets ein Gleichgewichtsgemisch der Cis-trans-Isomeren darstellt: *R. Cornubert* und *P. Corniani*, *C. r.* 217, 197 (1943).

Die erste Analyse bezieht sich auf die Substanz vom Smp. 89—91°, die zweite auf die Verbindung vom Smp. 84—87°:

4,306; 3,719 mg Subst. gaben 13,674; 11,760 mg CO<sub>2</sub> und 2,738; 2,265 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> O	Ber. C 86,40	H 6,83%
	Gef. „ 86,66; 86,29	„ 7,11; 6,81%

b) Oxydation von (II) bei Gegenwart überschüssigen Chromtrioxyds. 2,38 g 1,3-Diphenyl-cyclopentanol-(2) (II) vom Smp. 53—54° wurden im Schlifffkolben in 160 cm<sup>3</sup> 1,80-proz. Chromtrioxyd-Eisessiglösung bei Zimmertemperatur durch Umschwenken gelöst. Nach dreitägigem Stehen fiel die Perchromsäure-Reaktion noch positiv aus. Der Eisessig wurde im Vakuum bei 30° abdestilliert, der Rückstand wie unter a) beschrieben, in Äther und Wasser aufgenommen, die Ätherlösung neutral gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Beim Abdestillieren des Äthers blieben 750 mg zum grössten Teil gut kristallisierte Substanz zurück, die nach dem Anreiben mit 2,5 cm<sup>3</sup> warmem Methanol und mehrstündigem Stehen abgesaugt wurde. Man erhielt auf diese Weise 550 mg Krystalle vom Smp. 139—142°, die, abgesehen von einer geringfügigen Verunreinigung mit basischen Chrom(III)-Salzen, schon sehr reines 1,4-Diphenyl-1,4-dioxo-butan (V) darstellten. Die Ausbeute betrug 25% der theoretisch möglichen Menge. Die Mischprobe mit 1,4-Diphenyl-1,4-dioxo-butan anderer Herkunft gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

#### 2,4-Diphenyl-1,3-dioxo-cyclopentan (I) und Phenyl-Magnesiumbromid. Triphenyl-cyclopenten-on vom Smp. 148—149°.

Eine separat bereitete *Grignard*-Lösung aus 6,40 g Magnesium und 40,0 g reinstem Brombenzol in 75 cm<sup>3</sup> absolutem Äther wird aus einem Tropftrichter in 20 Minuten zu einer kräftig gerührten Suspension von 12,5 g feinpulverisiertem 2,4-Diphenyl-1,3-dioxo-cyclopentan<sup>1)</sup> in 60 cm<sup>3</sup> absolutem Äther zugefropt. Die Reaktionslösung gerät ins Sieden und es scheidet sich zunächst ein zähes harziges Produkt aus, das aber im weiteren Verlauf der Reaktion vollständig in Lösung geht. Man erwärmt im ganzen 7 Stunden unter mechanischem Rühren am Rückfluss und giesst dann das Reaktionsgut auf 100 g Eis, die sich in einem Scheidetrichter befinden. Mit insgesamt 60 cm<sup>3</sup> 5-n. Salzsäure und 400 cm<sup>3</sup> Äther-Benzol-Gemisch (1:1) gelingt es, die noch im Kolben zurückgebliebene Substanz quantitativ in den Schütteltrichter überzuführen. Nach 10 Minuten langem Durchschütteln lässt man die wässrige Phase ab und wäscht die Benzol-Äther-Lösung nacheinander dreimal mit je 50 cm<sup>3</sup> 2-n. Natriumcarbonatlösung und zweimal mit je 50 cm<sup>3</sup> Wasser. Diese wässrigen Auszüge werden zur Gewinnung eventuell mitgegangenener Reaktionsprodukte der Reihe nach mit 50 cm<sup>3</sup> Benzol geschüttelt und die Benzollösung schliesslich mit dem Benzol-Äther-Extrakt vereinigt. Nach dem Trocknen mit 20 g Magnesiumsulfat werden die Lösungsmittel vollständig abdestilliert, der Rückstand durch Zugeben von 10 cm<sup>3</sup> heissem Benzin (Siedegrenzen 80—90°) gelöst und die reichliche Krystallisation nach 36-stündigem Stehen von der dunkelfarbig Mutterlauge abgesaugt. Nach dem Auswaschen mit 10 cm<sup>3</sup> Benzin-Benzol-Gemisch (9:1) und Trocknen im Vakuumexsikkator erhält man 8,8 g braungelbe Krystalle vom Rohsmp. 136—146°. Die Aufarbeitung der Mutterlauge liefert noch 0,2 g ebenso reine Substanz, wodurch sich die Ausbeute an gebildetem Triphenyl-cyclopenten-on auf 60% der Theorie erhöht.

Zur Reinigung wird die Substanz in 30 cm<sup>3</sup> heissem Benzol gelöst, auf ein Volumen von ca. 10 cm<sup>3</sup> eingengt und noch heiss mit 20 cm<sup>3</sup> siedendem Benzin (Siedegrenzen 80—90°) vermischt. Nach mehrstündigem Stehen saugt man den entstandenen Krystallbrei ab und erhält nach dem Waschen mit 12 cm<sup>3</sup> Benzin-Benzol-Gemisch (3:1) 8,3 g blass gelbbraune Krystalle vom Smp. 146—148°.

1) Über die Darstellung vgl. unsere vorhergehende Mitteilung.

Durch weiteres dreimaliges Umkrystallisieren aus heissem Ligroin erhält man das Triphenyl-cyclopenten-on analysenrein in der Gestalt blassgelber, vierkantiger derber Prismen, die ohne Veränderung bei 148—149° schmelzen.

4,555 mg Subst. gaben 14,858 mg CO<sub>2</sub> und 2,440 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>O Ber. C 89,00 H 5,85%

Gef. „ 89,01 „ 5,99%

Durch Mischprobe erwies sich das von uns erhaltene Triphenyl-cyclopenten-on als isomer mit dem von *C. F. Koelsch* und *T. A. Geissmann*<sup>1)</sup> beschriebenen und als 1,2,3-Triphenyl-cyclopenten-(1)-on-(4) aufgefassten cyclischen Ketons vom Smp. 142—143° (Lit.). Völlige Klarheit über die Konstitution des von uns erhaltenen Körpers kann erst die weitere Untersuchung bringen.

Bromsubstitutionsprodukt des oben beschriebenen Triphenyl-cyclopenten-ons. 1,55 g des vorigen Präparates vom Smp. 147—148° wurden mit 0,90 g reinstem N-Brom-succinimid in 20 cm<sup>3</sup> Tetrachlorkohlenstoff 14 Stunden gekocht. Nachdem die Probe mit angesäuertem Kaliumjodidlösung auf nicht umgesetztes Bromierungsmittel negativ ausgefallen war, wurde das Lösungsmittel im Vakuum vollständig abdestilliert, der Rückstand in 140 cm<sup>3</sup> Äther aufgenommen und vom ungelösten Succinimid in einen Scheidetrichter abgegossen. Zur Entfernung der letzten Reste von Succinimid wurde die Ätherlösung noch zweimal mit je 50 cm<sup>3</sup> Wasser anhaltend ausgeschüttelt und nach dem Trocknen mit 10 g Magnesiumsulfat der Äther verdampft, wobei sich weisse bis rötliche Krystallkuchen des Triphenyl-bromo-cyclopenten-ons abschieden.

Kleine Mengen der Verbindung lassen sich gut aus siedendem Benzin umkrystallisieren. Reichlich wird die Substanz von heissem Benzol gelöst, aus dem sie beim Abkühlen in winzigen weissen Nadelchen herauskommt. Grössere Krystalle erhält man durch Umlösen aus heissem Äthanol oder Methanol. Diese Lösungen sind in der Siedehitze stets hellrot; beim Abkühlen erhält man blass rosafarbene Prismen vom Zersetzungspunkt 146—148°.

Analysiert wurde eine mehrfach aus Äthanol umkrystallisierte Probe des Bromketons.

3,999 mg Subst. gaben 10,389 mg CO<sub>2</sub> und 1,605 mg H<sub>2</sub>O

5,980 mg Subst. gaben 2,913 mg AgBr

C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>OBr Ber. C 70,96 H 4,40 Br 20,53%

Gef. „ 70,89 „ 4,49 „ 20,73%

Die Mikroanalysen wurden im hiesigen Institut von den *HH. E. Iselin, Ch. Zickendraht* und von *Frl. Ursula Waldner* ausgeführt.

Universität Basel, Anstalt für organische Chemie.

<sup>1)</sup> J. Org. Chem. **3**, 480 (1938); C. **1939**, I, 2969.



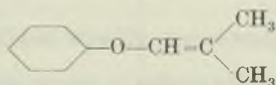
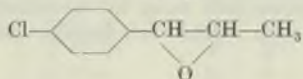
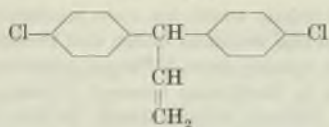
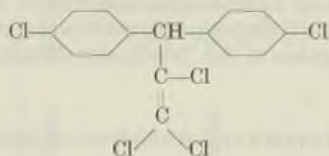
58. Berichtigung zur Arbeit von *P. Luger, H. Martin* und *P. Müller*  
 „Über die Konstitution und toxische Wirkung von natürlichen und  
 neuen synthetischen insektentötenden Stoffen“<sup>1)</sup>

von *Albert Mylius* und *Hartmann Koechlin*.

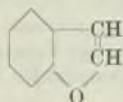
(9. II. 46.)

In der Publikation *Luger, Martin, Müller* sind in der Tabelle 18 (Seite 918—922) theoretisch abgeleitete Insektizide aufgeföhrt und in einer besonderen Kolonne ist ihre Wirksamkeit vermerkt. Für den Leser entsteht der Eindruck, es seien alle Stoffe hergestellt und geprüf worden. Es trifft dies jedoch nicht durchwegs zu. Die Tabelle 18 enthält folgende Unrichtigkeiten<sup>2)</sup>:

Die folgenden 4 Substanzen waren nicht dargestellt:



Die folgende Substanz war nicht auf insektizide Wirkung untersucht worden:



Auch weicht die Beurteilung der kontaktinsektiziden Wirkung der Verbindungen in der Tabelle 18 (*Helv.* **27**, 918—922 (1944)) teilweise ab von den damals vorliegenden Ergebnissen der Prüfung auf insektizide Wirkung.

<sup>1)</sup> *Helv.* **27**, 892 ff. (1944).

<sup>2)</sup> Von den Unrichtigkeiten in der Tabelle hatten die Autoren *H. Martin, P. Müller* und die auf den SS. 909 und 917 genannten Mitarbeiter bei der Drucklegung keine Kenntnis.

Die nachgenannten Verbindungen mit gesicherter Elementaranalyse wurden in der Zwischenzeit erneut auf ihre insektizide Wirkung geprüft (*R. Wiesmann* und *R. Zinkernagel*). Die Resultate dieser neuen Untersuchungen sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst. Ein Vergleich mit Tabelle 18 ist nicht durchwegs möglich, da der Fliegentest nach einer neuen Untersuchungsmethode vorgenommen wurde.

### Methodik.

#### 1. Fliegentest (*Calliphora vomitoria*).

Die zu prüfende Substanz wurde in Aceton gelöst, 10 g/l, 5 g/l und 1 g/l. Je 1 cm<sup>3</sup> der betreffenden Acetonlösung wurde in den Deckel und den Boden einer *Petri*-Schale eingegossen und das Aceton verdunsten gelassen. In Boden und Deckel waren dann je 10 mg bzw. 5 mg oder 1 mg der zu prüfenden Substanz vorhanden. 1 Stunde nach dem Verdunsten des Acetons wurden pro Schale 5 Fliegen (1—2-tägige, mit Zuckerwasser gefütterte Tiere) eingeschlossen. Versuchstemperatur: 22° C konstant. Dann wurde die Zeit abgestoppt, bis die Fliegen Rückenlage zeigten, bzw. tot waren. Alle Versuche wurden viermal ausgeführt. Die Angaben in der Tabelle sind Mittelwerte aus den 4 Versuchen.

#### 2. Gaswirkung (*Calliphora vomitoria*).

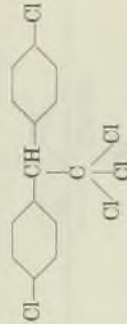
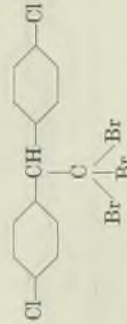
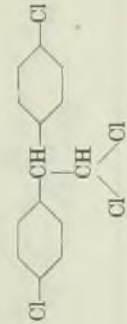
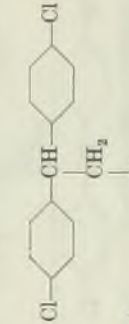
Der Boden einer *Petri*-Schale wurde wie oben beschrieben mit einem Belag der zu prüfenden Substanz versehen und zwischen Boden und Deckel eine Scheibe feiner Metallgaze eingelegt. Auf die Gaze wurden dann 5 Fliegen gebracht, die auf diese Weise nicht mit dem insektiziden Belag in Berührung kommen können. Für jede Substanz wurde daneben der entsprechende Versuch vorgenommen, bei dem der Deckel mit dem Belag versehen war und die Versuchstiere sich unter der Metallgaze im Boden der Schale befanden. Es wurde beobachtet, nach welcher Zeit die Tiere Rückenlage zeigten, bzw. tot waren.

#### 3. Mottentest (*Tineola bisselliella*).

Die zu prüfenden Substanzen wurden in Aceton gelöst, wobei die Konzentrationen so gewählt wurden, dass sie äquimolar waren zu den entsprechenden (0,5, 1, 2, 5 g usw. pro Liter) DDT-Konzentrationen. Wollstreifen (ca. 10 × 40 mm) wurden in 25 cm<sup>3</sup> Acetonlösung getränkt und nachher zentrifugiert. Nach völligem Verdunsten des Acetons wurden auf die Wollstreifen je 10 Mottenraupen gebracht (Raupen im ersten Häutungsstadium). Für jede Konzentration wurden 4 derartige Versuche angesetzt. Nach 12 Tagen wurde die Zahl der lebenden und toten Raupen festgestellt. Die Angaben in der Tabelle sind Mittelwerte aus den 4 Versuchen.

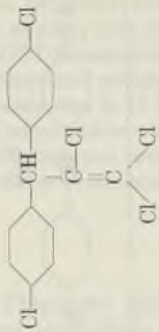
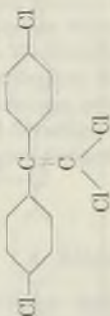
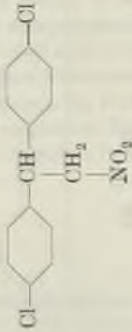

#### 4. Allgemeines.



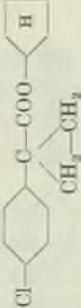
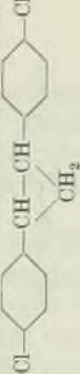
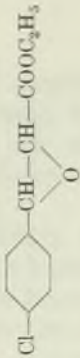
Der Fliegentest gibt Aufschluss über die kontaktinsektizide Wirkung der Substanzen. Bei der Prüfung auf Gaswirkung kommt die Atemgiftwirkung zum Ausdruck. Im Mottentest können sich Kontakt- und Frassgiftwirkung überlagern. Wenn im Fliegentest keine Wirkung festgestellt wird, während der Mottentest Giftigkeit ergibt, so kann mit ziemlicher Sicherheit eine reine Frassgiftwirkung angenommen werden.



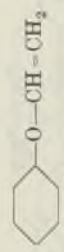
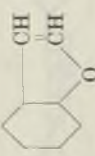
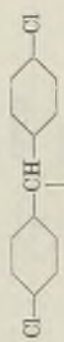
	Fliegentest	Gaswirkung	Mottentest	Beurteilung Wirkung auf Fliegen	Beurteilung Wirkung auf Motten
	10 mg: 14' x 5 h o 5 mg: 12' x 5 h o 1 mg: 12' x 7 h o	keine	0,1 g/l: xx 0,2 g/l: o 0,4 g/l: o 0,6 g/l: o	ausgezeichnet	ausgezeichnet
	10 mg: 3 h o 5 mg: 7 h o 1 mg: 16 h o	keine	0,5 g/l: xx 1 g/l: xx 2 g/l: x (6, 8, 8, 9) 5 g/l: x (8, 8, 10, 10) 10 g/l: x:o (9,10,10,10)	sehr gut, ziemlich rasch	ungenügend
	10 mg: 11-12' x 4-5 h o 5 mg: 17' x 3-4 h o 1 mg: 20' x 6 h o	keine	0,4 g/l: xx 0,8 g/l: xx 1,2 g/l: o 1,6 g/l: o	sehr gut, rasch	gut
	10 mg: 16' x 3 h o 5 mg: 24' x 4 h o 1 mg: 38' x 5 h o	keine	—	sehr gut, rasch	—

\* Analysenwerte etwas ausserhalb der Fehlergrenze, Ber. C 58,86% H 3,89% Gef. C 58,38% H 4,14%



	Fliegentest	Gas- wirkung	Mottentest	Beurteilung Wirkung auf Fliegen	Beurteilung Wirkung auf Motten
	10 mg: 16 h x-o 5 mg: 16 h x-o 1 mg: 16 h xx	keine	0,5 g/l: xx 1 g/l: x (6, 7, 8, 8) 2 g/l: x (8, 9, 9, 10) 3 g/l: o 4 g/l: o	sehr mässig	gut
	10 mg: 10 h xx 22 h o 5 mg: 7 h xx 22 h o 1 mg: 7 h xx 20 h o	keine	0,4 g/l: xx 0,8 g/l: x (6, 8, 9, 10) 1,2 g/l: x (8, 8, 10, 10) 1,6 g/l: o	sehr langsam, ungenügend	gut
	10 mg: 80' x 16 h o 5 mg: 110' x 18 h o 1 mg: 170' x 22 h o	keine	2 g/l: xx 5 g/l: xx 10 g/l: xx 20 g/l: x (9, 9, 10, 10) 30 g/l: x (9, 9, 10, 10)	gut, langsam	ungenügend
	10 mg: 2 h x 16 h x-o 5 mg: 2 h x 16 h x-o 1 mg: 16 h xx	keine	1 g/l: xx 2 g/l: xx 5 g/l: xx 10 g/l: xx 20 g/l: xx	ganz schwach	unwirksam

	Fliegentest	Gas- wirkung	Mottentest	Beurteilung Wirkung auf Fliegen	Beurteilung Wirkung auf Motten
	10 mg: 12' x 5 h o 5 mg: 23' x 4 h o 1 mg: 98' x 14 h o	keine	5 g/l: xx 10 g/l: xx 15 g/l: xx 20 g/l: xx	gut- sehr gut	unwirksam
	10 mg: 5 h x 16 h o 5 mg: 10 h x 16 h o 1 mg: 8 h xx 16 h o	keine	0,5 g/l: xx 1 g/l: xx 2 g/l: xx 4 g/l: xx 8 g/l: xx 10 g/l: o	gut, sehr langsam	mässig
	10 mg: 17' x 2 h o 5 mg: 55' x 4 h o 1 mg: 75' x 4 h o	keine	0,5 g/l: xx 1 g/l: xx 1,5 g/l: xx 2 g/l: xx 4 g/l: x (6, 6, 7, 7) 5 g/l: o	sehr gut, rasch	gut
	10 mg: 17 h x-o 5 mg: 16 h xx 1 mg: 16 h xx	keine	0,1 g/l: xx 0,2 g/l: xx 0,4 g/l: xx 0,6 g/l: x (6, 6, 7, 7)	unwirksam	sehr gut
	10 mg: 109' x 17 h o 5 mg: 3 h x 17 h o 1 mg: 5 h xx 17 h xx	keine	0,5 g/l: xx 1 g/l: xx 2 g/l: xx 5 g/l: xx 10 g/l: o	gut, langsam	mässig

	Fliegentest	Gas- wirkung	Mottentest	Beurteilung Wirkung auf Fliegen	Beurteilung Wirkung auf Motten
 $\text{CH}_3-\text{CH}(\text{Cl})-\text{O}$  $\text{CH}_3-\text{CH}(\text{Cl})-\text{O}$	10 mg: 17 h xx-o 5 mg: 17 h xx-o 1 mg: 17 h xx-o	keine	0,5 g/l: xx 1 g/l: xx 2 g/l: xx 4 g/l: x (7, 8, 10, 10) 8 g/l: o	mässig	mässig
 $\text{C}_6\text{H}_{11}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	10 mg: 3 h xx 16 h x-o 5 mg: 3 h xx 16 h xx 1 mg: 16 h xx	vorhanden 3 h: x 16 h: o	5 g/l: xx 10 g/l: xx 20 g/l: xx 40 g/l: xx	ungenügend, Gaswirkung, sehr langsam	unwirksam
	10 mg: 5 h xx 7 h xx-x 5 mg: 9 h x 22 h xx-o 1 mg: 10 h x 21 h o	vorhanden 5 h: xx 9 h: xx-o	1 g/l: xx 2 g/l: xx 5 g/l: xx 10 g/l: xx 20 g/l: xx	ungenügend, Gaswirkung, langsam	unwirksam
 $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2)$	10 mg: 1 h x 3 h o 5 mg: 1 h x 5 h o 1 mg: 8 h x 9 h o	keine	1 g/l: xx 5 g/l: o 10 g/l: o	sehr gut, langsam	gut



## Zeichenerklärung:

Fliegentest:	Mottentest:
xx Tiere normal	xx Von den angesetzten Versuchstieren überleben die Hälfte oder mehr.
x Tiere zeigen Rückenlage	x Von den angesetzten Versuchstieren sind mehr als die Hälfte eingegangen (Zahlen = Tote).
o Alle Tiere tot	o Alle angesetzten Versuchstiere sind eingegangen.

## Beurteilung.

Fliegenstest:	Mottentest:
Wirkung bei 1 mg: sehr gut	Wirkung unter 1 g/l: sehr gut
Wirkung bei 5 mg: gut	Wirkung bei 1—5 g/l: gut
Wirkung bei 10 mg: mässig	Wirkung bei 5—10 g/l: mässig
	Wirkung über 10 g/l: ungenügend.

Ein Mittel, das nach 10 Stunden noch keine Wirkung zeigt, wird als ungenügend bezeichnet.

Bei dieser Prüfungsmethodik wird weder die Wirkungsbreite, noch die wirksame Grenzkonzentration der einzelnen Verbindungen erfasst. So ist, wie in zahlreichen Versuchen festgestellt wurde, die Wirkungsbreite des DDT auf verschiedene Insektenarten bedeutend grösser als die der andern Verbindungen. Ferner wirkt das DDT auch, wie neuere Untersuchungen ergaben, auf *Calliphora* und andere Fliegen (*Musca domestica*, *Stomoxys calcitrans*, *Lucilia caesar*) noch in Konzentrationen von 0,01  $\gamma$  pro cm<sup>2</sup> Fläche tödlich.

*J. R. Geigy A.-G.*

## 59. Über das Glucofrangulin

von O. Schindler.

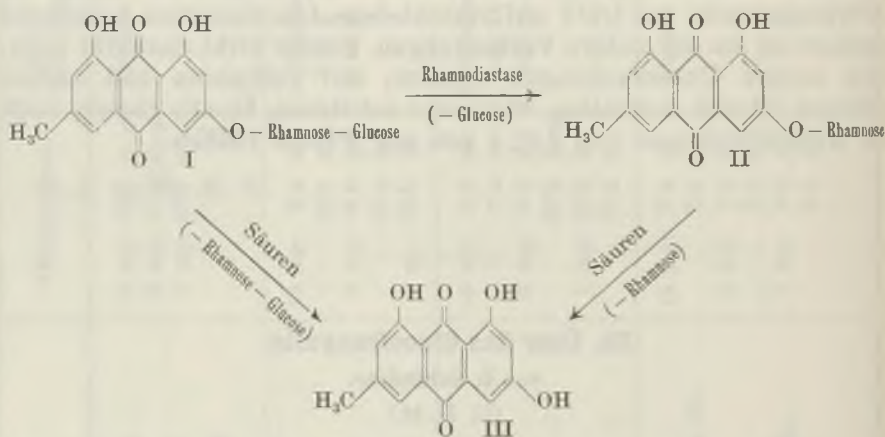
(11. II. 46.)

Wir berichteten vor kurzem<sup>1)</sup> über die Isolierung eines Emodinbiosides aus der Rinde von *Rhamnus Frangula*, das als Acetat kristallisiert erhalten werden konnte. Im folgenden möchten wir über einige Versuche berichten, die der Aufklärung der Konstitution des Glucosides dienen sollten.

Durch Hydrolyse mit Mineralsäuren wird das Glucosid in das Aglucon Emodin III und den Zuckerteil gespalten. Letzterer zerfällt dabei in Glucose und Rhamnose. Die Glucose wiesen wir als Phenylglucosazon und als saures Zuckersaures Kaliumsalz nach. Die Rhamnose identifizierten wir nach Vergärung der Glucose als p-Nitro-

<sup>1)</sup> *E. Seebach, O. Schindler, Helv. 29, 317 (1946).*

phenylhydrazon. Es gelang uns auch bei schonender Hydrolyse, z. B. mit Essigsäure, nicht, die Biose unverändert vom Aglucon abzuspalten. Dass aber das Glucofrangulin ein Monobiosid und nicht ein Diglucosid ist, was die drei Hydroxylgruppen am Aglucon möglich machen, geht schon aus der Bildung eines Di-natriumsalzes hervor<sup>1)</sup>. Dies liess sich aber auch durch fermentativen Abbau des Glucosides zeigen: Durch Einwirkung der aus den Früchten von *Rhamnus catharticae* oder *Rhamnus utilis* darstellbaren Rhamnodiastase<sup>2)</sup> liess sich Glucose abspalten. Das daneben gebildete Rhamnosid war identisch mit dem von zahlreichen Autoren (Literatur siehe bei<sup>3)</sup> beschriebenen Frangulin II, das seinerseits durch Säuren in Emodin III und Rhamnose spaltbar ist<sup>4)</sup>. Während bei Scoparin<sup>5)</sup> (Rhamnosid eines Methyläthers des Quercetins) und Rutin<sup>2) 6)</sup> (Rutinosid des Quercetins) der Zuckerteil durch Rhamnodiastase direkt am Aglucon abgespalten wird, bleibt beim Glucofrangulin die fermentative Spaltung, wie es die untenstehende schematische Zusammenstellung zeigt, bei der Abspaltung einer Glucose stehen unter Bildung des Rhamnosides Frangulin. Gegen Emulsin war das Glucosid beständig.



Zur Festlegung der Stellung des Zuckers versuchten wir, das Glucosid zu methylieren, um nach saurer Abspaltung des Zuckers ein Dimethoxy-oxy-methylantrachinon zu erhalten. Wir methylierten das Glucofrangulin-acetat nach *Haworth*<sup>7)</sup> mit Dimethylsulfat

<sup>1)</sup> *E. Seebeck, O. Schindler, Helv. 29, 317 (1946).*

<sup>2)</sup> *C. Charaux, Bl. Soc. Chim. biol. 6, 631 (1924); C. r. 178, 1312 (1924).*

<sup>3)</sup> *Diss. R. Mäder, Basel 1925.*

<sup>4)</sup> *M. Bridel, C. Charaux, Bl. Soc. Chim. biol. 15, 648 (1933).*

<sup>5)</sup> *M. Mascré, P. Paris, Bl. Sci. pharmacol. 44, 401 (1937).*

<sup>6)</sup> *G. Zemplén, A. Gerecs, B. 68, 1318 (1935).*

<sup>7)</sup> *W. N. Haworth, E. Hirst, H. A. Thomas, Soc. 1931, 821; vgl. auch B. Heljerich, R. Strech, B. 69, 1311 (1936).*

und Alkali und anschliessend noch mit Methyljodid und Silbercarbonat. Es gelang uns aber nach saurer Spaltung des amorphen Methylierungsproduktes nur, Trimethylemodin zu fassen.

Nachdem so die Methylierungsversuche keinen Aufschluss über die Stellung des Zuckers gaben, bestimmten wir die Verseifungsgeschwindigkeit durch Alkalien. *Gardner* u. Mitarb.<sup>1)</sup> hatten nämlich die alkalische Spaltung verschiedener  $\alpha$ - und  $\beta$ -Oxy-anthrachinon-glucoside untersucht und dabei gefunden, dass sowohl die Spaltung mit Lauge als auch mit Boraxlösung von Glucosiden, die sich vom  $\alpha$ -Oxy-anthrachinon ableiten, bedeutend rascher verläuft als diejenige von  $\beta$ -Oxy-anthrachinon-glucosiden. Wir haben deshalb das Glucofrangulin mit 0,05-n. Kalilauge und mit 10-proz. Boraxlösung hydrolysiert. Mit Kalilauge waren nach 80 Minuten 12%, mit Boraxlösung nach 7 Stunden 15% des Glucosides gespalten. Bei  $\alpha$ -Hydroxy-anthrachinon- $\beta$ -*d*-glucosid waren nach *Gardner* zu einer 25-proz. Spaltung mit KOH 5 Minuten, mit Borax 110 Minuten nötig. Der Unterschied dieser Hydrolysenzeiten gegenüber denjenigen des Glucofrangulins spricht dafür, dass im Glucofrangulin der Zuckerrest in  $\beta$ -Stellung am Aglucon haftet.

Wenn sich auch möglicherweise die Resultate von *Gardner*<sup>1)</sup> mit unsubstituierten Oxyanthrachinonen nicht ohne weiteres auf Emodinglucoside übertragen lassen, so kann der Zucker auch noch aus andern Gründen der  $\beta$ -ständigen Hydroxylgruppe zugewiesen werden: Die grössere Reaktionsfähigkeit der  $\beta$ -ständigen Hydroxylgruppe, die schon von zahlreichen Autoren beschrieben wurde<sup>2)</sup>, war der Grund dafür, dass bei Synthesen von Oxy-anthrachinon-glucosiden, die sowohl  $\alpha$ - als  $\beta$ -ständige Hydroxyle enthielten, mit wenigen Ausnahmen (Anthragallol)  $\beta$ -Oxyglucoside erhalten wurden<sup>3)</sup>. Dies wurde auch bei einem synthetischen Emodinglucosid bestätigt<sup>4)</sup>. In der Rubierythrinssäure, dem Alizarinbiosid der Krappwurzel, konnte der Beweis erbracht werden, dass auch bei natürlichen Anthrachinon-glucosiden die  $\beta$ -ständige Hydroxylgruppe vorgezogen wird<sup>5)</sup>. Wir glauben uns deshalb aus den angeführten Gründen berechtigt, dem Glucofrangulin die Formel I zuzuschreiben.

Da  $\alpha$ -Phenyl-*d*-glucoside gegen Alkalien beständiger sind als die entsprechenden  $\beta$ -Glucoside<sup>6)</sup>, so ist die Bindung zwischen Aglucon und Zuckerteil wahrscheinlich  $\alpha$ -glucosidischer Natur.

Ich bin meinem Lehrer, Herrn Prof. Dr. *T. Reichstein*, für zahlreiche Ratschläge sehr zu Dank verpflichtet.

<sup>1)</sup> *J. H. Gardner, Th. F. McDonnel, C. J. Wiegand, Am. Soc. 57, 1074 (1935).*

*J. H. Gardner, W. H. Deares, Am. Soc. 58, 757 (1936).*

<sup>2)</sup> *A. G. Perkin, Soc. 75, 424 (1899); R. Eder, F. Hauser, Helv. 8, 140 (1925);*

*E. J. Cross, A. G. Perkin, Soc. 133, 1297 (1933).* <sup>3)</sup> *A. Müller, B. 62, 2793 (1929).*

<sup>4)</sup> *R. Takahashi, J. Pharm. Soc. Japan, 1925, Nr. 525, 4; C. 1926, I, 1646.*

<sup>5)</sup> *G. Zemplén, R. Bognár, B. 72, 913 (1939).*

<sup>6)</sup> *E. M. Montgomery, N. K. Richter, C. S. Hudson, Am. Soc. 65, 3 (1943).*



## Experimenteller Teil.

(Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.)

### Fermentative Spaltung des Glucofrangulins.

A. Rhamnodiastase: 606 mg Glucosid wurden in 2 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst und mit der klar zentrifugierten Lösung von 500 mg Rhamnodiastase in 5 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt. Nachdem der Ansatz während 6 Tagen bei 35° im Thermostaten gestanden hatte, hatte sich ein gelber Niederschlag abgeschieden. Es wurde davon abzentrifugiert und anschliessend das Filtrat mit Alkohol-Chloroform 3:5 ausgeschüttelt. Die im Vakuum eingedampften Alkohol-Chloroform-Auszüge wurden mit dem abzentrifugierten Niederschlag vereinigt. Nach dem Trocknen im Exsikkator betrug die Menge 386 mg (berechnet 425 mg). Aus Eisessig (versetzt mit wenig Wasser) konnte das Frangulin in zu Büscheln angeordneten Nadeln vom Schmelzpunkt 232° erhalten werden. Es krystallisierte mit einer Mol. Krystallwasser.

Zur Analyse wurde 12 Stunden bei 60°—70°/11 mm getrocknet.

3,584 mg Subst. gaben 7,945 mg CO<sub>2</sub> und 1,626 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>9</sub> (416,37)    Ber. C 60,57    H 4,84%  
 Gef. „ 60,50    „ 5,02%<sup>1)</sup>

Die mit Alkohol-Chloroform ausgeschüttelte wässrige Lösung wurde im Vakuum bei 25° zur Trockne gebracht und der Rückstand mit wenig warmem Methanol aufgenommen. Es wurde über wenig ausgekochter Kohle filtriert. Durch Abdampfen des Methanols im Vakuum konnten 70 mg Sirup erhalten werden, die mit 200 mg Phenylhydrazin-hydrochlorid und 300 mg Natriumacetat nach üblicher Methode ins Osazon übergeführt wurden. Aus verdünntem Alkohol wurden nach wiederholtem Umkrystallisieren Nadeln vom Smp. 202—204° erhalten, die bei der Mischprobe mit *d*-Phenylglucosazon keine Schmelzpunktserniedrigung gaben.

B. Emulsin: Eine wässrige Lösung von 100 mg Glucofrangulin in 1 cm<sup>3</sup> Wasser wurden mit 100 mg Emulsin in 1 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und 3 Tage im Thermostaten bei 35° stehen gelassen. Es wurde mit Alkohol-Chloroform 3:5 ausgeschüttelt. Die Alkohol-Chloroform-Lösungen, nachdem sie mit wenig Wasser gewaschen und über Sulfat getrocknet waren, wurden im Vakuum eingedampft. Rückstand 92 mg. Aus Essigsäure konnte kein krystallisiertes Produkt erhalten werden, auch war das Glucosid in Methanol leicht löslich, während Frangulin darin schwer löslich ist. Die Drehung stimmte mit derjenigen von Glucofrangulin überein<sup>2)</sup>.

70,6 mg Subst. zu 10,00 cm<sup>3</sup>; *l* = 0,9504 dm;  $\alpha_D^{20} = -0,31^\circ$

$[\alpha]_D^{20} = -123,7^\circ \pm 5^\circ$  (*c* = 0,706 in Methanol)

### Spaltung durch Säuren.

530 mg Glucofrangulin wurden mit 20 cm<sup>3</sup> 5-proz. Schwefelsäure 8 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde vom ausgeschiedenen Aglucon abgetrennt. Das Filtrat wurde mit frisch bereitetem, neutralem Bariumcarbonat neutralisiert und die vom Bariumsulfat abfiltrierte Lösung im Vakuum bei 30° eingedampft. Es konnten so 263 mg Zuckersirup erhalten werden.

170 mg davon wurden in 7 cm<sup>3</sup> Hefekochwasser durch Aufkochen sterilisiert und mit frischer Bierhefe geimpft. Nach kurzer Zeit setzte Kohlendioxyd-Entwicklung ein, welche nach ca. 2 Stunden beendet war. Es wurde gut zentrifugiert, das Filtrat über wenig ausgekochter Kohle klar filtriert und im Vakuum eingedampft. Rückstand 120 mg. Sie wurden mit wenig Methanol verflüssigt und durch vorsichtigen Acetonzusatz Hefe-

<sup>1)</sup> Wir verdanken die Ausführung der Mikroanalyse dem Mikroanalytischen Laboratorium der E.T.H. (Leitung: *W. Manser*).

<sup>2)</sup> In der früheren Arbeit bestimmten wir die Drehung zu  $[\alpha]_D^{15} = -128,7^\circ \pm 6^\circ$ , *Helv.* 29, 317 (1946).

gummi und andere Verunreinigungen ausgefällt. Durch Eindampfen der Methanol-Aceton-Lösung wurden 90 mg Zuckersirup erhalten. Durch Kochen mit 100 mg p-Nitrophenylhydrazin in 8 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol wurde das Nitrophenylhydrazon vom Smp. 181—182° erhalten, welches mit authentischem Rhamnose-nitrophenylhydrazon keine Schmelzpunktserniedrigung gab. Dieses Nitrophenylhydrazon ist für Rhamnose charakteristisch<sup>1</sup>).

Nachweis der Glucose: 93 mg des unvergorenen ursprünglichen Zuckersirups wurden mit Salpetersäure, wie sie *van der Haar*<sup>2</sup>) beschreibt, zur Zuckersäure oxydiert und daraus das saure Kaliumsalz kristallisiert erhalten.

Aglucon: Das aus der sauren Hydrolyse erhaltene Aglucon wurde aus heissem 95-proz. Äthanol umkristallisiert, wobei das Emodin in langen Nadeln vom Smp. 247—249° erhalten wurde, die sich mit authentischem Emodin beim Mischschmelzpunkt als identisch erwiesen.

100 mg davon wurden in Pyridin mit Essigsäure-anhydrid acetyliert. Nach 3-maligem Umkristallisieren aus Äthanol und Chloroform-Äther wurden hellgelbe Nadeln vom Smp. 193—195° erhalten, die mit Emodin-triacetat keine Schmelzpunktserniedrigung gaben.

#### Alkalische Spaltung.

A. Mit Kalilauge: 100 mg Glucofrangulin wurden in einem mit Rückflusskühler versehenen Kolben mit 5 cm<sup>3</sup> 0,05-n. Kalilauge 40 Minuten auf dem siedenden Dampfbad erhitzt. Nach dem Abkühlen in Eis wurde vorsichtig mit n. Schwefelsäure schwach sauer gestellt (Kongo gerade positiv) und sofort wiederholt mit alkoholfreiem Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroform-Lösung wurde mit wenig Wasser gewaschen und über Sulfat getrocknet. Nach dem Eindampfen hinterblieben 5 mg Emodin; das entspricht einer Spaltung von 10% des eingesetzten Glucosides.

Der gleiche Versuch wurde während 80 Minuten ausgeführt und lieferte 6 mg Emodin entsprechend einer Spaltung von 12%.

B. Mit Borax: 100 mg Glucofrangulin wurden mit 15 cm<sup>3</sup> 10-proz. Boraxlösung während 7 Stunden auf das Dampfbad gestellt. Die Aufarbeitung wie oben lieferte 7 mg Emodin, entsprechend einer 14-proz. Spaltung.

Laboratorium der *Gaba A.G.*, Basel.

### 60. Über den Einfluss des Katalysators bei der Addition von aromatischen Kohlenwasserstoffen an $\alpha$ -Ketosäuren und an cyclische Dicarbonylverbindungen

(Carbonylgruppen und aromatische Kohlenwasserstoffe, 4. Mitteilung<sup>3</sup>)

von Jacques Wegmann und Hans Dahn.

(11. II. 46.)

Wie wir in früheren Mitteilungen<sup>4</sup>) zeigten, können  $\alpha$ -Diketone vom Typus des Diacetyls bei Verwendung von Aluminiumchlorid als Katalysator ein Mol eines aromatischen Kohlenwasserstoffes an eine Carbonylgruppe addieren und Arylketole bilden. Wir sind damit beschäftigt, diese Reaktion bei anderen Diketonen zu verfolgen.

<sup>1</sup>) A. Stoll, E. Suter, W. Kreis, B. B. Bussemaker, A. Hofmann, Helv. 16, 729 (1933).

<sup>2</sup>) A. W. van der Haar, Anleitung zum Nachweis, zur Trennung und Bestimmung der Monosaccharide und Aldehydsäuren, Berlin 1920, S. 100.

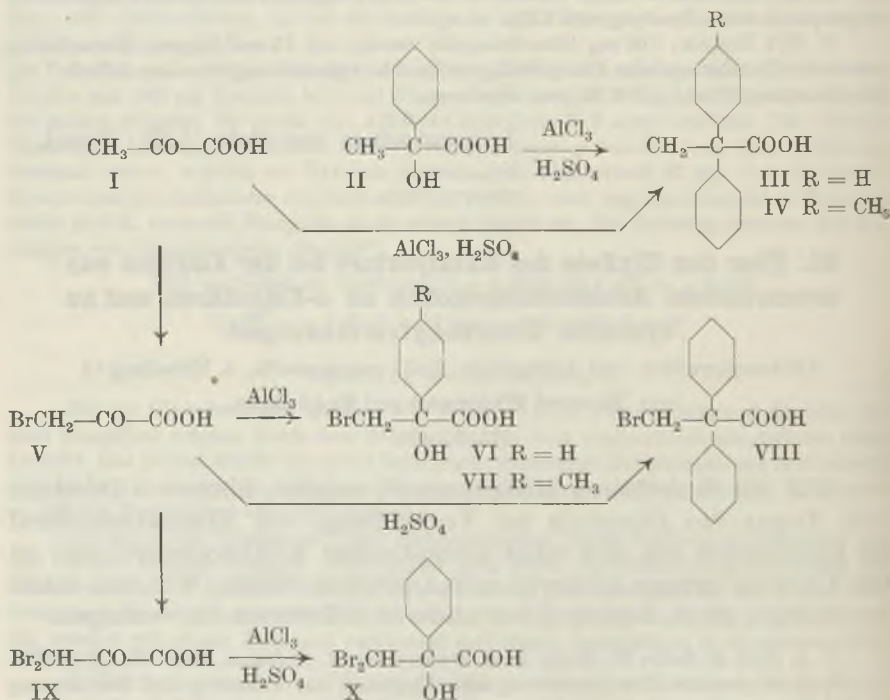
<sup>3</sup>) 3. Mitt. P. Ruggli, H. Dahn und J. Wegmann, Helv. 29, 113 (1946).

<sup>4</sup>) Helv. 29, 95, 101 (1946).

Für eine solche Addition *eines* Arylkernes konnten wir bei Diketonen in der Literatur kein Beispiel finden, jedoch sind bei  $\alpha$ -Ketosäuren und ihren Estern ähnliche Additionen unter dem Einfluss von konz. Schwefelsäure und anderen Säuren bekannt. Es war nun abzuklären, ob die Reaktion mit Aluminiumchlorid einen Spezialfall dieser säurekatalytischen Addition darstellt oder ob sie einem anderen Reaktionstypus angehört; um diese Frage zu beantworten, stellen wir den zum Teil aus der Literatur bekannten Versuchen mit Schwefelsäure unsere eigenen Resultate mit Aluminiumchlorid gegenüber.

Wir begannen die Untersuchung in der Reihe der Brenztraubensäure (I). Aus der Umsetzung dieser Säure mit Benzol und Aluminiumchlorid erhielten wir  $\alpha$ -Di-phenyl-propionsäure (III), die schon C. Böttinger<sup>1)</sup> aus den gleichen Komponenten unter dem Einfluss von konz. Schwefelsäure statt Aluminiumchlorid erhalten hatte.

Da in der Diacetylreihe<sup>2)</sup> Bromsubstitution die Additionsreaktion begünstigt hatte, setzten wir Dibrom-brenztraubensäure (IX) mit Benzol und Aluminiumchlorid um; es entstand, ebenso wie unter dem Einfluss von Schwefelsäure<sup>1)</sup>, unter Addition von nur einem aromatischen Kern die erwartete Dibrom-atrolactinsäure (X).



<sup>1)</sup> B. 14, 1595, 1235 (1881); vgl. A. Bistrzycki und E. Reintke, B. 38, 839 (1905).

<sup>2)</sup> Helv. 29, 103 (1946).



Dieser Unterschied in der Reaktionsweise der Brenztraubensäure (I) und ihres Dibromderivats (IX) veranlasste uns, das Verhalten der Monobrom-brenztraubensäure<sup>1)</sup> (V) zu untersuchen. Wir fanden, dass diese Säure wie in ihrem Bromgehalt, so auch in ihrer Reaktionsweise zwischen unbromierter und dibromierter Brenztraubensäure steht. Mit Schwefelsäure und Benzol erhielten wir durch Addition von zwei Phenylkernen  $\beta$ -Brom- $\alpha, \alpha$ -di-phenylpropionsäure (VIII); mit Toluol und Schwefelsäure konnte kein kristallisiertes Produkt gefasst werden. Mit Benzol und Aluminiumchlorid entsteht weder Monobrom-atrolactinsäure (VI) noch  $\alpha$ -Di-phenyl- $\beta$ -brom-propionsäure (VIII), sondern in sehr schlechter Ausbeute ein Gemisch bromfreier Säuren. Die Umsetzung mit Aluminiumchlorid und Toluol führte dagegen unter einfacher Addition zu  $\alpha$ -Tolyl- $\beta$ -brom-milchsäure (VII).

Die Tribrom-brenztraubensäure<sup>2)</sup> verhält sich bei der Additionsreaktion gleich wie das früher beschriebene<sup>3)</sup> Hexabrom-diacetyl: sie wird unverändert zurück-erhalten.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass in erster Stufe in beiden Fällen primär eine Addition eines Arylkernes an die Carbonylgruppe stattfindet. Die so entstandene tertiäre Hydroxylgruppe kann in gewissen Fällen mit einer weiteren Molekel Kohlenwasserstoff Wasser abspalten. Zur Prüfung dieser Hypothese setzten wir Atrolactinsäure (II), die als Zwischenprodukt bei der Umsetzung von Benzol und Brenztraubensäure anzunehmen ist, unter den üblichen Reaktionsbedingungen mit Benzol um. Sowohl mit Aluminiumchlorid als auch mit konz. Schwefelsäure erhielten wir die zu erwartende  $\alpha$ -Di-phenyl-propionsäure (III). Mit Hilfe dieser Reaktion können auch unsymmetrisch substituierte  $\alpha$ -Di-arylpropionsäuren auf einfache Weise dargestellt werden; so erhielten wir mit Toluol  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -p-tolyl-propionsäure<sup>4)</sup> (IV).

Die Wasserabspaltung zwischen alkoholischen Hydroxylgruppen und aromatischen Kohlenwasserstoffen mittels Aluminiumchlorid ist schon seit langem bekannt und vor allem von *R. C. Huston* und Mitarbeitern<sup>5)</sup> ausführlich untersucht worden. Sie stellten fest, dass Alkohole besonders leicht reagieren einerseits, wenn die Hydroxylgruppe tertiär gebunden ist und andererseits, wenn sich in Nachbarschaft zur Carbinolgruppe eine Doppelbindung befindet. Beide Bedingungen sind in unseren Beispielen erfüllt; daher kann das Eintreten dieser Sekundärreaktion nicht besonders überraschen. Ein anderer denkbarer Mechanismus dieser zweiten Reaktion wird weiter unten besprochen.

Bei der Umsetzung der Phenyl-brenztraubensäure (XI) mit Benzol und Aluminiumchlorid erhielten wir unter verschiedenen Bedingungen neben einem Neutralkörper Gemische von Säuren.

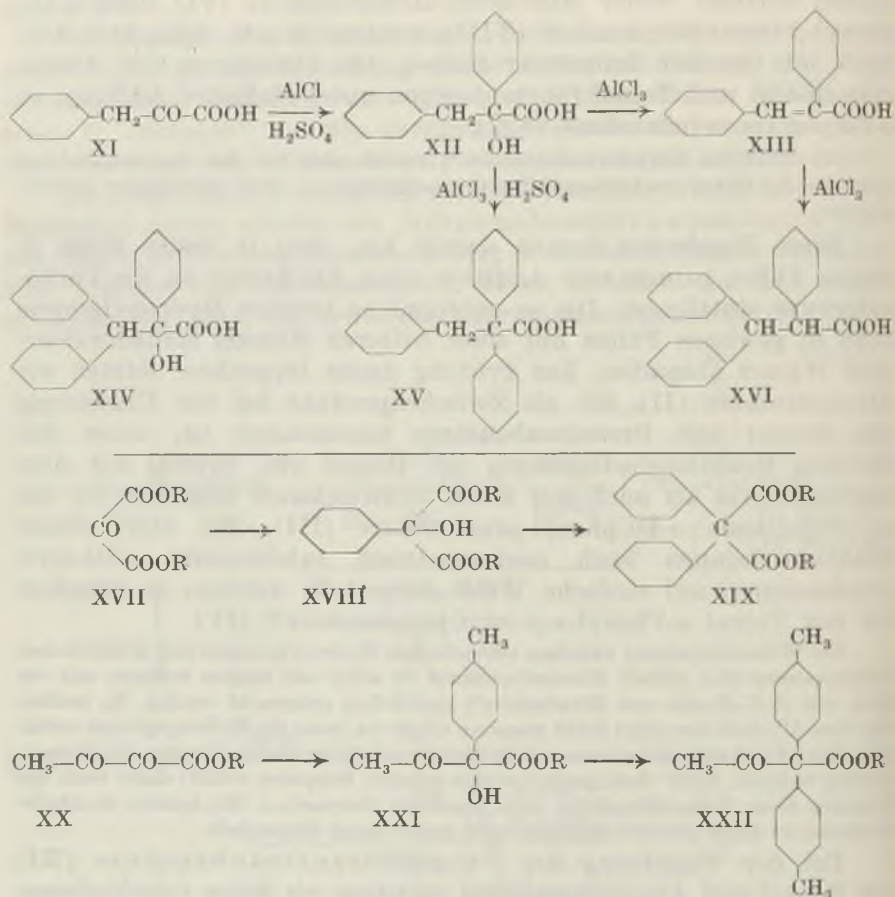
<sup>1)</sup> *Ch. F. Ward*, Soc. **123**, 2207 (1923) konnte als erster diese Säure kristallin erhalten.    <sup>2)</sup> *C. Böttinger*, l. c.    <sup>3)</sup> *Helv.* **29**, 104 (1946).

<sup>4)</sup> *P. Ramart und Amagat*, C. r. **179**, 899 (1924).

<sup>5)</sup> *R. C. Huston, W. B. Fox und M. N. Binder*, J. Org. Chem. **3**, 251 (1939); dort auch ältere Literatur. Vgl. *G. Kränzlein*, Aluminiumchlorid in der organischen Chemie (1939), S. 175.

Die Analysenwerte des Neutralkörpers stimmen mit denen des Ausgangsmaterials überein; es kann also keine Reaktion mit dem Kohlenwasserstoff eingetreten sein. Bei der Hydrolyse erhält man eine Säure, welche die Eigenschaften der Phenyl-brenztraubensäure (XI) zeigt. Wir vermuten daher, dass es sich bei dem Neutralkörper um ein Polymerisationsprodukt dieser Säure handelt.

Nach Methylierung des entstandenen Gemisches von Säuren mit Diazomethan wurde der Methylester der unumgesetzten Phenyl-brenztraubensäure (XI) mittels *Girard*-Reagens T entfernt; aus dem zurückbleibenden Gemisch wurden durch chromatographische Adsorption zwei Ester vom Smp. 161–162° bzw. 125–126° abgetrennt.



Die aus dem höherschmelzenden Ester erhaltene Säure vom Smp. 217–218° bildete die Hauptmenge; sie erwies sich als  $\alpha, \beta, \beta$ -Triphenyl-propionsäure<sup>1)</sup> (Phenyl-benzhydryl-essigsäure) (XVI). Bei der aus dem niedriger schmelzenden Ester isolierten Säure vom Smp. 130°

<sup>1)</sup> *Kohler und Heritage*, Am. Soc. **33**, 156 (1911), Smp. 211°; *J. F. Eijkmann*, Chem. Weekbl. **5**, 655 (1908), Smp. 222°; Methylester Smp. 159°.

handelt es sich um die isomere  $\alpha, \alpha, \beta$ -Triphenyl-propionsäure<sup>1)</sup> (Diphenyl-benzyl-essigsäure) (XV). Wir erklären diesen Befund damit, dass in erster Stufe wieder eine Addition des Benzolkernes an die Carbonylgruppe erfolgt ist. Die so gebildete  $\alpha, \beta$ -Di-phenyl-milchsäure (XII) kann in der schon beschriebenen Weise mit einer zweiten Molekel Benzol Wasser abspalten und Benzyl-di-phenyl-essigsäure (XV) bilden. Die Wasserabspaltung aus (XII) kann aber auch intramolekular verlaufen<sup>2)</sup>; dabei entsteht  $\alpha$ -Phenyl-zimtsäure (XIII), von der bekannt ist, dass sie unter den angewandten Reaktionsbedingungen Benzol an die Doppelbindung addiert, wobei Phenylbenzhydril-essigsäure (XVI) gebildet wird. Da  $\alpha$ -Phenyl-zimtsäure (XIII) Benzol einheitlich in  $\beta$ -Stellung addiert, kann Di-phenylbenzyl-essigsäure (XV) nicht über (XIII) als Zwischenprodukt entstanden sein.

Die Kondensation von Phenyl-brenztraubensäure (XI) und aromatischen Kohlenwasserstoffen mit Schwefelsäure wurde von A. Bistrzycki und L. Mauron<sup>3)</sup> untersucht. Mit Benzol konnten sie keine brauchbare Umsetzung erzielen<sup>4)</sup>. Dagegen erhielten sie mit Toluol und o-Xylol Säuren, die sie als Homologe der Di-phenylbenzyl-essigsäure (XV) formulierten<sup>5)</sup>.

Auch hier dürfte, wie bei der oben beschriebenen Reaktion mit Aluminiumchlorid, in erster Stufe eine Addition unter Bildung einer Oxysäure (analog XII) erfolgt sein. Ein Unterschied zwischen den beiden Katalysatoren zeigt sich erst in der zweiten Reaktionsstufe, der Wasserabspaltung, die bei Schwefelsäure hier nur intermolekular vor sich geht, während mit Aluminiumchlorid inter- und intramolekulare Wasserabspaltung nebeneinander verlaufen.

Um den Einfluss der Bromsubstitution zu untersuchen, setzten wir  $\alpha$ -Bromphenyl-brenztraubensäure mit Benzol und Aluminiumchlorid um. Aus dem entstandenen harzigen Gemisch konnte in geringer Ausbeute eine bromfreie Säure erhalten werden, die als Methylester gereinigt wurde. Es ist anzunehmen, dass das Bromatom nach einer echten *Friedel-Crafts*'schen Reaktion umgesetzt wurde; dies steht in Übereinstimmung mit unserer früheren Beobachtung<sup>6)</sup>, dass die Konfiguration  $C_6H_5-CHBr-CO-$  diese Umsetzung besonders leicht eingeht. Analysendaten und Eigenschaften dieser Säure deuten auf  $\alpha, \beta$ -Tri-phenyl-milchsäure (XIV) hin. Anschliessend an die *Friedel-Crafts*'sche Reaktion scheint also auch Addition eines Benzolkerns an die Carbonylgruppe erfolgt zu sein.

Beim Mesoxalester (XVII) ist die Addition von aromatischen Kohlenwasserstoffen bei Gegenwart von konz. Schwefelsäure schon

<sup>1)</sup> K. Ziegler und B. Schnell, A. 437, 249 (1924); Methylester: W. Schlenk, H. Hillemann und I. Rodloff, A. 487, 147 (1931).

<sup>2)</sup> Intramolekulare Wasserabspaltung mit Aluminiumchlorid vgl. J. Zuckerwanik, C. 1936, II, 2896. <sup>3)</sup> B. 43, 2885 (1910).

<sup>4)</sup> Bei der in einem Fall isolierten Säure vom Smp. 162° kann es sich nicht um die von ihnen vermutete Benzyl-di-phenyl-essigsäure (Smp. 132°) handeln.

<sup>5)</sup> Die  $\alpha$ -Stellung der beiden Arylkerne bewiesen sie im Falle eines analogen Umsetzungsproduktes mit Anisol durch oxydativen Abbau.

<sup>6)</sup> Helv. 29, 114 (1946).



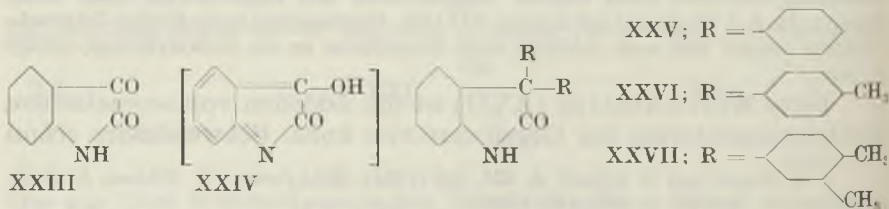
untersucht worden. *A. Guyot* und *G. Esteva*<sup>1)</sup> erhielten mit Benzol Gemische von Phenyl-tartronsäure-ester (XVIII) und Di-phenyl-malonsäure-ester (XIX), d. h. Umsetzung mit einem und zwei Mol Kohlenwasserstoff. Entsprechende Gemische erhielten sie auch mit Toluol und o-Xylol. Bei höherer Temperatur und längerer Einwirkungsdauer überwiegt die Bildung des Diarylproduktes. Dieser Befund stützt unsere oben ausgeführte Auffassung, dass bei diesen Reaktionen in erster Stufe ein Mol Kohlenwasserstoff an die Carbonylgruppe angelagert wird und die Wasserabspaltung mit einem zweiten Mol Kohlenwasserstoff eine unabhängige Sekundärreaktion darstellt.

Beim Diketo-buttersäure-ester (XX) erhielten *A. Guyot* und *V. Badonnel*<sup>2)</sup> analoge Resultate; mit Toluol und Schwefelsäure wurde ein Gemisch von  $\alpha$ -p-Tolyl-acetyl-glykolsäure-methylester (XXI) und  $\alpha$ -Di-p-tolyl-acetessigsäure-methylester (XXII) erhalten.

Eine kompliziertere Sekundärreaktion fanden *D. Vorländer* und *A. Pritzsche*<sup>3)</sup> beim Benzoyl-ameisenester, der mit Benzol und Aluminiumchlorid Fluoren-9-carbonsäure liefert. Die intermediär zu vermutende Benzilsäure konnte qualitativ nachgewiesen werden. Sie geht unter den Reaktionsbedingungen ebenfalls in Fluoren-9-carbonsäure über.

### Cyclische Dicarbonylverbindungen.

Wir begannen unsere Untersuchungen an cyclischen Dicarbonylverbindungen beim *Isatin* (XXIII), das als inneres Amid einer  $\alpha$ -Ketosäure aufgefasst werden kann. Aus der Umsetzung mit Benzol und Aluminiumchlorid erhielten wir das 3,3-Di-phenyl-oxindol<sup>4)</sup> (XXV). *A. Baeyer* und *M. J. Lazarus*<sup>5)</sup> hatten bereits festgestellt, dass diese Komponenten sich bei Gegenwart von Schwefelsäure (statt Aluminiumchlorid) nicht umsetzen. Die Stellung der eingetretenen Phenylkerne wiesen wir nach *S. Inagaki*<sup>4)</sup> durch oxydativen Abbau nach. Mit Toluol und Aluminiumchlorid erhielten wir das analoge 3,3-Di-tolyl-oxindol (XXVI); in diesem Falle geht die Reaktion auch mit Schwefelsäure<sup>5)</sup> vor sich. Mit o-Xylol entsteht das 3,3-Di-(3,4-xylyl)-oxindol (XXVII); mit Mischxylol bildet sich in selektiver Reaktion der gleiche Körper.



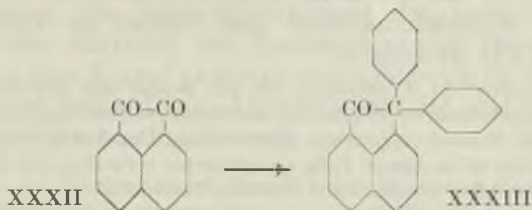
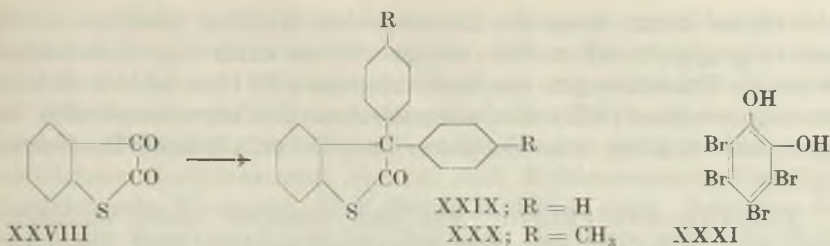
<sup>1)</sup> C. r. 148, 564, 719 (1909).

<sup>2)</sup> C. r. 148, 847, 929 (1909).

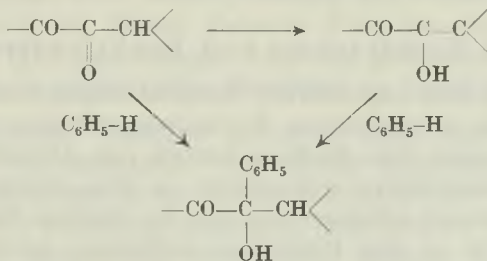
<sup>3)</sup> B. 46, 1795 (1913).

<sup>4)</sup> Diese Verbindung wurde von *S. Inagaki*, C. 1939, I, 3890, aus Dichlor-oxindol nach einer normalen *Friedel-Crafts*'schen Reaktion dargestellt.

<sup>5)</sup> B. 18, 2638 (1885).



Diese Ergebnisse ermöglichen eine vorläufige Entscheidung zwischen zwei denkbaren Mechanismen der ersten Reaktionsstufe, der Umsetzung mit einem Mol Kohlenwasserstoff. Diese könnte durch Addition entweder an eine Carbonylgruppe oder an die Doppelbindung einer Enolform der Dicarbonylverbindung vor sich gehen:



Beim Hexabrom-diacetyl<sup>1)</sup> und bei der Tribrom-brenztraubensäure könnte man das Ausbleiben der Reaktion mit Benzol und Aluminiumchlorid sowohl durch die Unmöglichkeit der Enolisierung als auch durch sterische Hinderung erklären. Beim Isatin (XXIII) ist eine Enolform sehr unwahrscheinlich; sie wäre nur durch eine o-chinoide Formulierung (XXIV) denkbar. Eine definitive Entscheidung ermöglichen die Ergebnisse beim Thio-isatin (XXVIII), bei welchem wir mit Benzol und Aluminiumchlorid 3,3-Di-phenyl-2-oxo-thionaphtan (XXIX) (3,3-Di-phenyl-2-oxo-thionaphten-di-hydrid) erhielten; mit Toluol entstand die entsprechende Verbindung (XXX). Die 3-Stellung der Arylkerne folgt aus der Analogie zu den Umsetzungsprodukten des Isatins<sup>2)</sup>. Da Thio-isatin (XXVIII) keine Enolform

<sup>1)</sup> *Helv.* **29**, 104 (1946).

<sup>2)</sup> *C. Cländea*, *C.* **1939**, II, 1675, kondensierte Thio-isatin und Phenole mit Schwefelsäure und oxydierte die entstandenen Produkte zu Triphenyl-methanfarbstoffen.

mehr bilden kann, muss die Reaktion auf direkter Addition an die Carbonylgruppe beruhen. Eine weitere Stütze dafür liegt in den schon erwähnten Umsetzungen des Mesoxalesters (XVII) und des Diketobuttersäure-esters (XX) mit aromatischen Kohlenwasserstoffen bei Gegenwart von konz. Schwefelsäure; hier ist ebenfalls keine Enolisierung möglich.

Tetrabrom-o-chinon, das sich ebenfalls nicht enolisieren kann, zeigt nicht die erwartete Reaktion, sondern wird unter dem Einfluss von Aluminiumchlorid und Benzol zu Tetrabrom-brenzcatechin (XXXI) hydriert<sup>1</sup>.

Beim Indandion-(1,2) erhielten wir mit Benzol und Aluminiumchlorid einen farblosen, schön kristallisierten Körper von der Summenformel  $C_{27}H_{22}O$ ; es sind also drei Phenylkerne in die Molekel eingetreten. Eine analoge Umsetzung wurde mit Toluol erhalten. Die Reaktion ist in diesem Falle komplizierter verlaufen; wir sind weiterhin mit der Aufklärung der dabei entstandenen Produkte beschäftigt.

Dagegen reagiert *Acenaphtenchinon* (XXXII), bei dem ebenfalls keine Enolform gebildet werden kann, leicht mit aromatischen Kohlenwasserstoffen. *M. Zuffa* stellte fest<sup>2</sup>, dass die Reaktion mit Benzol zu 1,1-Di-phenyl-acenaphtenon-(2) (XXXIII) führt, das er jedoch besser aus Dichlor-acenaphtenon-(2) nach einer echten *Friedel-Crafts*'schen Reaktion darstellte.

#### Einfluss des Katalysators und Reaktionsmechanismus.

Wie wir an dem angeführten Material zeigen konnten, führt die Umsetzung von aromatischen Kohlenwasserstoffen mit Carbonylverbindungen unter dem Einfluss sowohl von Aluminiumchlorid als auch von Schwefelsäure weitgehend zu den gleichen Produkten. Beide Katalysatoren scheinen hier also im gleichen Sinne zu wirken; wo Unterschiede in den Produkten auftreten, lassen sie sich auf verschiedenes Verhalten bei den sekundären Umsetzungen zurückführen. Dagegen dürften Unterschiede zwischen den beiden Katalysatoren bei der uns in erster Linie interessierenden Primärreaktion, der Addition des aromatischen Kernes an die Carbonylgruppe, nur quantitativer Natur sein und lediglich über Eintreten oder Ausbleiben der Reaktion entscheiden. Wir nehmen also an, dass Aluminiumchlorid bei diesem Reaktionstypus als saurer Katalysator wirkt.

Zum gleichen Typus der durch Säuren katalysierten Addition an Carbonylgruppen sind auch Umsetzungen der oben besprochenen und anderer Dicarbonylverbindungen mit Phenolen, Phenoläthern und tertiären aromatischen Aminen zu rechnen; dabei werden Schwefelsäure, Salzsäure, Zinkchlorid und Essigsäure als Katalysa-

<sup>1</sup> Über Reduktionsreaktionen bei Gegenwart von Aluminiumchlorid vgl. *G. Kränzlein*, Aluminiumchlorid in der organischen Chemie (1939), S. 160.

<sup>2</sup> *B.* 43, 2915 (1910).



toren verwendet<sup>1)</sup>. Die Reaktion setzt am Benzolkern an den durch die Substituenten aktivierten Stellen ein; unter Umsetzung mit einem oder zwei Mol der aromatischen Komponente entstehen Produkte, die den oben beschriebenen analog sind. Entsprechend der grösseren Reaktionsfähigkeit der Phenole und Amine genügen hier schon schwächere Katalysatoren als bei den Kohlenwasserstoffen. Eine vergleichende Übersicht über dieses Material zeigt, dass das Eintreten der Reaktion durch drei Faktoren bestimmt wird: die Stärke des Katalysators, die Reaktionsfähigkeit der aromatischen Komponente und die Aktivität der Carbonylgruppe. Dabei ergibt sich für die Stärke des Katalysators etwas folgende (in abnehmendem Sinne geordnete) Reihenfolge: Aluminiumchlorid und Schwefelsäure, Salzsäure und Zinkchlorid, Eisessig.

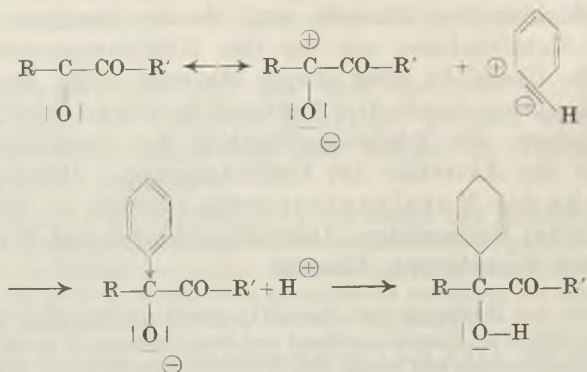
Vorversuche mit Borfluorid und Eisen(III)-chlorid ergaben, dass diese Katalysatoren schwächer wirken als Aluminiumchlorid und Schwefelsäure; es wurden mit Dibromdiacetyl, Brenztraubensäure und Isatin und Kohlenwasserstoffen nur Ausgangsmaterial zurückerhalten. — Dibromdiacetyl, Isatin und Thioisatin setzen sich mit Benzol bei Gegenwart von Aluminiumchlorid um, nicht dagegen mit Schwefelsäure. Dies deutet darauf hin, dass hier Aluminiumchlorid der stärkere Katalysator ist.

Die Reaktionsfähigkeit der aromatischen Komponente sinkt in der Reihenfolge: tert. Amine, Phenole und Phenoläther, Kohlenwasserstoffe (*o*-Xylol, Toluol, Benzol). Über die zur Aktivierung der Carbonylgruppe nötigen Faktoren gedenken wir nach Vorliegen weiterer experimenteller Resultate zu berichten.

Die gewonnenen Resultate gestatten auch, einen Mechanismus der Reaktion vorzuschlagen. Wie bereits angeführt, ist als erste Stufe die Addition des aromatischen Kernes an die Carbonylgruppe anzunehmen. Wir vermuten, dass unter dem Einfluss von Aluminiumchlorid die für aromatische Substanzen normale kationische Substitution stattfindet; in Übereinstimmung damit erleichtern Elektronendonatoren ( $\text{CH}_3-$ ,  $\text{HO}-$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}-$ ) die Reaktion des Kernes. Die zur Reaktion nötige Aufrichtung der Carbonylgruppe wird einerseits durch aktivierend wirkende Nachbarsubstituenten befördert, andererseits durch den Katalysator, der sich mit seiner Elektronen-

<sup>1)</sup> Phenyl-brenztraubensäure: *A. Bistrzycki* und *L. Mauron*, *B.* **43**, 2885 (1910); *Lamoni*, Diss. Freiburg 1910. Brenztraubensäure: *C. Böttinger*, *B.* **16**, 2071, 2404 (1883); *B. Homolka*, *B.* **18**, 987 (1885). Mesoxalester: *A. Guyot* und *E. Michel*, *C. r.* **148**, 230 (1909); *A. Guyot* und *G. Esteva*, *C. r.* **148**, 719 (1909); *A. W. Dox* und *A. Thomas*, *Am. Soc.* **45**, 1813 (1923). Diketo-buttersäure-ester: *A. Guyot* und *G. Esteva*, *C. r.* **148**, 847 (1909); **149**, 929 (1909). Benzoyl-ameisensäure-ester: *A. Peter*, *B.* **18**, 539 (1885). Isatin: *A. Baeyer* und *M. J. Lazarus*, *B.* **18**, 2637 (1885); *S. Inagaki*, *C.* **1933**, II, 2133; **1939**, I, 3890. Thioisatin: *C. Căndea*, *C.* **1923**, III, 218; **1939**, II, 1675. Acenaphtenchinon: *M. Zsuffa*, *B.* **43**, 2915 (1910); *I. Matei*, *B.* **62**, 2095 (1929); **65**, 1623 (1932); **67**, 1834 (1934); **71**, 2292 (1938). Phenanthrenchinon: *D.R.P.* 109344; *C.* **1900**, II, 360; *P. G. Sergejew*, *C.* **1937**, II, 3600.

lücke an die aufgerichtete Carbonylgruppe anlagert<sup>1)</sup>. Ausserdem hat der Katalysator die Funktion, die Polarisation im aromatischen Kern zu unterstützen<sup>2)</sup>. Die Additionsreaktion lässt sich also folgendermassen formulieren:



Die Reaktion kann auf der Stufe der so gebildeten  $\alpha$ -Oxycarbonylverbindung stehen bleiben (Diacetyl und seine Derivate, Mesoxalester, Diketo-buttersäure-ester, Mono- und Di-brom-brenztraubensäure); oder es kann in einer zweiten Stufe in der oben diskutierten Weise mit einer zweiten Molekel Kohlenwasserstoff Wasser abgespalten werden. Dass diese zweite Stufe gewöhnlich direkt und nicht über intramolekulare Wasserabspaltung mit nachfolgender Addition des aromatischen Kernes an die Doppelbindung erfolgt, zeigt sich auch daran, dass  $\alpha, \beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen Arylkerne unter den angewandten Bedingungen in  $\beta$ -Stellung addieren<sup>3)</sup>; nur im Fall der Phenyl-brenztraubensäure-Aluminiumchlorid-Reaktion konnte man aus den entsprechenden Produkten auf teilweise erfolgende intramolekulare Wasserabspaltung schliessen.

Ein anderer Reaktionsmechanismus für die Umsetzung mit dem zweiten Mol der aromatischen Komponente würde in deren Reaktion mit der anderen Carbonylgruppe bestehen. Das so gebildete Pinakon könnte sich in bekannter Weise durch eine Pinakolinumlagerung in das Monoketon verwandeln. *I. Matei* und *E. Bogdan*<sup>4)</sup>, die diesen Mechanismus vorschlugen, isolierten im Fall der Umsetzung von

<sup>1)</sup> Nur mit wenigstens molaren Mengen Katalysator werden brauchbare Umsetzungen erzielt; für optimale Ausbeuten sind 2 Mol erforderlich, da auch die zweite Carbonylgruppe in bekannter Weise Komplexe bildet. Vgl. *M. Coenen*, Diss. Bonn 1935; *A. Wohl* und *E. Wertyporoch*, B. **64**, 1357 (1931).

<sup>2)</sup> *A. Schaarschmidt*, Ang. **37**, 286 (1924); *H. J. Prins*, Chem. Weekbl. **24**, 165 (1927); *G. Dougherty*, Am. Soc. **51**, 576 (1929); *C. D. Nenitzescu* und Mitarbeiter, A. **491**, 210 (1931); *K. Bodendorf* und *H. Böhme*, A. **516**, 1 (1935).

<sup>3)</sup> *I. F. Eijkman*, C. **1908**, II, 1100; *K. v. Auwers* und *E. Auffenberg*, B. **52**, 110 (1919); *A. McKenzie* und *F. Barrow*, Soc. **119**, 69 (1921); *K. v. Auwers* und *R. Hügel*, J. pr. [2] **143**, 166 (1935).

<sup>4)</sup> B. **67**, 1834 (1934).

Acenaphtenchinon (XXXII) mit m-Kresol und  $\beta$ -Naphthol Zwischenprodukte, die sie als Pinakone formulierten. Sie gaben jedoch keinen Beweis für die aufgestellte Struktur; ausserdem erscheint die von ihnen postulierte 7-Ring-Formel wenig wahrscheinlich. Im Fall der  $\alpha$ -Ketosäuren ist eine derartige doppelte Addition ausgeschlossen; bei den meisten Umsetzungen von  $\alpha$ -Diketonen ist sie unwahrscheinlich, da sich immer wieder zeigte, dass zur Addition die aktivierende Wirkung einer benachbarten Carbonylgruppe erforderlich ist; nach der Umsetzung der ersten Carbonylgruppe fehlt diese aktivierende Wirkung auf das zweite Carbonyl und das Produkt verhält sich wie ein Monoketon<sup>1)</sup>.

Der eine von uns (J. W.) wünscht der *Ciba Aktiengesellschaft* auch an dieser Stelle für Unterstützung dieser Arbeit den verbindlichsten Dank auszusprechen.

### Experimenteller Teil.

#### Brenztraubensäure (I).

Kondensation mit Benzol und Aluminiumchlorid. 2 g Brenztraubensäure werden mit 70 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol übergossen, unter Rühren mit 4 g gepulvertem Aluminiumchlorid (ca. 1½ Mol) versetzt und im Wasserbad innert einer halben Stunde von 30° auf 60° erwärmt; dabei ist eine starke Chlorwasserstoffentwicklung zu beobachten. Nach einer Stunde bei 60° lässt man erkalten, giesst die dunkelbraune Lösung samt dem schwarzen Rückstand in Eiswasser, fügt wenig Salzsäure hinzu und trocknet die abgetrennte orange, grünlich fluoreszierende Benzollösung mit Natriumsulfat und Natriumhydrogencarbonat. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum bleibt ein gelbes Pulver, das in Sodalösung gelöst und, nach Entfernen der neutralen Verunreinigungen mit Äther, durch 2-n. Salzsäure wieder ausgefällt wird. Man erhält 1 g einer farblosen Säure (Ausbeute: 18% der Theorie), die nach Umkrystallisieren aus absolutem Äther bei 170–171° schmilzt.  $\alpha$ -Di-phenyl-propionsäure (III) (Lit.<sup>2)</sup> Smp. 171–172°).

#### Atrolactinsäure (II).

Die Darstellung erfolgte nach K. Freudenberg, Todd und Seidler<sup>3)</sup>. Die Entwässerung der Säure beschreibt C. Böttinger<sup>4)</sup>.

Kondensation mit Benzol und Aluminiumchlorid. 2 g Atrolactinsäure (II) werden in 80 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol gelöst, unter Rühren mit 2,4 g Aluminiumchlorid versetzt und eine Stunde auf 65° erhitzt. Die gelb-braune Lösung wird nach Erkalten samt dem schwarzen Rückstand in der üblichen Weise aufgearbeitet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels bleibt ein gelbes Öl zurück, das beim Anreiben krystallin wird; die Krystallisation wird durch Verreiben mit 5 cm<sup>3</sup> Petroläther vervollständigt. Man erhält 1,5 g (Ausbeute: 55% der Theorie) farbloses Pulver. Es wird zuerst über das Natriumsalz gereinigt und dann aus Benzol-Petroläther umkrystallisiert. Smp. 170–171°.  $\alpha$ -Di-phenyl-propionsäure (III).

Kondensation mit Benzol und Schwefelsäure. 2 g Atrolactinsäure (II) werden in 10 cm<sup>3</sup> auf 0° abgekühlter konz. Schwefelsäure suspendiert und unter kräftigem Rühren und Eiskühlung 3 cm<sup>3</sup> absolutes Benzol zusetzt. Die Atrolactinsäure geht in Lösung und die Masse färbt sich orange-rot. Nach einer Stunde wird sie in Eiswasser eingerührt und die Di-phenyl-propionsäure in Äther aufgenommen. Aufarbeitung wie oben beschrieben. Die Ausbeute ist wegen teilweiser Verharzung schlechter als bei Verwendung von Aluminiumchlorid. Nach Umkrystallisieren liegt der Smp. bei 170–171°.  $\alpha$ -Di-phenyl-propionsäure (III).

<sup>1)</sup> Helv. 29, 113 (1946).

<sup>2)</sup> C. Böttinger, B. 14, 1595 (1881). Kondensation mit Schwefelsäure.

<sup>3)</sup> A. 501, 214 (1933).

<sup>4)</sup> B. 14, 1235 (1881).



Kondensation mit Toluol und Aluminiumchlorid. 2 g Atrolactinsäure (II) und 2,4 g Aluminiumchlorid in 80 cm<sup>3</sup> absolutem Toluol werden wie oben beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet. Es hinterbleibt nach Abdestillieren des Lösungsmittels ein gelbes Öl, das beim Anreiben krystallisiert. Nach Verreiben mit 5 cm<sup>3</sup> Petroläther erhält man 1 g farblose Säure (Ausbeute: 35% der Theorie). Sie wird aus verdünntem Methanol und anschliessend aus Benzol-Petroläther umkrystallisiert und schmilzt bei 131—132°.  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -p-tolyl-propionsäure (IV) (Lit.<sup>1)</sup> Smp. 128°).

#### Monobrom-brenztraubensäure (V).

Diese Säure wurde zuerst von *Ch. F. Ward*<sup>2)</sup> krystallisiert erhalten. Da er keine genaue Vorschrift angibt, beschreiben wir die Bromierung ausführlicher:

Zu 13,9 cm<sup>3</sup> Brenztraubensäure (I) (0,2 Mol) werden in einem Dreihalskolben unter kräftigem Rühren und Durchleiten eines schnellen Stromes von trockenem Kohlendioxyd 10,2 cm<sup>3</sup> trockenes Brom zugetropft. Dabei entweichen reichliche Mengen von Bromwasserstoff. Man hält die Temperatur noch 20 Minuten bei 40° und extrahiert dann die Mischung nach Stehen über Nacht viermal mit je 50 cm<sup>3</sup> heissem, aber nicht siedendem Benzol. Es bleiben ca. 2 cm<sup>3</sup> Brenztraubensäure ungelöst. Unter Durchleiten von Kohlendioxyd wird das Lösungsmittel abdestilliert. Nach drei Tagen Stehen bei 0° ist der farblose Rückstand völlig krystallisiert. Man erhält ca. 23 g (Ausbeute: 70% der Theorie) an Monobrom-brenztraubensäure, die, aus Benzol umkrystallisiert, lange Nadeln vom Smp. 54—56° bildet.

Kondensation mit Benzol und Aluminiumchlorid. 3 g Brom-brenztraubensäure (V) werden mit 4,9 g Aluminiumchlorid in 100 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol versetzt. Versuchsanordnung wie beschrieben; nach Zersetzen und Aufarbeiten wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert; es bleibt ein gelbes Öl, das in Sodalösung aufgenommen wird. Mit Äther werden die neutralen Verunreinigungen (gelbes Öl) entfernt. Beim Ansäuern mit 2-n. Salzsäure fällt die Säure in weissen Krystallen aus. Sie wird in Äther aufgenommen und aus Benzol-Petroläther umkrystallisiert. Nach mehrfachem Umkrystallisieren bleibt der Schmelzpunkt unscharf bei 117—140°. Die Substanz enthält kein Brom mehr, daher wurde das Gemisch nicht näher untersucht.

Kondensation mit Benzol und Schwefelsäure. 2 g Brom-brenztraubensäure werden in 10 cm<sup>3</sup> auf 0° abgekühlter konz. Schwefelsäure suspendiert und unter starkem Rühren tropfenweise mit 3 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol versetzt. Die Säure geht in Lösung; diese färbt sich allmählich dunkelrot und wird zähflüssig. Nach einer Stunde Rühren scheidet sich ein weisser Niederschlag ab. Man lässt 4 Stunden stehen und zersetzt dann durch vorsichtiges Eingiessen in Eiswasser. Die abgeschiedene Säure ist leicht violett gefärbt. Nach Reinigen über das Natriumsalz erhält man 3,5 g weisse Substanz (Ausbeute: 90% der Theorie). Die Säure ist in Benzol schwer, in Alkohol leichter löslich und schmilzt nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 197—198° (unter Abgabe von Kohlendioxyd). Farblose Nadeln. Es handelt sich um  $\alpha$ -Di-phenyl- $\beta$ -brom-propionsäure (VIII).

3,650 mg Subst. gaben 2,329 mg AgBr

C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>Br Ber. Br 26,19 Gef. Br 27,17%

Das Natriumsalz der Säure ist in Wasser mässig löslich und krystallisiert in farblosen Nadeln, die bei 79—80° schmelzen.

Kondensation mit Toluol und Aluminiumchlorid. 2 g Brom-brenztraubensäure (V) werden in 100 cm<sup>3</sup> absolutem Toluol gelöst und mit 5 g (2 Mol) Aluminiumchlorid unter Rühren wie beschrieben umgesetzt. Die dunkelbraune Lösung wird durch Eingiessen in Eiswasser zersetzt. Aus der abgetrennten grünlichen Toluollösung werden die Säuren mit Sodalösung extrahiert. Nach Abdestillieren des Toluols bleibt ein Neutralkörper zurück. Die Sodalösung wird angesäuert und mit Äther ausgezogen. Nach Abtrennen, Trocknen und Abdestillieren des Äthers bleibt ein blassgelbes Öl, das nach

1) *P. Ramart und Amagat*, C. r. **179**, 899 (1924).

2) *Soc.* **123**, 2207 (1923); Smp. 56—59°, farblose Nadeln.

längerem Anreiben teilweise krystallisiert. Es wird in Benzol aufgenommen und durch sukzessives Zufügen von Petroläther und längeres Stehenlassen krystallin erhalten. Nach zweimaligem Umlösen aus Benzol-Petroläther liegt der Smp. bei 129—131°. p-Methyl- $\beta$ -brom-atrolactinsäure ( $\alpha$ -p-Tolyl- $\beta$ -brom-milchsäure) (VII).

6,428; 5,290 mg Subst. gaben 4,676; 3,914 mg AgBr

$C_{10}H_{11}O_3Br$  Ber. Br 30,84 Gef. Br 30,96; 31,49%

Methylester. 0,3 g  $\alpha$ -p-Tolyl- $\beta$ -brom-milchsäure (VII) werden in überschüssige ätherische Diazomethanlösung eingetragen und drei Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Beim Abdunsten resultiert ein Öl, das nach zwei Tagen Stehen zu farblosen Krystallen erstarrt. Sie sind in Alkohol und Methanol sehr leicht löslich und krystallisieren aus verdünntem Methanol in farblosen Blättchen vom Smp. 71—72°.

3,704 mg Subst. gaben 6,577 mg  $CO_2$  und 1,609 mg  $H_2O$

5,447 mg Subst. gaben 3,631 mg AgBr

$C_{11}H_{13}O_3Br$  Ber. C 48,35 H 4,80 Br 29,29%

Gef. „ 48,46 „ 4,86 „ 28,37%

Kondensation mit o-Xylol und Schwefelsäure. 2 g Brom-brenztraubensäure (V) werden in 10 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure von 0° gelöst und tropfenweise unter Rühren mit 2 cm<sup>3</sup> o-Xylol versetzt, wobei sich die Lösung rot färbt. Nach einer halben Stunde hat sich ein dicker weisslicher Brei abgeschieden. Nach Eingiessen in Eiswasser fällt eine rote, zähe Masse aus. Die Lösung wird abdekantiert und der Niederschlag in Sodalösung aufgenommen. Aus dieser werden die neutralen Anteile mit Äther extrahiert. Nach Ansäuern der Sodalösung werden die Säuren in Äther aufgenommen. Aus dieser Ätherfraktion resultiert nur wenig gelbes, nicht krystallisierendes Öl. Dagegen werden aus der neutralen Ätherfraktion 0,8 g gelbe, krystalline Substanz erhalten. Die noch bromhaltigen Krystalle werden in Alkohol gelöst und bilden farblose Nadeln vom Smp. 141—143°.

Gef. C 80,03 H 7,17%

#### Dibrom-brenztraubensäure (IX)<sup>1</sup>.

Kondensation mit Benzol und Aluminiumchlorid. 4 g Dibrom-brenztraubensäure (IX) werden in 150 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol gelöst und unter Rühren mit 4 g (2 Mol) Aluminiumchlorid versetzt. Nach einstündigem Erwärmen ist die Lösung dunkelbraun. Sie wird zusammen mit dem dunklen Rückstand in Eiswasser eingerührt und die Benzollösung nach Zufügen von wenig Salzsäure abgetrennt. Die Säure wird mit Sodalösung ausgeschüttelt, und diese Lösung nach Ansäuern ausgeäthert. Nach Abdestillieren des Äthers erhält man 3,5 g (Ausbeute: 67% der Theorie) an grauer Dibrom-atrolactinsäure (X). Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Chloroform resultieren farblose Nadeln vom Smp. 165—167°. Dibrom-atrolactinsäure: (Lit.<sup>1</sup>) Smp. 167°).

$C_9H_8O_3Br_2$  Ber. C 33,37 H 2,49%

Gef. „ 33,01 „ 2,93%

#### Phenyl-brenztraubensäure (XI).

Die Darstellung erfolgte nach Org. Synth.<sup>2</sup>) aus Acetamin-zimtsäure.

Kondensation mit Benzol und Aluminiumchlorid. 4 g Phenyl-brenztraubensäure werden in 140 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol gelöst und mit 7 g Aluminiumchlorid versetzt. Die orange-braune Lösung wird unter Rühren in einer halben Stunde auf 75° erhitzt und 2 Stunden bei dieser Temperatur gehalten<sup>3</sup>). Es findet lebhafte Chlorwasserstoffentwicklung statt. Nach Abkühlen und Zersetzen wird die milchig-trübe Benzollösung abgetrennt; mit verdünnter Natriumcarbonatlösung werden die Säuren ausgeschüttelt (s. u.). Die Benzollösung wird mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum

<sup>1</sup>) C. Böttinger, B. 14, 1235 (1881).

<sup>2</sup>) Coll. Vol. 11, 519.

<sup>3</sup>) Bei milderen Bedingungen bleibt ziemlich viel Ausgangsmaterial unumgesetzt.

eingedampft. Es bleibt ein gelbes, zähes Öl zurück, das nach längerem Stehen und Anreiben krystallin erhalten wird. Ausbeute an Neutralkörper 0,7 g. Er ist in Benzol leicht, in Alkohol und Petroläther schwer löslich. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Benzol-Petroläther farbloses Pulver vom Smp. 255° (Rotfärbung ab 245°).

4,271 mg Subst. gaben 10,171 mg CO<sub>2</sub> und 1,971 mg H<sub>2</sub>O

(C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> O <sub>3</sub> ) <sub>n</sub>	Ber. C 65,85	H 4,92%
	Gef. „ 64,99	„ 5,16%

Die Analysenwerte deuten auf ein Polymeres der Phenyl-brenztraubensäure hin.

Der Sodaauszug der sauren Anteile wird mit verdünnter Salzsäure versetzt und mit Äther mehrmals extrahiert. Nach Trocknen und Abdestillieren bleibt ein Öl, das beim Anreiben fast vollständig krystallisiert. Es wird mit 10 cm<sup>3</sup> Benzol verrieben, abfiltriert und auf Ton getrocknet. Man erhält 3,5 g farblose Säure (Ausbeute: 48% der Theorie). Der Schmelzpunkt des Rohproduktes von 125—180° zeigt, dass keine einheitliche Substanz vorliegt; die grüne Färbung mit Eisen(III)-chlorid deutet auf Beimischung von Ausgangsmaterial hin. Durch fraktionierte Krystallisation aus Benzol kann eine Säure isoliert werden, die nach neunmaligem Umkrystallisieren bei 213—215° schmilzt, frei von Ausgangsmaterial ist, aber noch geringe Mengen einer weiteren Säure enthält. Durch folgende Aufarbeitung können die Komponenten rein isoliert werden:

3 g des rohen Säuregemisches werden in eine ätherische Lösung von Diazomethan (aus 6 g Nitroso-methylharnstoff) eingetragen. Nach 3 Stunden Stehen fallen 2 g farblose Krystalle aus. Sie werden von der Ätherlösung getrennt. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Methanol ist der Smp. bei 162° konstant.

Verseifung. 0,25 g Ester werden in 15 cm<sup>3</sup> 80-proz. Methanol mit 7 g Kaliumhydroxyd<sup>1</sup>) 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Nach Erkalten wird die klare Lösung mit Äther von neutralen Verunreinigungen befreit. Beim Ansäuern der alkalischen Lösung erhält man 0,15 g einer Säure, die über das Natriumsalz und anschliessend durch Umkrystallisieren aus Benzol gereinigt den Smp. 217—218° zeigt. α, β, β-Triphenyl-propionsäure (XVI) (Lit.<sup>2</sup>) Smp. 211; 222°. Ester Smp. 159°).

C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 83,42	H 6,01%
	Gef. „ 83,75	„ 6,17%

Das ätherische Filtrat von der beschriebenen ersten Esterkrystallisation wird mit wenig verdünnter Salzsäure von überschüssigem Diazomethan befreit, mit Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und auf 10 cm<sup>3</sup> eingeeengt; beim Erkalten fallen farblose derbe Krystalle vom Roh-Smp. 116—126°; durch Umkrystallisieren lässt sich der Schmelzpunkt nicht verbessern. Durch Behandlung mit *Girard*-Reagens T werden 0,1 g Phenyl-brenztraubensäure-methylester entfernt. Der Schmelzpunkt der ketonfreien Ester liegt darauf bei 117—120°. Zur definitiven Reinigung werden 0,3 g Estergemisch an 30 g<sup>3</sup>) Aluminiumoxyd adsorbiert und mit Hexan eluiert. Aus den ersten 200 cm<sup>3</sup> Eluat werden 0,2 g Ester erhalten, die nach Umkrystallisieren aus Methanol bei 125—126° schmelzen. In den folgenden Hexanfraktionen sind nur Gemische enthalten; nach deren Entfernung werden mit Hexan-Benzol (9:1) 0,05 g Ester vom Smp. 160—162° eluiert, die mit dem oben beschriebenen Ester keine Schmelzpunkts-erniedrigung geben. Der Ester vom Smp. 125—126° wurde zur Analyse im Vakuum getrocknet.

C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 83,49	H 6,37%
	Gef. „ 82,93	„ 6,46%

Verseifung. 0,15 g des Esters vom Smp. 125—126° werden mit 5 cm<sup>3</sup> 50-proz. wässriger Kalilauge und 5 cm<sup>3</sup> Methanol 3 Stunden lang auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Erkalten wird die klare Lösung angesäuert; es fallen 0,12 g einer farblosen Säure, deren Schmelzpunkt nach Umkrystallisieren aus Benzol-Petroläther bei 130° liegt.

<sup>1</sup>) 1-n. methanolische Kalilauge bewirkt keine Verseifung.

<sup>2</sup>) I. F. Eijkman, C. 1908, II, 1100; E. P. Kohler, Am. Soc. 33, 156 (1911).

<sup>3</sup>) Kürzere Säulen genügen nicht zur Reinigung.



Benzyl-di-phenyl-essigsäure (XV) (Lit.<sup>1</sup>) Smp. 130—132°, Methylester Smp. 125—127°).

$C_{21}H_{18}O_2$	Ber. C 83,42	H 6,01%
	Gef. .. 83,52	.. 6,40%

Brom-phenyl-brenztraubensäure<sup>2</sup>).

Kondensation mit Benzol und Aluminiumchlorid. 1 g Brom-phenyl-brenztraubensäure wird in 100 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol gelöst und mit 1,5 g Aluminiumchlorid versetzt. Die Lösung ist nach Erwärmen schwarz und enthält einen beträchtlichen Niederschlag. Bei der üblichen Aufarbeitung verbleibt nach Abdestillieren des Benzols ein schmieriger Krystallkuchen, der in Sodalösung aufgenommen wird. Die Lösung wird ausgeäthert, mit 2-n. Salzsäure angesäuert und erneut ausgeäthert. Der neutrale Extrakt liefert ein nicht krystallisierendes Öl, während der saure Ätherteil mit Harz vermischte Krystalle ergibt, die sich nur schwierig reinigen lassen. Daher werden sie mit Diazomethan verestert; der Methylester wird aus Benzol-Petroläther umkrystallisiert. Es werden kleine farblose Nadeln vom Smp. 174—175° erhalten. Die Substanz ist bromfrei.  $\alpha, \beta, \beta$ -Tri-phenyl-milchsäure-methylester (XIV)<sup>3</sup>).

3,826 mg Subst. gaben 11,233 mg CO<sub>2</sub> und 2,127 mg H<sub>2</sub>O

$C_{22}H_{20}O_3$	Ber. C 79,49	H 6,07%
	Gef. .. 80,12	.. 6,22%

Die Kondensation mit Schwefelsäure + Benzol wie auch mit Toluol + Aluminiumchlorid führte nicht zu krystallisierten Produkten.

Cyclische Dicarbonylverbindungen.

3,3-Di-phenyl-oxindol (XXV).

3 g Isatin werden in 200 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol suspendiert und mit 5,5 g (2 Mol) gut gepulvertem Aluminiumchlorid versetzt. Die Temperatur wird während einer Stunde bei 75° gehalten, wobei sich die Lösung allmählich dunkel rotbraun färbt. Nach Erkalten wird sie samt dem schwarzen Rückstand in Eiswasser eingerührt und in der üblichen Weise aufgearbeitet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum bleiben 4 g leicht gelbliche, krystallisierte Substanz. (Ausbeute: 69% der Theorie). Das Di-phenyl-oxindol (XXV) ist in Petroläther schwer, in Benzol leicht löslich. Zum Umkrystallisieren löst man es in Benzol und überschichtet mit Petroläther, wobei man farblose Prismen vom Smp. 225—226° erhält (Lit.<sup>4</sup>) Smp. 230—231°).

$C_{20}H_{15}ON$	Ber. N 4,91	Gef. N 4,60%
------------------	-------------	--------------

Der Beweis der Struktur wurde durch oxydativen Abbau erbracht.

Oxydation zu 3,3-Di-phenyl-isatosäure-anhydrid. 1 g 3,3-Di-phenyl-oxindol (XXV) wird in 8 cm<sup>3</sup> Eisessig warm gelöst und nach Erkalten mit 1 cm<sup>3</sup> einer 50-proz. wässrigen Chromtrioxydlösung versetzt. Man erwärmt die dunkle Lösung eine Stunde lang auf dem Wasserbad, worauf beim Abkühlen ein Teil des Säure-anhydrids ausfällt; eine weitere Menge wird durch vorsichtiges Ausfällen mit Wasser erhalten. Aus Eisessig krystallisiert die Substanz in farblosen Nadeln vom Smp. 238—239° (Lit.<sup>4</sup>) 239—240°. Die Ausbeute an reiner Substanz beträgt 0,7 g (67% der Theorie).

$C_{20}H_{15}O_2N$	Ber. N 4,65	Gef. N 4,29%
--------------------	-------------	--------------

Das Säure-anhydrid löst sich in konz. Schwefelsäure mit roter Farbe und unter Kohlendioxydentwicklung, wobei es in o-Amino-triphenyl-carbinol übergeht.

<sup>1</sup>) K. Ziegler und B. Schnell, A. 437, 249 (1924); W. Schlenk, H. Hillemann und I. Rodloff, A. 487, 147 (1931).

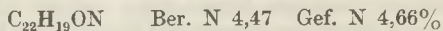
<sup>2</sup>) B. Sobin und G. B. Bachmann, Am. Soc. 57, 2458 (1935).

<sup>3</sup>) E. P. Kohler und N. Weiner, Am. Soc. 56, 434 (1934).

<sup>4</sup>) S. Inagaki, C. 1933, II, 2133; J. Pharm. Soc. Japan, 53, 133 (1933).

## 3,3-Di-p-tolyl-oxindol (XXVI).

Gleiche Versuchsanordnung wie oben. Aus 2 g Isatin und 3 g Aluminiumchlorid in 100 cm<sup>3</sup> absolutem Toluol werden 3,8 g (90% der Theorie) eines roten Öls erhalten, das beim Abkühlen erstarrt und zu einem weisslichen Pulver zerstoßen werden kann. Man erhält den Körper kristallin, wenn man das Pulver in Benzol löst, mit Petroläther überschichtet und langsam (2 Tage) auskristallisieren lässt, ohne dass das Lösungsmittel eindunstet. Der Schmelzpunkt liegt bei 199° (Lit.<sup>1)</sup> Smp. 200°.

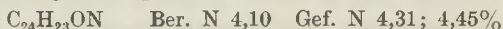


## 3,3-Di-(o-xylol)-oxindol (XXVII).

2 g Isatin werden mit 3,5 g Aluminiumchlorid in 140 cm<sup>3</sup> trockenem, technischem Xylol umgesetzt. Versuchsanordnung und Aufarbeitung wie oben beschrieben. Nach Abdestillieren des Xylols im Vakuum erhält man das Oxindolderivat (XXVII) als farbloses Krystallpulver in einer Ausbeute von 3,5 g (77% der Theorie). Aus Alkohol kristallisieren farblose, opaleszierende Blättchen vom Smp. 219—220° aus.

Ein entsprechender Versuch im kleinen Masstab mit reinem o-Xylol ergab das gleiche Produkt vom Smp. 219—220°; mit dem aus Mischxylol erhaltenen Produkt ergab eine Mischprobe keine Schmelzpunktserniedrigung. Damit ist erwiesen, dass auch in diesem Falle, wie in der Diacetylreihe, das o-Xylol das reaktionsfähige Isomere ist und dass aus dem Mischxylol nur dieses reagiert.

4,37; 3,49 mg Subst. gaben 1,68; 1,39 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°, 741; 740 mm)

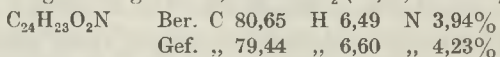


Oxydation zu 3,3-Di-(o-xylol)-isatosäure-anhydrid. 1 g 3,3-Di-(o-xylol)-oxindol (XXVII) wird in 20 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, 1 cm<sup>3</sup> 50-proz. wässrige Chromtrioxydlösung zugegeben und eine Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Mit Wasser wird ein zähes Produkt ausgefällt, das getrocknet, pulverisiert und aus verdünntem Alkohol umkristallisiert wird. Die Rohausbeute beträgt 0,7 g (67% der Theorie). Der Schmelzpunkt liegt nach dreimaligem Umkristallisieren konstant bei 199—200°.

Das Säure-anhydrid ist in Benzin, Petroläther, Dioxan und Essigester sehr leicht löslich. In konz. Schwefelsäure löst es sich mit roter Farbe unter Entwicklung von Kohlendioxyd.

3,790 mg Subst. gaben 11,033 mg CO<sub>2</sub> und 2,235 mg H<sub>2</sub>O

7,122 mg Subst. gaben 0,263 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (17,5°, 741 mm)

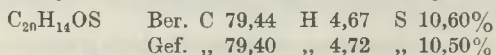


## 3,3-Di-phenyl-2-oxo-thionaphtan (XXIX).

1 g Thio-isatin (XXVIII) wird in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol gelöst, mit 1 g Aluminiumchlorid versetzt und unter Rühren eine Stunde bei 70° gehalten. Nach Erkalten rührt man die dunkelbraune Lösung samt Rückstand in Eiswasser ein und arbeitet wie üblich auf. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels bleiben 1,4 g (77% der Theorie) orange, krümelige Substanz zurück, die mit Methanol in kleinen Portionen extrahiert werden. Beim Erkalten fallen aus der Lösung 1,3 g fast farblose Krystalle aus. Nach Umkristallisieren aus Methanol schmelzen sie bei 128°.

3,767 mg Subst. gaben 10,96 mg CO<sub>2</sub> und 1,59 mg H<sub>2</sub>O

2,912 mg Subst. verbr. 0,954 cm<sup>3</sup> 0,02-n. KJO<sub>3</sub>



<sup>1)</sup> A. Baeyer und M. J. Lazarus, B. 18, 2637 (1885); S. Inagaki, C. 1939, I, 3890.

## 3,3-Di-p-tolyl-2-oxo-thionaphtan (XXX).

1 g Thio-isatin (XXVIII) wird in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Toluol gelöst und mit 2 g Aluminiumchlorid versetzt. Versuchsordnung und Aufarbeitung wie beschrieben. Nach Abdestillieren des Toluols bei 10 mm bleibt ein gelbes Öl zurück, das beim Anreiben mit Petroläther krystallisiert. Nach Abfiltrieren und Trocknen auf Ton erhält man 1,2 g Krystalle (68% der Theorie). Aus Methanol umkrystallisiert farblose, leicht opaleszierende, feine Nadeln vom Smp. 140—141°.

3,977 mg Subst. gaben 11,64 mg CO<sub>2</sub> und 1,92 mg H<sub>2</sub>O

3,710 mg Subst. verbr. 1,114 cm<sup>3</sup> 0,02-n.KJO<sub>3</sub>

C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> OS	Ber. C 79,96	H 5,49	S 9,71%
	Gef. ,, 79,87	„ 5,40	„ 9,63%

## Tetrabrom-o-chinon.

Umsetzung mit Benzol und Aluminiumchlorid. 2 g Tetrabrom-o-chinon<sup>1)</sup> werden in 70 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol gelöst, unter Rühren mit 1,5 g Aluminiumchlorid versetzt und eine Stunde auf 60—70° erhitzt. Dabei färbt sich die Lösung schwarz-rot. Beim Zersetzen mit Eiswasser fällt ein dicker Niederschlag aus, der sich bei Zufügen von weiteren 70 cm<sup>3</sup> Benzol löst. Das Lösungsmittel wird nach Entsäuern und Trocknen mit Natriumsulfat im Vakuum abdestilliert; es bleiben 1,1 g (55% der Theorie) an brauner Substanz zurück. Das Pulver wird in Benzol gelöst und langsam erkalten gelassen. Die erste braune, flockige Krystallisation wird verworfen und das Filtrat mit Petroläther versetzt; dabei erhält man farblose Nadelchen vom Smp. 190° (unter Zersetzung). Leicht löslich in Benzol und Alkohol, sehr leicht in Aceton. Gibt mit Eisen(III)-chlorid eine tiefblaue Färbung. Es handelt sich um Tetrabrom-brenzcatechin (XXXI) (Lit.<sup>2)</sup> Smp. 192—193°).

C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Br <sub>4</sub>	Ber. Br 75,09	Gef. Br 75,61%
--	---------------	----------------

Indandion-(1,2)<sup>3)</sup>.

Umsetzung mit Benzol und Aluminiumchlorid. Zur Suspension von 5,5 g Aluminiumchlorid in 20 cm<sup>3</sup> Benzol werden 2 g Indandion-(1,2) gegeben. Unter Selbsterwärmung tritt lebhaftere Reaktion ein, die durch einstündiges Erwärmen auf 70° vervollständigt wird. Bei der üblichen Aufarbeitung hinterbleibt nach Abdestillieren des Benzols ein bräunliches Öl, das bald krystallisiert. 3,15 g (63% der Theorie) an farblosen Krystallen, die nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Benzol oder Methanol bei 97° schmelzen. Rechteckige Blättchen.

3,864 mg Subst. gaben 12,637 mg CO<sub>2</sub> und 1,915 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> O	Ber. C 89,46	H 6,12%
	Gef. ,, 89,25	„ 5,54%

Die Substanz wird durch Chromtrioxyd in Eisessig auch in der Hitze nicht verändert; Erhitzen bis etwa 300° verändert sie ebenfalls nicht. Mit Methyl-Magnesiumjodid-Lösung keine Methan-Entwicklung.

Umsetzung mit Toluol und Aluminiumchlorid. 1 g Indandion-(1,2), 70 cm<sup>3</sup> absolutes Toluol und 2 g Aluminiumchlorid werden wie oben umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält 2 g Krystalle, die nach Umkrystallisieren aus Methanol bei 111—112° schmelzen. Lange derbe Prismen.

3,988 mg Subst. gaben 12,800 mg CO<sub>2</sub> und 2,198 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>30</sub> H <sub>28</sub> O	Ber. C 89,07	H 6,98%
	Gef. ,, 88,96	„ 6,36%

<sup>1)</sup> Jackson und Flint, Am. 39, 83 (1908).

<sup>2)</sup> Th. Zincke, B. 20, 1778 (1887).

<sup>3)</sup> Darstellung nach S. Gabriel und R. Stelzner, B. 29, 2604 (1896) und W. Perkin, W. Roberts und R. Robinson, Soc. 101, 234 (1912).



Mit *o*-Xylol und Aluminiumchlorid gab Indandion nur harzige Produkte; mit Benzol und Schwefelsäure erfolgte keine Umsetzung. 3,3-Dibrom-indandion-(1,2)<sup>1)</sup> gab mit Benzol und Aluminiumchlorid nur zähe bis ölige Produkte.

Versuche mit Borfluorid. Dibrom-diacetyl. Isatin und Brenztraubensäure wurden jedes in Benzol-Äther (9:1) gelöst, bei Zimmertemperatur mit Borfluorid gesättigt und eine Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Bei der Aufarbeitung wurde in allen Fällen nur Ausgangsmaterial zurückerhalten.

Die Analysen wurden z. T. in unserem Laboratorium durch Frl. *U. Waldner*, z. T. im analytischen Laboratorium der *Ciba Aktiengesellschaft* (Dr. *H. Gubser*) ausgeführt.

Universität Basel, Anstalt für organische Chemie.

## 61. Gestalt und Grösse gelöster Fadenmolekel aus Streulicht-depolarisationsmessungen

(Vorläufige Mitteilung)

von *Hans Kuhn*.

(11. II. 46.)

Es zeigt sich, dass der Depolarisationsgrad des Streulichts von Fadenmolekellösungen auf Grund des von *Werner Kuhn*<sup>2)</sup> begründeten Bildes des statistischen Knäuels berechnet und zur Bestimmung der Gestalt und Grösse gelöster Fadenmolekel verwendet werden kann.

Wir betrachten dazu eine verdünnte Fadenmolekellösung vom Volumen *V*, welche *G* Fadenmolekel pro  $\text{cm}^3$ , also insgesamt *G* · *V* Fäden gelöst enthält. Jede Molekel sei aus  $N_m$  statistischen Vorzugselementen der Länge  $A_m$  zusammengesetzt<sup>3)</sup>. Die einzelnen statistischen Vorzugselemente seien durch die Polarisierbarkeit  $\alpha_1$  parallel und  $\alpha_2$  senkrecht zur Achse eines herausgegriffenen Elements gekennzeichnet<sup>4)</sup>.

Die Lösung werde mit linear polarisiertem Licht der Intensität  $J_0$  bestrahlt, dessen elektrischer Vektor in der *z*-Richtung schwingt (Fig. 1). Wir fragen nach der Intensität und dem Polarisationszustand des Streulichts, welches in einer beliebigen, durch die Polar-

<sup>1)</sup> *F. C. Koelsch* und *H. Hochmann*, *J. Org. Chem.* **3**, 503 (1939).

<sup>2)</sup> *W. Kuhn*, *Kolloid-Z.* **76**, 258 (1936); *Angew. Chem.* **51**, 640 (1938).

<sup>3)</sup> Über die genauere Bedeutung der Grössen  $A_m$  und  $N_m$  s. *W. Kuhn* und *H. Kuhn*, *Helv.* **26**, 1394 (1943). Die Längen  $A_m$  der statistischen Vorzugselemente sind für Fadenmolekel ein und derselben polymerhomologen Reihe charakteristisch und nur noch vom Lösungsmittel abhängig. Die Zahl  $N_m$  der statistischen Vorzugselemente ist gleich  $N_m = Zb/A_m$ , wobei *Z* den Polymerisationsgrad und *b* die hydrodynamische Länge eines monomeren Restes darstellt. Die Grösse *b* ist für eine polymerhomologe Reihe von Fadenmolekeln charakteristisch und leicht aus röntgenometrischen Daten berechenbar.

<sup>4)</sup> Vgl. *W. Kuhn* und *F. Grün*, *Kolloid-Z.* **101**, 248 (1942).

koordinaten  $\vartheta$  und  $\varphi$  gekennzeichneten Richtung in einem gegenüber den Abmessungen der streuenden Lösung grossen Abstände  $a$  beobachtet wird.

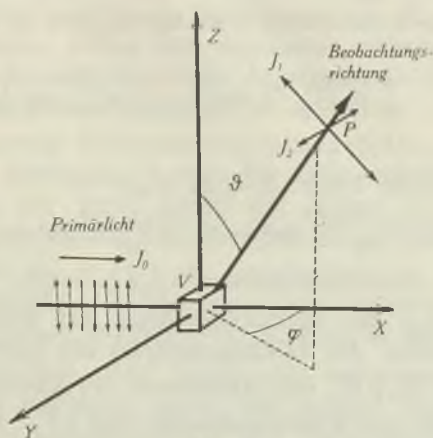


Fig. 1.

Die von den verschiedenen Fadenmolekeln in bestimmter Richtung ausgesandten Sekundärstrahlen können, wenn die Lösung verdünnt ist, als voneinander unabhängig, d. h. als inkohärent betrachtet werden. Ihre Intensitäten sind zu addieren. Dagegen sind die von den statistischen Vorzugselementen eines Fadens gelieferten Beiträge kohärent; ist der Fadenknäuel klein gegen die Lichtwellenlänge, so sind also die Amplituden der Feldstärken der einzelnen Beiträge zu addieren, um die Amplitude der vom Gesamtfaden erzeugten Feldstärke zu erhalten.

Würde die räumliche Orientierung der optisch anisotropen Fadenelemente einer hervorgehobenen Fadenmolekel keine Schwankungen besitzen, so hätte das resultierende Streumoment der Molekel genau die Richtung des elektrischen Vektors des Primärstrahls, der Depolarisationsgrad wäre also gleich null. Zufolge Schwankungen der Richtungsverteilung wird indessen das resultierende Streumoment mit der Richtung des elektrischen Vektors des einfallenden Lichtstrahls nicht genau übereinstimmen, so dass eine teilweise Depolarisation des Streulichts eintritt.

Die quantitative Berechnung gestattet, die Intensitäten  $J_1$  und  $J_2$  der Komponenten des Streulichts anzugeben, dessen elektrischer Vektor in der durch die Schwingungsrichtung des Primärlichts (die z-Richtung) und die Beobachtungsrichtung gebildeten Ebene bzw. senkrecht dazu schwingt (Fig. 1).

Zunächst gilt allgemein:

$$J_2 = J_0 \frac{(2\pi)^4}{a^2 \lambda_{\text{vac}}^4} \text{GVN}_m \cdot \frac{(\alpha_1 - \alpha_2)^2}{15} \quad (\bar{h} \text{ beliebig, } N_m \geq 1) \quad (1)$$

Für  $J_1$  erhalten wir im Falle:  $N_m \gg 1$ :

$$J_1 = J_0 \frac{(2\pi)^4}{a^2 \lambda_{\text{vac}}^4} G V \sin^2 \vartheta \left( \frac{\alpha_1 + 2\alpha_2}{3} \right)^2 N_m^2 \frac{2}{\varepsilon^2} (e^{-r} - 1 + \varepsilon) \quad (2)$$

(kleine Konzentration,  $\bar{h}$  beliebig,  $N_m \gg 1$ ,  $A_m \ll \lambda$ )

wobei

$$\varepsilon = \frac{8}{3} \pi^2 \frac{A_m^2 N_m}{\lambda^2} \sin^2 \frac{\varphi}{2} = \frac{8}{3} \pi^2 \frac{\bar{h}^2}{\lambda^2} \sin^2 \frac{\varphi}{2} \quad (2a)$$

gesetzt ist.

Andererseits ist im Falle:  $\bar{h} \ll \lambda$ ;  $N_m \gg 1$ :

$$J_1 = J_0 \frac{(2\pi)^4}{a^2 \lambda_{\text{vac}}^4} G V \left[ N_m^2 \left( \frac{\alpha_1 + 2\alpha_2}{3} \right)^2 \sin^2 \vartheta + N_m \frac{4(\alpha_1 - \alpha_2)^2}{45} \sin^2 \vartheta + \frac{1}{15} N_m (\alpha_1 - \alpha_2)^2 \cos^2 \vartheta \right] \quad (3)$$

(kleine Konzentration;  $N_m \gg 1$ ;  $\bar{h} \ll \lambda$ )

Dabei bedeutet  $\lambda_{\text{vac}}$  die Lichtwellenlänge im Vakuum,  $\lambda = \lambda_{\text{vac}}/n_0$  ( $n_0$  = Brechungsindex des Lösungsmittels) die Lichtwellenlänge im Medium,  $\bar{h} = 0,92 A_m \sqrt{N_m}$  der Mittelwert des Abstandes  $h$  zwischen Fadenanfangspunkt und Fadenendpunkt und  $\bar{h}^2 = N_m A_m^2$  der Mittelwert des Quadrates dieses Abstandes.

Aus (1) und (2) bzw. (3) folgt für den Depolarisationsgrad

$$\Delta = \left( \frac{J_2}{J_1} \right)_{\vartheta = \pi/2; \varphi = \pi/2}$$

des Streulichts, welches aus der  $y$ -Richtung von Fig. 1 beobachtet wird unter Berücksichtigung, dass nach Anm. 2  $N_m = Zb/A_m$  ist:

$$\Delta = \left( \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\alpha_1 + 2\alpha_2} \right)^2 \frac{A_m}{15b} \frac{1}{Z} \frac{\left( \frac{4\pi^2}{3} \frac{A_m b}{\lambda^2} Z \right)^2}{2 \left( e^{-\frac{4\pi^2}{3} \frac{A_m b}{\lambda^2} Z} - 1 + \frac{4\pi^2}{3} \frac{A_m b}{\lambda^2} Z \right)} \quad (4)$$

(kleine Konzentration:  $N_m \gg 1$ ;  $A_m \ll \lambda$ )

Für  $\bar{h} \ll \lambda$  geht (4) über in:

$$\Delta_{\bar{h} \ll \lambda} = \frac{K_J}{Z} \quad (5)$$

wobei für

$$K_J = \left( \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\alpha_1 + 2\alpha_2} \right)^2 \frac{A_m}{15b} \quad (5a)$$

gesetzt wird. Der Depolarisationsgrad  $\Delta$  verdünnter Lösungen von Fadenmolekeln von relativ kleinem Polymerisationsgrad (Mittelwert des Abstandes  $h$  zwischen Fadenanfangspunkt und Endpunkt klein gegenüber der Wellenlänge  $\lambda$ ) wächst nach Gl. (5) innerhalb einer polymerhomologen Reihe von Fadenmolekeln umgekehrt proportional mit dem Polymerisationsgrad  $Z$  an. Die Proportionalitätskonstante  $K_J$  (Depolarisationskonstante) ist allein von



Grössen abhängig, die durch Messung zugänglich sind<sup>1)</sup>. Der Vergleich mit Depolarisationsmessungen von *Lotmar*<sup>2)</sup> an verdünnten Nitrocelluloselösungen zeigt, dass sowohl die Abhängigkeit (5) als auch der nach (5a) berechnete Zahlenwert von  $K_d$  mit der Erfahrung im Einklang steht. Unter der Annahme stäbchenförmiger Fadenmolekel ist eine wesentlich andere Abhängigkeit des Depolarisationsgrades vom Polymerisationsgrade zu erwarten.

Bei mittleren Polymerisationsgraden (d. h. sobald der Mittelwert des Abstandes  $h$  von der Grössenordnung der Viertelslichtwellenlänge  $\lambda/4$  wird) steigt die Grösse  $1/A$  gemäss Gl. (4) schwächer als proportional mit  $Z$  an und ist beispielsweise für Molekel, deren Mittelwert  $\bar{h} = 0,41 \lambda$  ist, gerade halb so gross als sie wäre, wenn der anfänglich vorhandene proportionale Anstieg (gemäss Gl. (5)) bei grösseren Werten von  $Z$  erhalten bliebe.

Dieses Verhalten wird durch die erwähnten Messungen von *Lotmar* ebenfalls bestätigt, indem die besagte Abweichung beispielsweise bei Nitrocellulosemolekeln vom Polymerisationsgrad  $Z = 250$  eintritt. Die quantitative Auswertung dieser Messung mit Hilfe von Gl. (4) liefert  $\bar{h} = 0,4 \times 10^{-5}$  cm, was in guter Übereinstimmung steht zu den aus Viskositäts- und Strömungsdoppelbrechungsmessungen<sup>3)</sup> sowie aus Messungen der Sedimentations- und Diffusionskonstante von Fadenmolekeln<sup>4)</sup> gezogenen Schlussfolgerungen, welche für Nitrocellulosemolekel desselben Polymerisationsgrades ( $Z = 250$ ) im Lösungsmittel Butylacetat  $\bar{h} = 0,5 \times 10^{-5}$  cm ergeben.

Für  $\bar{h} \gg \lambda$  geht (4) über in:

$$A_{h \gg \lambda} = \frac{2\pi^2}{45} \frac{1}{\lambda^2} \left( \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\alpha_1 + 2\alpha_2} \right)^2 \cdot A_m^2 = \frac{2\pi^2}{3} \frac{b}{\lambda^2} K_d \cdot A_m \quad (6)$$

Der Depolarisationsgrad verdünnter Lösungen von Fadenmolekeln ist somit im Bereiche hoher Polymerisationsgrade (Mittelwert des Abstandes  $h$  zwischen Anfangs- und Endpunkt eines Fadenknäuels gross gegenüber der Wellenlänge  $\lambda$ ) in einer polymerhomologen Reihe vom Polymeri-

<sup>1)</sup> Die Grössen  $A_m$  und  $\alpha_1 - \alpha_2$  sind beispielsweise aus Viskositäts- und Strömungsdoppelbrechungsmessungen zu entnehmen. Die mittlere Polarisierbarkeit  $\bar{\alpha} = (\alpha_1 + 2\alpha_2)/3$  kann aus dem Brechungsindex  $n_0$  des Lösungsmittels und aus dem Differentialquotienten  $dn/dc$  ( $n$  Brechungsindex der Fadenmolekellösung,  $c$  Konzentration in Grundmol pro Liter) nach der Beziehung

$$\bar{\alpha} = \frac{\alpha_1 + 2\alpha_2}{3} = \frac{dn}{dc} \left( \frac{1}{n_0^2 - 1} - \frac{1}{n_0^2 + 2} \right) \frac{A_m}{b} \cdot \frac{3 \times 10^3}{2\pi N_L}$$

( $N_L$  Loschmidt'sche Zahl) berechnet werden.

<sup>2)</sup> *W. Lotmar*, *Helv.* **21**, 953 (1938).

<sup>3)</sup> *W. Kuhn* und *H. Kuhn*, *Helv.* **26**, 1394 (1943), **28**, 1533 (1945), **29**, 71 (1946).

<sup>4)</sup> *H. Kuhn*, *Schw. Ch. Z.* **28**, 373 (1945).

sationsgrad unabhängig. Die Beziehung (6) gestattet ihrerseits, aus den experimentell feststellbaren Grössen  $\Delta_{\bar{h} \gg \lambda}$ ,  $K_d$  und  $\lambda$  und aus der nach Anm. 2 leicht angebbaren Grösse  $b$  die Länge  $A_m$  zu bestimmen und kann daher ebenfalls zur Ermittlung der Gestalt und Grösse gelöster Fadenmolekel benützt werden.

Physikalisch-chemisches Institut der Universität Basel.

## 62. Beitrag zum Problem der Decarboxylierung

(2. Mitteilung)

von H. Schenkel.

(11. II. 46.)

In der ersten Mitteilung<sup>1)</sup> wurde die Decarboxylierung der Pyridin-2-carbonsäure in verschiedenen Lösungsmitteln untersucht. Die Leichtigkeit der  $\text{CO}_2$ -Abspaltung wird bei dieser Säure dem besonderen Einfluss des Heteroatoms zugeschrieben. Entsprechend wird in den meisten bisher untersuchten Decarboxylierungsreaktionen die Neigung zur Decarboxylierung auf den Einfluss spezieller Atome oder Atomgruppen zurückgeführt.

In der Anthracen-9-carbonsäure, über deren Decarboxylierung im folgenden berichtet wird, liegt nun eine Säure vor, bei der die gesamte Molekel für die Fähigkeit zur  $\text{CO}_2$ -Abspaltung verantwortlich zu machen ist, da keine speziellen Schlüsselatome im Sinne von *Arndt* und *Eistert*<sup>2)</sup> vorhanden sind.

Über die Verteilung der  $\pi$ -Elektronen im Anthracen liegen theoretische Untersuchungen von *Svartholm*<sup>3)</sup> und *Jonsson*<sup>4)</sup> vor. Ihre Berechnungen ergeben, dass an den Mesostellen des Anthracens eine besonders hohe  $\pi$ -Elektronendichte vorliegt, die für die Leichtigkeit der Decarboxylierung verantwortlich gemacht werden kann.

Im Gegensatz zu den Befunden bei der Pyridin-2-carbonsäure findet bei der Anthracen-9-carbonsäure die Decarboxylierung in sauren Medien leichter statt als in basischen. Auch ist die Aktivierungsenergie, die im Falle der  $\alpha$ -Picolinsäure unabhängig vom Lösungsmittel befunden wurde, bei der Anthracen-9-carbonsäure

<sup>1)</sup> H. Schenkel und A. Klein, *Helv.* **28**, 1211 (1945).

<sup>2)</sup> B. Eistert, *Tautomerie und Mesomerie*, Stuttgart 1938.

<sup>3)</sup> N. Svartholm, *Ark. Kem.* **15** A, Nr. 13 (1941).

<sup>4)</sup> C. V. Jonsson, *Ark. Kem.* **15** A, Nr. 14 (1941).

davon weitgehend abhängig. Ausserdem scheint sie für ein und dasselbe Lösungsmittel etwas mit der Temperatur zu variieren.

### Experimenteller Teil.

Apparatur: Die in der ersten Mitteilung<sup>1)</sup> beschriebene apparative Anordnung wurde zur Erreichung besserer Temperaturkonstanz der Figur 1 entsprechend abgeändert.

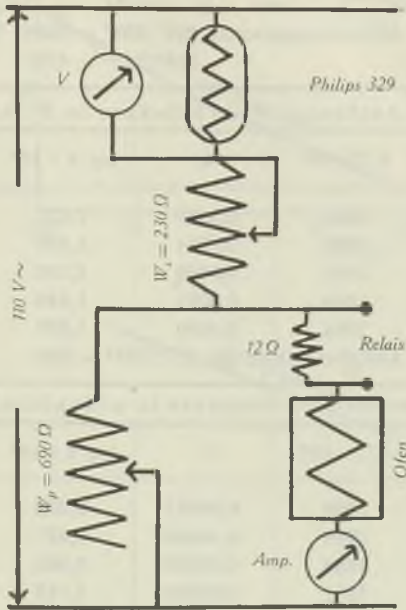


Fig. 1.

Zur Konstanthaltung der Stromstärke wurde eine Philips-Stromregulatrörre 329 verwendet. Die regulierte Stromstärke beträgt 1,15 Amp. Die Stromstärke durch den Ofen wird durch einen Parallelwiderstand  $w_p$  variiert, während der Widerstand  $w_s$  die Spannung über der Regulatrörre innerhalb der, für diese vorgeschriebenen, Grenzen — 10–30 Volt — hält. Der Thermoregulator ist so eingebaut, dass bei zu niedriger Temperatur ein kleiner Seriewiderstand (6–12  $\Omega$ ) zum Ofen kurzgeschlossen wird, wodurch die Ofentemperatur ansteigt. Ferner wurde im Thermoregulator der Zylinder aus Graphit, der an der Berührungsstelle mit dem Quecksilber langsam zerbröckelte, durch einen solchen aus Silberstahl ersetzt, was sich sehr gut bewährte.

Messungen: Die Auswertung der Messungen geschah nach der in der ersten Mitteilung beschriebenen Methode. Die experimentell bestimmten Endwerte stimmten sehr gut mit den aus dem Hauptteil der  $[\log(x_\infty - x)]$ -Kurve errechneten überein, ausgenommen bei den Messungen mit Dichloressigsäure als Lösungsmittel. Diese decarboxyliert sich bei den Versuchstemperaturen gleichfalls, nur ist die Reaktionsgeschwindigkeit viel geringer. Diesem Umstand wurde bei der Auswertung der Messungen Rechnung getragen und die Werte dementsprechend korrigiert.

<sup>1)</sup> H. Schenkel und A. Klein, Helv. 28, 1211 (1945).



## 1. Anthracen-9-carbonsäure geschmolzen.

$t^{\circ}$	$1/T \times 10^6$	k	$\log k \times 10^4$
226,6	2001	0,0092	1,964
226,7	2000	0,0086	1,935
258,5	1881	0,0126	2,100
258,5	1881	0,0110	2,041
281,6	1803	0,0174	2,240
Aktivierungsenergie $226^{\circ}/258^{\circ} = 2400$ $258^{\circ}/282^{\circ} = 4500$			

## 2. Anthracen-9-carbonsäure in Pyren.

$t^{\circ}$	$1/T \times 10^6$	k	$\log k \times 10^4$	Molarität
226,9	2000	0,0030	1,477	0,179
226,9	2000	0,0034	1,532	0,179
258,5	1881	0,0062	1,792	0,182
258,6	1880	0,0067	1,826	0,181
281,0	1804	0,0099	1,996	0,180
Aktivierungsenergie $227^{\circ}/281^{\circ} = 5600$				

3. Anthracen-9-carbonsäure in  $\alpha$ -Naphtochinolin.

$t^{\circ}$	$1/T \times 10^6$	k	$\log k \times 10^4$	Molarität
227,2	1998	0,00037	0,568	0,177
227,4	1998	0,00030	0,477	0,178
256,6	1888	0,00099	0,996	0,178
258,4	1881	0,00104	1,017	0,178
280,8	1805	0,00290	1,462	0,172
Aktivierungsenergie $227^{\circ}/257^{\circ} = 9800$ $257^{\circ}/281^{\circ} = 13100$				

## 4. Anthracen-9-carbonsäure in Pikrinsäure

$t^{\circ}$	$1/T \times 10^6$	k	$\log k \times 10^4$	Molarität
132,7	2464	0,000115	0,061	0,171
146,8	2381	0,00039	0,591	0,171
157,1	2324	0,00084	0,924	0,171
Aktivierungsenergie $133^{\circ}/157^{\circ} = 14300$				

## 5. Anthracen-9-carbonsäure in Dichloressigsäure.

$t^{\circ}$	$1/T \times 10^6$	k	$\log k \times 10^4$	Molarität
117,4	2560	0,0089	1,949	0,150
132,7	2464	0,0210	2,322	0,152
146,7	2383	0,0420	2,623	0,146
Aktivierungsenergie $117^{\circ}/146^{\circ} = 8900$				

In Fig. 2 und Fig. 3 sind die Messresultate der Versuche mit Anthracen-9-carbonsäure graphisch dargestellt.

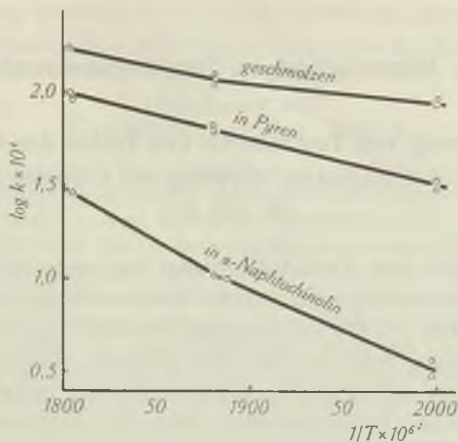


Fig. 2.

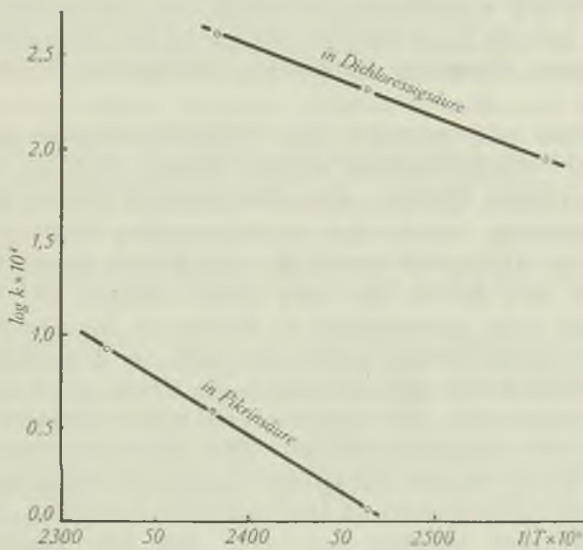


Fig. 3.

In Schwefelsäure tritt schon bei ca. 70° deutliche Decarboxylierung ein, gleichzeitig findet jedoch auch eine Oxydation statt, was am viel zu grossen Gewichtsverlust und am auftretenden  $\text{SO}_2$ -Geruch festzustellen ist.

Phosphorsäure (84-proz.) wirkt ebenfalls beschleunigend auf den Zerfall ein. Jedoch ist Anthracen-9-carbonsäure nur sehr wenig darin löslich, so dass dieses Lösungsmittel für unsere Zwecke nicht in Frage kommt.

Dem Kuratorium der „Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie“ danke ich verbindlichst für die Gewährung eines Stipendiums.

Basel, Anstalt für Anorganische Chemie.

### 63. Untersuchungen über Organextrakte.

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

#### Isolierung von Testosteron aus Testes des Pferdes

von E. Tagmann, V. Prelog und L. Ruzicka.

(26. XII. 45.)

Die Frage, ob das Testikelhormon bei verschiedenen Tierarten identisch und einheitlich sei, wurde bisher wenig behandelt<sup>2</sup>). Eine der Ursachen dafür ist die schwierige Beschaffung so grosser Mengen des Organmaterials, wie sie bei der kleinen Hormonkonzentration in Testes für eine erfolgreiche Untersuchung notwendig sind. Die von *E. David*<sup>3</sup>) im Laboratorium von *E. Laqueur* durchgeführte und von *M. W. Goldberg*<sup>4</sup>) in unserem Laboratorium auf Grund einer anderen Methodik wiederholte Isolierung von Testosteron aus Stier-testes blieb deshalb bis heute die einzige in der Literatur erwähnte Isolierung eines chemisch definierten androgenen Wirkstoffes aus Testikeln.

Es ist uns nun gelungen, das Testosteron aus dem Aceton-extrakt einer verhältnismässig kleinen Menge (13,1 kg) des Testes-gewebes von jungen Pferden, also einer zweiten Tierart zu isolieren.

Die Isolierung, welche im experimentellen Teil ausführlicher beschrieben ist, führten wir zwar unter möglichst milden Bedingungen durch; da es sich jedoch um sehr kleine Mengen des Wirkstoffes handelt, kann man insbesondere in Bezug auf die erforderliche Behandlung mit Alkali daraus nicht schliessen, ob Testosteron in den Testes frei vorkommt oder gebunden in Form einer labilen Verbindung vorhanden ist, wie aus gewissen früher diskutierten Beobachtungen<sup>2</sup>) hervorzugehen scheint. Die acetonlöslichen neutralen Lipide aus Testes wurden mit *Girard*-Reagens T behandelt und das erhaltene Keton-Konzentrat im Hochvakuum destilliert. Aus den bis 160° übergehenden Anteilen liess sich eine mit Digitonin nicht fällbare Fraktion abtrennen, aus welcher durch chromatographische Analyse an Aluminiumoxyd und Sublimation im Hochvakuum der krystalline Wirkstoff gewonnen wurde. Durch die physiologische Wirksamkeit, das Absorptionsspektrum sowie Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt liess sich die isolierte Verbindung mit Testosteron identifizieren.

<sup>1</sup>) 9. Mitt. Exper. 1, 64 (1945).

<sup>2</sup>) Vgl. *L. Ruzicka* und *V. Prelog*, *Helv.* 26, 975 (1945).

<sup>3</sup>) *Z. physiol. Ch.* 233, 281 (1935).

<sup>4</sup>) *Ergebn. Vitamin-Hormonf.* 1, 388 (1938).



Wir danken Hrn. Dr. A. Wettstein von der CIBA Aktiengesellschaft in Basel für die Organisierung der Sammlung von Organmaterial und Hrn. Dr. E. Tschopp von der biologischen Abteilung derselben Firma für die Ausführung physiologischer Prüfungen.

Für die Durchführung dieser Arbeit konnten Mittel aus den Eidg. Arbeitsbeschäftigungskrediten verwendet werden.

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

Das von uns verarbeitete Organmaterial wurde im Frühjahr 1944 im Jura-Gebiet bei der üblichen Kastration gesammelt<sup>2)</sup>. Die Testes wurden sofort in Trockeneis verpackt und nach Zürich versandt, wo man sie bis zur Verarbeitung bei  $-10^{\circ}$  aufbewahrte. Das Drüsengewebe aus 950 Stück Testes, das sorgfältig von anderen Geweben befreit wurde, wog 13,1 kg. Nach Zerkleinerung mit einer Fleischhackmaschine wurde das breiige Material mit dem gleichen Gewicht Wasser bei Zimmertemperatur ausgezogen und der Rückstand abzentrifugiert. Das mit Wasser ausgezogene, abzentrifugierte Gewebe wurde mit 14,25 kg wasserfreiem Natriumsulfat in einer Kugelmühle zermahlen und mit kaltem Aceton extrahiert. Nach Durchlassen von etwa 215 Liter Lösungsmittel war die Extraktion praktisch beendet. Das Aceton wurde im Stickstoffstrom abdestilliert und der Rückstand mit 1,5 Liter absolutem Äther behandelt, wobei 14,8 g eines in Äther unlöslichen Niederschlages zurückblieben. Aus der ätherischen Lösung liessen sich saure Anteile durch Durchtropfenlassen von 0,1-n. Kalilauge entfernen. Da die alkalischen Auszüge mitgerissene neutrale Bestandteile enthielten, wurden die daraus nach Ansäuern und Extraktion mit Äther erhaltenen Anteile nochmals der Behandlung mit 0,1-n. Kalilauge unterworfen. Die Behandlung mit Lauge wurde in Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

Die neutralen, teilweise kristallinen Inhaltsstoffe, welche nach dem Eindampfen der ätherischen Lösungen zurückblieben, wogen insgesamt 43 g. Durch Schütteln mit 100 cm<sup>3</sup> leicht siedendem Petroläther und Umkrystallisieren der ungelösten Krystalle aus Aceton liessen sich daraus 5,85 g reines Cholesterin abtrennen. Der Rest der neutralen Anteile (37,1 g; Anreicherung 1 : 350) wurde dreimal mit Girard-Reagens T<sup>3)</sup> behandelt. Die abgetrennten „Ketone“ (3,28 g; Anreicherung 1 : 4000) besaßen eine androgene Wirksamkeit von etwa 50 H.K.E./kg Drüsengewebe, während in den mit Girard-Reagens T nicht reagierenden Anteilen (33,5 g) etwa 10 H.K.E./kg Drüsengewebe enthalten waren<sup>4)</sup>.

Durch Destillation der „Ketone“ im Hochvakuum erhielten wir 610 mg (Anreicherung 1 : 21500) eines bis  $160^{\circ}$  übergehenden Destillates, welches den grössten Teil der Androgene enthielt, indem die physiologische Prüfung eine Wirksamkeit von 30–40 H.K.E./kg Drüsengewebe ergab. Durch Fällung mit 3,0 g Digitonin in 300 cm<sup>3</sup> 80-proz. Alkohol liessen sich daraus 105 mg eines unlöslichen Digitonids entfernen, während die nicht gefällten Anteile nach üblicher Aufarbeitung 490 mg wogen (Anreicherung 1 : 26700). Diese letzteren wurden in Benzol gelöst und über 15 g Aluminiumoxyd (Aktivität 3–4) chromatographiert (vgl. Tabelle 1), wobei Fraktionen von je 25 cm<sup>3</sup> Eluat getrennt aufgefangen wurden.

Die Fraktionen 5–6, welche ein  $[\alpha]_D = +77^{\circ} \pm 3^{\circ}$  ( $c = 0,83$  in Chloroform) zeigten, liessen sich durch Destillation im „molecular still“ bei 0,01 mm und einer Badtemperatur von  $110^{\circ}$  weiter reinigen. Aus dem kristallinen Destillat konnten durch Waschen mit wenig Äther die öligen Anteile abgetrennt werden, worauf die Krystalle im Rohr bei  $110^{\circ}$

<sup>1)</sup> Die Schmelzpunkte wurden unter dem Mikroskop bestimmt, Fehlergrenze  $\pm 2^{\circ}$ .

<sup>2)</sup> Es handelte sich meistens um einjährige, also geschlechtlich nicht reife Tiere.

<sup>3)</sup> Vgl. Helv. 26, 986 (1943).

<sup>4)</sup> Die Prüfung auf androgene Wirksamkeit wurde nach Fussgänger durchgeführt. Die geprüften Fraktionen wurden in Sesamöl je zwei Kapaunen einmal täglich während 10 Tagen aufgepinselt. Wir geben die androgene Wirksamkeit in internationalen Hahnenkamm-Einheiten an: 1 H.K.E. = 15  $\gamma$  Testosteron.

und 0,01 mm sublimiert wurden. Das Sublimat, welches 2,8 mg (Anreicherung 1 : 4500000) wog, bestand aus einem krystallinen (A) und einem glasigen (B) Anteil, welche mechanisch getrennt wurden.

Tabelle 1.

Nr.	Eluierungsmittel	Eluat mg	Beschaffenheit
1—4	Benzol	360	gelb, ölig
5—6	„	7,5	farblos, teilweise krystallin
7—13	„	30	farblos, teilweise krystallin
14—20	Äther	50	gelb, ölig
21—27	Methanol	20	gelb, ölig

Die Fraktion A (1,7 mg) schmolz bei 151—153° und gab mit authentischem Testosteron keine Schmelzpunktserniedrigung. Die Verbindung zeigte in alkoholischer Lösung das für  $\alpha, \beta$ -ungesättigte Ketone charakteristische Absorptionsmaximum bei 240  $\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,2^1$ ). 144  $\gamma$  der Verbindung besaßen im Hahnenkamm-Test nach *Fussgänger* eine androgene Wirksamkeit von etwa 10—13 H.K.E. (entspr. 150—195  $\gamma$  Testosteron).

Die Fraktion B (1,1 mg) wurde auf übliche Weise in das Oxim übergeführt, welches nach zweimaligem Umlösen aus wässrigem Methanol farblose Nadelchen vom Smp. 217—220° bildete. Für das Testosteron-oxim ist in der Literatur der Schmelzpunkt 222 bis 223°<sup>2)</sup> angegeben.

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

## 64. Zur Kenntnis der Triterpene.

(104. Mitteilung<sup>3)</sup>)

### Überführung des Breïns in epi- $\alpha$ -Amyrin

von G. Büchi, O. Jeger und L. Ruzicka.

(12. II. 46.)

Das im Manila-Elemiharz in geringer Menge vorkommende Triterpendiol Breïn ist schwer zugänglich und wurde deswegen nur wenig untersucht. *Vesterberg*<sup>4)</sup> stellte als erster die richtige Bruttoformel des Breïns  $C_{30}H_{50}O_2$  fest. Durch Überführung in das Diacetat  $C_{34}H_{54}O_4$  wurden zwei Hydroxyle nachgewiesen. Die Oxydation des Breïns mit Chromsäure gibt nach *Rollet*<sup>5)</sup> eine Dicarboxyl-Verbindung  $C_{30}H_{46}O_2$ , wodurch die beiden Hydroxylgruppen als sekundär oder primär erkannt wurden. *Morice* und *Simpson*<sup>6)</sup> bestätigten später die

<sup>1)</sup> Für die Aufnahme des Absorptionsspektrums danken wir Herrn E. Heilbronner.

<sup>2)</sup> Helv. **18**, 1275 (1935).

<sup>3)</sup> 103. Mitt. Helv. **29**, 360 (1946).

<sup>5)</sup> M. **53—54**, 231 (1929).

<sup>4)</sup> B. **39**, 2467 (1906).

<sup>6)</sup> Soc. **1942**, 198.

Befunde von *Vesterberg* und *Rollet*. Sie haben weiter die Anwesenheit einer Doppelbindung, die zuerst durch positive Farbreaktion mit Tetranitromethan wahrscheinlich gemacht wurde, durch Oxydation des Diacetyl-breïns mit Chromsäure zu einem  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Diacetoxy-keton  $C_{34}H_{52}O_5$  genau bewiesen. Die Doppelbindung ist nach *Morice* und *Simpson* ähnlich reaktionsträge wie die Doppelbindung bei  $\alpha$ -Amyrin; das Breïn-diacetat reagiert nämlich nicht mit Benzopersäure.

Bei der Reduktion des Breïn-dions  $C_{30}H_{46}O_2$  nach *Meerwein-Ponndorf* erhielten *Morice* und *Simpson*<sup>1)</sup> zwei isomere Ketoalkohole  $C_{30}H_{48}O_2$ . Diese als Ketoalkohol A und B bzw. Breïnonol A und B bezeichneten Isomeren liefern bei der Oxydation mit Chromsäure das Breïndion zurück, unterscheiden sich also nur in der Lage der Hydroxylgruppe<sup>2)</sup>.

Es ist nun gelungen, das Breïn in epi- $\alpha$ -Amyrin umzuwandeln und es so in die  $\alpha$ -Amyrin-Untergruppe der Triterpene einzuordnen. Zu dieser Untergruppe gehören nach unseren bisherigen Kenntnissen das  $\alpha$ -Amyrin selbst, die  $\beta$ -Boswellinsäure, die Ursolsäure und das Uvaol.

Bei der vorsichtigen Acetylierung des Breïns mit Acetylchlorid in Eisessiglösung erhielten wir neben dem Breïn-diacetat ein Monoacetat  $C_{32}H_{52}O_3$ , das bei der Oxydation mit Chromsäure ein bei 205–206° schmelzendes Acetoxy-keton  $C_{32}H_{50}O_3$  liefert. Dasselbe Acetoxy-keton kann in fast quantitativer Ausbeute durch Reduktion des Breïn-dions mit Platinoxid-Katalysator in Eisessiglösung und nachfolgende Acetylierung des so erhaltenen einheitlichen Ketoalkohols gewonnen werden. Die Verbindung ist weiter identisch mit dem von *Morice* und *Simpson* hergestellten Breïnonol-B-acetat. Dadurch wurde der Beweis geliefert, dass in diesem Ketoalkohol die Hydroxylgruppe die gleiche räumliche Lage wie im Breïn selbst einnimmt.

Bei der sehr energischen Reduktion<sup>3)</sup> des Breïnonol-B-acetats nach *Wolff-Kishner* wurde nach chromatographischer Reinigung und Acetylierung des entstandenen Gemisches das epi- $\alpha$ -Amyrin-acetat isoliert, das nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung mit dem von uns früher gewonnenen epi- $\alpha$ -Amyrin-acetat identisch ist<sup>4)</sup>. Epi- $\alpha$ -Amyrin-acetat wird auch nach der gleichen Methode aus dem isomeren Breïnonol-A-acetat erhalten. Bei den sehr energischen Bedingungen<sup>3)</sup> der Reduktion nach *Wolff-Kishner* findet demnach

1) Soc. 1942, 198.

2) Eine analoge Bildung von epimeren Alkoholen bei der Reduktion nach *Meerwein-Ponndorf* hat in unserem Laboratorium Herr R. Nowak, ausgehend von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Amyrin und von Lupanon beobachtet. Es folgt daraus mit grosser Wahrscheinlichkeit, dass die Ketoalkohole A und B stereoisomer sind.

3) Wegen der grossen Reaktionsträgheit des Carbonyls musste der Ansatz auf 250° erhitzt werden.

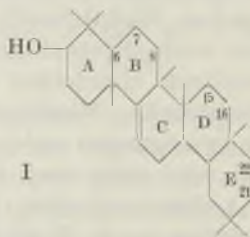
4) Helv. 28, 1056 (1945).



— ausser der Reduktion des Carbonyls zur Methylengruppe — bei einem der Breinonole Epimerisierung des Hydroxyls statt.

Über die Lage des zweiten Hydroxyls lässt sich folgendes sagen. Nach dem von *Morice* und *Simpson*<sup>1)</sup> ermittelten U.V.-Absorptionsspektrum (Max. bei  $295\text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 1,83$ ) liegen die beiden Keto-Gruppen des Brein-dions nicht in  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Stellung zueinander. Eine weitere Einschränkung für die Lokalisierung des Hydroxyls ergab sich auf Grund der Oxydation des Breinonol-B-acetats mit Selenioxyd in Dioxanlösung. Es entsteht dabei eine gelbe neutrale Verbindung  $\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{O}_4$ , die im U.V. eine breite Bande zwischen  $370\text{--}280\text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 2,0$  bis  $2,3^2)$  aufweist. Es folgt daraus, dass neben dem zweiten Hydroxyl, dessen Lage noch unbekannt ist, eine Methylengruppe sitzt, also in den Breinonolen die Gruppierung  $\text{CH}_2 \cdot \text{CHOH}$  vorkommt. Wenn die hypothetische Strukturformel I für  $\alpha$ -Amyrin richtig wäre, müsste es sich um die Kohlenstoffatome 7, 8 im Ringe B oder um 15, 16 im Ringe D bzw. 21, 22 im Ringe E handeln.

Die Verbindung  $\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{O}_4$  wird nach der Verseifung mit 0,5-n. alkoholischer Kalilauge und Reacetylierung mit Acetanhydrid-Pyridin unverändert zurückgewonnen. Im Gegensatz zu der spontanen Enolisierung der von uns früher in ähnlicher Weise gewonnenen  $\alpha$ -Diketone<sup>3)</sup> der Triterpenreihe, gibt die Verbindung  $\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{O}_4$  mit alkoholischer Eisen(III)-chloridlösung keine Farbenreaktion, auch nicht nach der Sublimation im Hochvakuum bei  $240^\circ$ . Dies deutet darauf hin, dass sich in Breinonol-B-acetat neben der Gruppierung  $-\text{CO}-\text{CH}_2-$  kein zur Bildung der Enol-Form nötiges Wasserstoffatom befindet. Es ist demnach wahrscheinlicher, dass sich diese Gruppierung in den Ringen D oder E befindet, weil das am Kohlenstoffatom 6 im Ringe B vorhandene Wasserstoffatom<sup>4)</sup> zur Enolisierung führen würde.



Das in dieser Arbeit verwendete Brein wurde aus den alkoholischen Mutterlaugen von der Gewinnung des  $\alpha$ - und  $\beta$ -Amyrins isoliert. Man erhielt dabei Prismen vom Schmelzpunkt bei ca.  $180^\circ$ , die wahrscheinlich mit der von *Vesterberg*<sup>5)</sup> beschriebenen Verbindung B

<sup>1)</sup> Soc. **1942**, 198.

<sup>2)</sup> Aufgenommen in Alkohol.

<sup>3)</sup> Helv. **24**, 1178 (1941); **26**, 2283 (1943); **27**, 1185 (1944).

<sup>4)</sup> Helv. **28**, 767, 1628 (1945).

<sup>5)</sup> B. **39**, 2467 (1906).

(Smp. 170–180°) identisch sind. Die Krystalle wurden als ein Additionsprodukt von 1 Mol Brein und 1 Mol des monocyclischen Sesquiterpenalkohols Elemol (C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O)<sup>1)</sup> erkannt. Durch chromatographische Trennung an Aluminiumoxyd oder durch Kochen mit Acetanhydrid kann die Additionsverbindung in ihre Bestandteile zerlegt werden. Durch Krystallisation eines molaren Gemisches von Brein und Elemol lässt sie sich wieder herstellen. Das so bereitete Präparat ist nach Analyse, Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung mit der aus Manila-Elemiharz isolierten Molekularverbindung identisch<sup>2)</sup>.

Der *Rockefeller Foundation* in New York danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

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

#### Untersuchung der Mutterlaugen aus den Neutralteilen des Manila-Elemiharzes.

Durch Krystallisation der Mutterlaugen, aus denen die Amyrine entfernt worden waren, aus Alkohol erhält man ein weisses Krystallpulver vom Smp. 173°. 1 g dieser Substanz wird aus Äthylalkohol umkrystallisiert, wobei 620 mg bei 176–178° schmelzender Prismen erhalten werden. Zur Analyse wurde nochmals aus Alkohol umkrystallisiert, wobei der Schmelzpunkt auf 180–181° stieg und das Präparat anschliessend 10 Stunden bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

3,700 mg Subst. gaben 11,017 mg CO<sub>2</sub> und 3,899 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>30</sub> H <sub>50</sub> O <sub>2</sub> · C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O	Ber. C 81,26	H 11,52%
	Gef. „ 81,26	„ 11,79%

$$[\alpha]_D = +47^\circ \quad (c = 0,628)$$

Wie weiter unten gezeigt wird, liegt ein Additionsprodukt von 1 Mol Brein und 1 Mol Elemol vor.

#### Chromatographische Trennung des Additionsproduktes vom Schmelzpunkt 176–178°.

600 mg Substanz werden in Benzol gelöst und durch eine Säule aus 15 g Aluminiumoxyd (Aktivität I) chromatographiert. Mit 50 cm<sup>3</sup> Äther werden 200 mg einer Substanz eluiert, die bei 52–53° schmilzt. Diese wird bei 45–50° Blocktemperatur unter 12 mm Druck sublimiert, wobei der Schmelzpunkt auf 52° steigt. Die Substanz gibt mit Elemol vom Smp. 50° keine Schmelzpunktserniedrigung. Ebenso zeigen die bei 71,5–72° schmelzenden p-Nitrobenzoate keine Schmelzpunktserniedrigung.

Es liegt Elemol vor.

Mit 40 cm<sup>3</sup> Aceton erhält man aus dem Chromatogramm 400 mg Krystalle, die aus Alkohol umkrystallisiert bei 222–223° schmelzen. Zur Analyse wurde 10 Stunden bei 150° im Hochvakuum getrocknet.

<sup>1)</sup> *Clover*, Philippine Science **2**, A. 1 (1907), nach Ber. *Schimmel & Co.*, **1907**, II, 21. Vgl. ferner *R. Markus*, Diss. E.T.H. 1942.

<sup>2)</sup> Für die Isolierung und Charakterisierung der Additionsverbindung danken wir Herrn Prof. Dr. *Pl. A. Plattner*.

<sup>3)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden in einer im Hochvakuum zugeschmolzenen Kapillare bestimmt. Die spez. Drehungen sind in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge bestimmt.

3,730 mg Subst. gaben 11,100 mg CO<sub>2</sub> und 3,771 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 81,39 H 11,39%  
Gef. „ 81,21 „ 11,30%

[α]<sub>D</sub> = +66° (c = 0,601)

Es liegt Brein vor.

Acetylierung des Additionsproduktes vom Schmelzpunkt 176—178°.

1 g Substanz wird mit 10 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid während 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Beim Erkalten erhält man 650 mg Krystalle, die nach zweimaligem Umlösen aus Chloroform-Methanol bei 200,5—201,5° schmelzen. Das Analysenpräparat wurde 10 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

3,734 mg Subst. gaben 10,600 mg CO<sub>2</sub> und 3,457 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>34</sub>H<sub>54</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 77,52 H 10,32%  
Gef. „ 77,47 „ 10,36%

[α]<sub>D</sub> = +74° (c = 2,04)

Es liegt Brein-diacetat vor.

Verseifung: 1 g des so erhaltenen Brein-diacetats vom Smp. 198—199° wird mit einer 8-proz. methanolischen Kaliumcarbonat-Lösung während 2 Stunden verseift. Nach Umkrystallisieren aus Chloroform-Methanol erhält man 860 mg Nadeln vom Smp. 220—221°, die nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und Drehung mit dem durch Chromatographieren des Additionsproduktes erhaltenen Brein identisch sind.

Anlagerung von Elemol an Brein.

100 mg Brein vom Smp. 218—219° und 50 mg Elemol vom Smp. 46° werden in 1,5 cm<sup>3</sup> Essigester heiss gelöst. Beim Erkalten fallen 100 mg einer in Nadeln krystallisierenden Substanz vom Smp. 174,5—175,5° aus. Diese gibt mit natürlichem, aus Elemiharz gewonnenem Additionsprodukt, so wie auch mit einer Mischung von 2 Teilen Brein und 1 Teil Elemol keine Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse wurde 10 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,728 mg Subst. gaben 11,017 mg CO<sub>2</sub> und 3,765 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>O<sub>2</sub> · C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O Ber. C 81,26 H 11,52%  
Gef. „ 80,65 „ 11,30%

Oxydation von Brein zu Brein-dion.

Gearbeitet wurde nach der Vorschrift von *Morice* und *Simpson*<sup>1)</sup>. Aus Chloroform-Methanol krystallisiert das Brein-dion in Prismen vom Smp. 159—160°. Zur Analyse wurde bei 130° Blocktemperatur im Hochvakuum sublimiert.

C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 82,14 H 10,57%  
Gef. „ 82,01 „ 10,53%

Reduktion von Brein-dion nach *Meerwein-Ponndorf*.

Breinonol-A. Gearbeitet wurde nach der Vorschrift von *Morice* und *Simpson*<sup>1)</sup>. Aus dem Chromatogramm mit Aluminiumoxyd (Aktivität I) eluiert Äther zuerst Breinonol-A (epi-Breinonol). Aus Chloroform-Methanol Nadeln vom Smp. 204—204,5°.

C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 81,76 H 10,98%  
Gef. „ 81,98 „ 11,03%

Acetylierung. Das mit Acetanhydrid-Pyridin hergestellte Acetat krystallisierte aus Chloroform-Methanol in Nadeln vom Smp. 132—133°.

C<sub>32</sub>H<sub>50</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 79,61 H 10,44%  
Gef. „ 79,47 „ 10,39%

<sup>1)</sup> Soc. 1942, 198.



Breïnol-B. Die später mit Äther eluierten Fraktionen des Chromatogrammes enthalten Breïnol-B, das aus Chloroform-Methanol in Prismen vom Smp. 224—225° krystallisiert.

$C_{30}H_{48}O_2$	Ber. C 81,76	H 10,98%
	Gef. „ 81,68	„ 10,87%

Acetylierung. Mit Acetanhydrid-Pyridin erhält man das Breïnol-B-acetat vom Smp. 206—207°, das aus Chloroform-Methanol in Prismen krystallisiert.

$C_{32}H_{50}O_3$	Ber. C 79,61	H 10,44%
	Gef. „ 79,55	„ 10,46%

#### Katalytische Reduktion von Breïn-dion.

1 g Breïn-dion vom Smp. 157—158° werden in 50 cm<sup>3</sup> Eisessig (über Chromtrioxyd destilliert) gelöst und mit 70 mg Platinoxyd-Katalysator bei Zimmertemperatur hydriert. Nach Aufnahme von 55 cm<sup>3</sup> Wasserstoff bricht man die Hydrierung ab, dekantiert vom Platin und dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der ölige Rückstand wird mit 5 cm<sup>3</sup> Pyridin und 8 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid über Nacht acetyliert. Nach dem Absaugen im Vakuum krystallisiert man aus Chloroform-Methanol und erhält so 620 mg in Nadeln krystallisierende Substanz, die bei 206—206,5° schmilzt. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 180° Blocktemperatur sublimiert.

3,751 mg Subst. gaben 10,939 mg CO<sub>2</sub> und 3,530 mg H<sub>2</sub>O

$C_{32}H_{50}O_3$	Ber. C 79,61	H 10,44%
	Gef. „ 79,59	„ 10,53%

$$[\alpha]_D = +47^\circ \quad (c = 0,845)$$

Es liegt Breïnol-B-acetat vor, das nach Schmelzpunkt, Mischprobe und Drehung identisch ist mit dem Produkt aus der Reduktion nach *Meerwein-Ponndorf*.

Verseifung. 150 mg des so hergestellten Breïnol-B-acetats werden mit 20 cm<sup>3</sup> 5-proz. methanolischer Kalilauge verseift. Aus Chloroform-Methanol krystallisieren 60 mg Prismen vom Smp. 222—223°. Das dreimal umgelöste Produkt zeigt einen Smp. von 224—225° und ist nach Mischprobe mit dem Breïnol-B identisch.

#### Herstellung von Breïn-monoacetat.

1 g Breïn wird in 30 cm<sup>3</sup> Eisessig suspendiert, mit 0,16 cm<sup>3</sup> Acetylchlorid versetzt und verschlossen stehen gelassen. Nach 3 Tagen giesst man in 150 cm<sup>3</sup> Wasser und extrahiert mit Äther. Nach dem Abdampfen des Äthers bleibt ein Öl, das in 30 cm<sup>3</sup> Benzol gelöst auf eine Säule aus 30 g Aluminiumoxyd (Aktivität I) gebracht wird. 600 cm<sup>3</sup> Benzol eluieren 650 mg Breïn-diacetat. Mit 200 cm<sup>3</sup> Äther erhält man 130 mg einer aus Petroläther in feinen Nadeln krystallisierenden Substanz, die mit Breïn und Breïn-diacetat eine starke Schmelzpunktserniedrigung gibt. Weitere 300 cm<sup>3</sup> Äther eluieren 170 mg Breïn. Die erste Ätherfraktion wird dreimal aus Äther-Petroläther unkrystallisiert. Der Schmelzpunkt liegt dann bei 208,5—209°. Das Analysenpräparat wurde bei 100° im Hochvakuum 14 Stunden getrocknet.

3,442 mg Subst. gaben 9,995 mg CO<sub>2</sub> und 3,317 mg H<sub>2</sub>O

$C_{32}H_{52}O_3$	Ber. C 79,28	H 10,81%
	Gef. „ 79,25	„ 10,78%

$$[\alpha]_D = +67^\circ \quad (c = 1,032)$$

Es liegt das Breïn-monoacetat vor. Durch Acetylierung mit Acetanhydrid-Pyridin erhält man daraus Breïn-diacetat.

#### Oxydation von Breïn-monoacetat mit Chromsäure.

100 mg Breïn-monoacetat werden in 20 cm<sup>3</sup> Eisessig (über Chromtrioxyd destilliert) gelöst und eine Lösung von 20 mg Chromtrioxyd in 1 cm<sup>3</sup> Wasser zugegeben. Nach

15-stündiger Reaktion bei Zimmertemperatur wird der Überschuss an Chromtrioxyd mit 1 cm<sup>3</sup> Methanol zerstört und der Eisessig im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird in Äther aufgenommen und aufgearbeit. Nach dem Abdampfen des Äthers bleibt ein Öl, das beim Bespritzen mit Methanol krystallisiert. Nach viermaligem Umlösen aus Chloroform-Methanol gewinnt man bei 205—206° schmelzende Nadeln. Das Analysenpräparat wurde bei 180° Blocktemperatur im Hochvakuum sublimiert.

3,692 mg Subst. gaben 10,720 mg CO<sub>2</sub> und 3,376 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>32</sub>H<sub>50</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 79,61 H 10,44%  
Gef. „ 79,23 „ 10,23%

Es liegt Breinonol-B-acetat vor.

#### Reduktion von Breinonol-B-acetat nach *Wolff-Kishner*.

500 mg Breinonol-B-acetat werden mit 3 cm<sup>3</sup> Hydrazin und 10 cm<sup>3</sup> einer 10-proz. Lösung von Natriumäthylat in Alkohol im Einschlussrohr über Nacht auf 250° erhitzt. Dann wird in Wasser gegossen, ausgeäthert, die Ätherschicht gewaschen und getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers wird die Substanz mit 2 cm<sup>3</sup> Pyridin und 4 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid bei Zimmertemperatur acetyliert. Nach erneutem Eindampfen im Vakuum löst man das zurückbleibende Öl in 20 cm<sup>3</sup> Petroläther und bringt es so auf eine Säule aus 15 g Aluminiumoxyd (Aktivität I). Mit 550 cm<sup>3</sup> Petroläther-Benzol (2:1) eluiert man 130 mg Substanz, die aus Methanol in feinen Nadeln krystallisiert und mit dem Ausgangsmaterial eine Schmelzpunktniedrigung gibt. 700 cm<sup>3</sup> Petroläther-Benzol (1:1) eluieren 250 mg Substanz, die unverändertes Ausgangsmaterial darstellt. Das Petroläther-Benzol-(2:1)-Eluat wird dreimal aus Chloroform-Methanol umkrystallisiert, wobei man bei 135—136° schmelzende Nadeln erhält. Zur Analyse wurde 48 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

3,731 mg Subst. gaben 11,208 mg CO<sub>2</sub> und 3,722 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>32</sub>H<sub>52</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 81,99 H 11,18%  
Gef. „ 81,98 „ 11,16%

[α]<sub>D</sub> = +39° (c = 1,055)

Es liegt epi-α-Amyrin-acetat vor, das nach Schmelzpunkt, Mischprobe und Drehung identisch ist mit dem früher beschriebenen Produkt<sup>1)</sup>.

#### Reduktion von Breinonol-A-acetat nach *Wolff-Kishner*.

Auf dieselbe Art werden 500 mg Breinonol-A-acetat reduziert. Man erhält neben unverändertem Ausgangsmaterial 90 mg epi-α-Amyrin-acetat, das nach Schmelzpunkt und Mischprobe identisch ist mit obigem Produkt.

#### Oxydation von Breinonol-B-acetat mit Selendioxyd.

50 mg Substanz werden in 10 cm<sup>3</sup> Dioxan gelöst und mit 150 mg Selendioxyd im Einschlussrohr auf 200° erhitzt. Nach 15 Stunden wird das Rohr geöffnet und die Lösung vom Selen dekantiert. Nach dem Absaugen des Dioxans wird in Äther aufgenommen und gewaschen. Den Abdampfückstand löst man in 150 cm<sup>3</sup> Benzol und filtriert zur Entfernung des Selens durch eine Säule aus 3 g Aluminiumoxyd (Aktivität I). Aus Chloroform-Methanol krystallisieren gelbe Nadeln vom Smp. 240—241°. Zur Analyse wurde 14 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

2,171 mg Subst. gaben 6,160 mg CO<sub>2</sub> und 1,881 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>32</sub>H<sub>48</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 77,37 H 9,74%  
Gef. „ 77,43 „ 9,70%

[α]<sub>D</sub> = +181° (c = 0,603)

Es liegt ein Acetoxy-α-diketon vor, das mit Eisen(III)-chloridlösung keine Farbreaktion gibt.

<sup>1)</sup> *Helv.* **28**, 1056 (1945).

Versuch zur Enolisierung des Acetoxy- $\alpha$ -diketons.

10 mg des gelben Diketons werden 2 Stunden mit 5-proz. methanolischer Kalilauge am Rückfluss gekocht. Nachher wird aufgearbeitet und mit 1 Tropfen Pyridin und 3 Tropfen Acetanhydrid acetyliert. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man ein Produkt, das nach Schmelzpunkt und Mischprobe identisch ist mit dem Ausgangsmaterial.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium  
der Eidg. Technischen Hochschule Zürich.

## 65. Darstellung von Carbonsäuren der Stilbenreihe.

Über oestrogene Carbonsäuren VI<sup>1)</sup>

von R. Neher und K. Miescher.

(12. II. 46.)

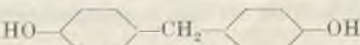
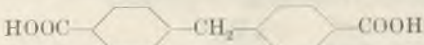

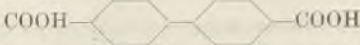

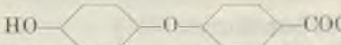
Im Rahmen dieser Untersuchungsreihe wurde gezeigt, dass die durch hydrolytische Aufspaltung des 5-Rings des Oestrone und Equilenine entstandenen Oxy- und Monocarbonsäuren, die Doisy- und Bisdehydro-doisy-säuren, sich durch besonders hohe Wirksamkeit auszeichnen. War man bisher der Auffassung, dass die Anwesenheit von Oxy- und Ketogruppen (Oestron, Equilenin) oder auch von Hydroxylgruppen allein (Oestradiol, Oestriol) im Kerngerüst ein wesentliches Erfordernis für die physiologische Aktivität sei, so zeigte sich jetzt, dass auch das Vorhandensein einer Carboxylgruppe keineswegs den erwarteten dystherapeutischen Einfluss auszuüben braucht.

Nun ist eine Reihe künstlicher Oestrogene bekannt geworden, die in ihrer Wirkung den natürlichen mehr oder weniger gleichen. Sie enthalten ebenfalls 2 Hydroxylgruppen, wie das Stilboestrol oder das Hexoestrol, oder verätherte Hydroxylgruppen, wie das p,p-Dimethoxy-triphenyl-brom-äthylen. Es stellte sich nun die Frage, ob man bei Ersatz der einen funktionellen Gruppe dieser Verbindungen durch eine Carboxylgruppe nicht ebenfalls zu hochwirksamen Derivaten gelangen könnte. Allerdings hatten bereits *Dodds* und *Lawson*<sup>2)</sup> im Laufe ihrer umfangreichen Prüfungen drei Mono- und Dicarbonsäuren ähnlicher Typen hergestellt, die sich aber als unwirksam erwiesen, trotzdem die entsprechenden Diphenole eine gewisse Aktivität zeigten, wie aus folgender Zusammenstellung hervorgeht.

<sup>1)</sup> Über oestrogene Carbonsäuren V, siehe *Helv.* **28**, 1506 (1945).

<sup>2)</sup> *E. C. Dodds* und *W. Lawson*, *Proc. Roy. Soc.* **125 B**, 222 (1937).



	Dosis*) in mg	Wirksamkeit an der Ratte % positiv
	100	100
	100	0
	100	100
	100	0
	100	100
	100	0

\*) subcutane Injektion einer öligen Lösung.

Wenn auch diese Carbonsäuren eine Wirkung vermissen liessen, so durfte sie doch bei solchen Säuren der Stilbenreihe erwartet werden, die den hochwirksamen synthetischen Oestrogenen näher standen. Über die Herstellung derartiger Verbindungen soll im folgenden berichtet werden.

a) Darstellung der 4-Oxy- $\alpha$ , $\beta$ -diäthyl-stilben-4'-carbonsäure (III).

Der Methyläther dieser Säure (IV) wurde bereits von *Jaeger* und *Robinson*<sup>1)</sup> aus 3-p-Anisyl-4-p-cyanphenyl-hexan-3-ol (I) durch aufeinanderfolgende Behandlung mit methanolischer Salzsäure und Natronlauge hergestellt<sup>2)</sup>.

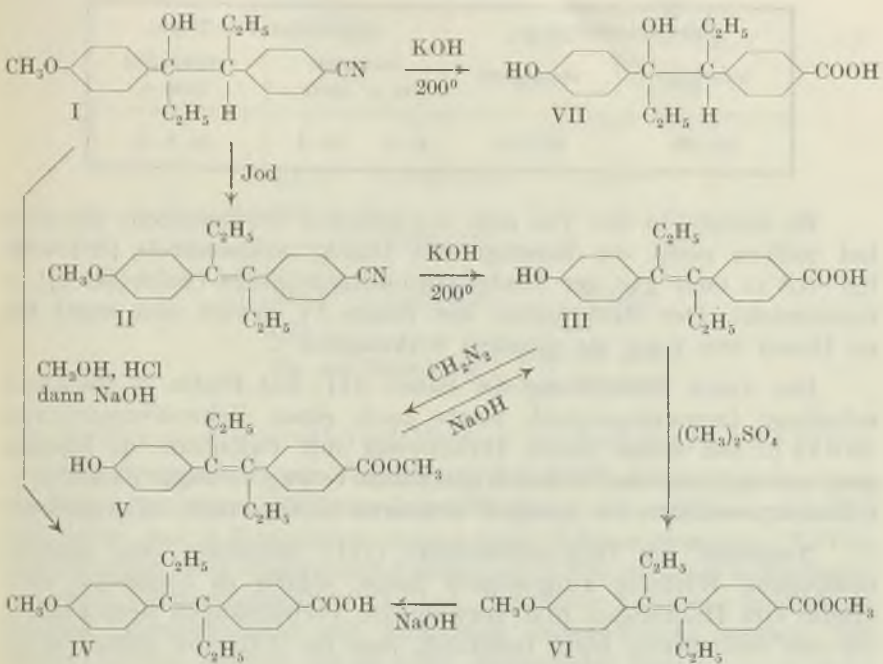
Auch wir gingen von der Verbindung I aus. Durch ihre Behandlung mit methanolischem Kali bei 200° entstand die Säure (VII), die 4-Oxy- $\alpha$ , $\beta$ -diäthyl- $\beta$ -oxy-dihydrostilben-4'-carbonsäure; dagegen gelangten wir durch Einwirkung von Jod in Xylol auf I zunächst zum Stilben II, das durch Verseifung mit methanolischem Kali bei 200° in die gewünschte Oxy-carbonsäure (III) vom Smp. 144–146° überging. Sie ist in Wasser sehr schwer löslich und lässt sich in Form ihres in der Kälte wenig löslichen Natriumsalzes aus wässriger Lösung aussalzen. Mit Acetanhydrid gewannen wir aus (III) ein Acetat.

Mit Diazomethan entstand aus der Oxy-carbonsäure (III) der Methylester (V), während mit Dimethylsulfat der Methoxymethylester (VI) gebildet wurde. Beide wurden ohne weitere Reinigung der

<sup>1)</sup> *R. Jaeger* und *R. Robinson*, Soc. 1941, 744.

<sup>2)</sup> Inzwischen wurde der Methyläther der Säure auch von *M. Rubin* und *H. Wisshinsky*, Am. Soc. 66, 1948 (1944), auf anderem Wege gewonnen.

Verseifung unterzogen, wobei der erstere wieder die Oxy-säure (III), der letztere aber die Methoxysäure (IV) ergab. Die Methoxy-carbonsäure (IV) gewannen wir auch aus (I) nach *Jaeger und Robinson*.



Sie schmolz aus Alkohol umkrystallisiert bei 176–179°, nach Krystallisation aus Eisessig bei 167–171°; mit letzterem Lösungsmittel fanden die englischen Autoren einen Schmelzpunkt von 167°. In Analogie zur Stilboestrolreihe<sup>1)</sup> möchten wir unserer Oxy-carbonsäure (III) und ihren Derivaten die Transform zuschreiben, da wir die Wasserabspaltung mit Jod vornahmen.

Die katalytische Hydrierung von (III) mit Platin in Methanol oder mit Palladiummohr in Eisessig führte nach Aufnahme von 1 Äquivalent Wasserstoff praktisch zum Stillstand. Offenbar entstand dabei ein Gemisch der beiden möglichen Racemate der 4-Oxy- $\alpha,\beta$ -diäthyl-dihydrostilben-4'-carbonsäure, das noch nicht eindeutig getrennt werden konnte.

Die Oxy-carbonsäure (III) wurde von Herrn Dr. *Tschopp* in unserer biologischen Abteilung im Oestrustest an der Ratte untersucht. In Tabelle 1 ist der Schwellenwert bei subcutaner Zufuhr in Öl wie

<sup>1)</sup> F. v. Wessely, Z. angew. Ch. 53, 199 (1940).

bei stomachaler in 50-proz. Alkohol, ferner die Oestrusdauer in Tagen bei Verabreichung grösserer Dosen angegeben.

Tabelle 1.

Schwellenwert in $\gamma$		Oestrusdauer in Tagen		
subcutan	stomachal	subcutan		stomachal
		100 $\gamma$	1000 $\gamma$	1000 $\gamma$
10—20	20—30	2—3	ca. 4	ca. 4—5

Es besteht in der Tat eine beschränkte Wirksamkeit, die aber bei weitem nicht an diejenige des Diäthyl-stilboestrols (Schwelle 0,3—0,4  $\gamma$ ) oder gar der Bisdehydro-doisylnsäure (Schwelle 0,1  $\gamma$ ) heranreicht. Der Methyläther der Säure IV erwies sich sogar bis zu Dosen von 1 mg als gänzlich wirkungslos<sup>1</sup>).

Das durch Hydrierung der Säure (III) mit Platin in Methanol erhaltene Isomerengemisch zeigte noch einen Schwellenwert von 50—70  $\gamma$ . Bei einem durch Hydrierung mit Palladium in Eisessig gewonnenen, uneinheitlichen Krystallisat betrug er sogar bloss 700  $\gamma$ . Offenbar war hier die weniger wirksame Komponente angereichert.

Nachdem die Oxy-carbonsäure (III) immerhin eine gewisse oestrogene Wirkung aufgewiesen hatte, schien es angezeigt, eine Reihe von Homologen und verwandten Verbindungen herzustellen, da von vorneherein nicht feststand, dass die Aktivität gerade beim diäthylierten Derivat ihr Maximum erreiche.

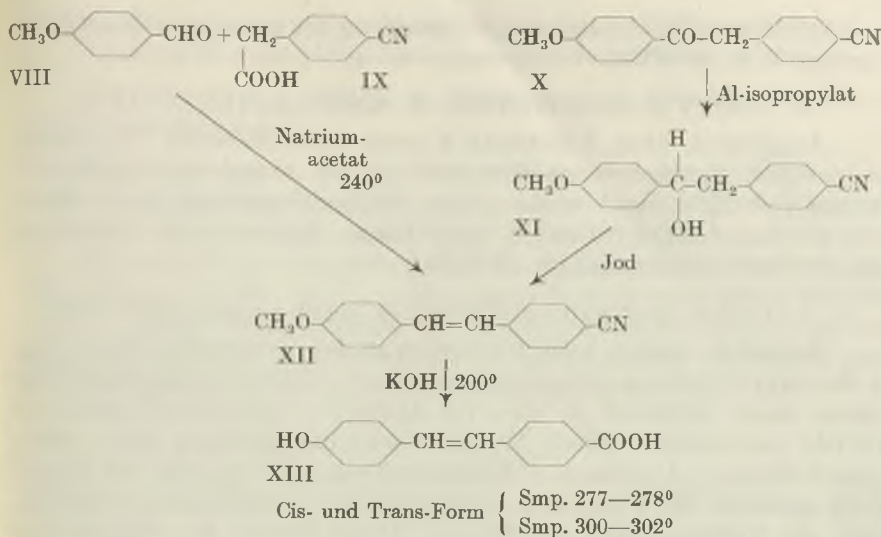
#### b) Darstellung der Homologen.

##### 1. 4-Oxystilben-4'-carbonsäure (XIII).

Zunächst stellten wir das 4-Methoxy-4'-cyanstilben (XII) dar. Wir gewannen es einerseits durch Kondensation von Anisaldehyd (VIII) mit p-Cyan-phenylelessigsäure (IX), andererseits durch Reduktion von 4-Methoxy-4'-cyan-desoxybenzoin (X) zum Carbinol (XI) und nachfolgende Wasserabspaltung. Die alkalische Verseifung des Nitrils (XII) führte zur 4-Oxy-stilben-4'-carbonsäure (XIII) in Form eines Isomerengemisches, das sich in seine Komponenten, die cis- und trans-Form, trennen liess. Sie schmolzen um 132° bzw. 156° höher als die diäthylierte Säure. Ein ähnlicher Unterschied besteht auch zwischen den Schmelzpunkten des 4,4'-Dioxystilbens (280—284°; nur eine Form bekannt) und der Diäthyl-stilboestrole (142 bzw. 171°; cis und trans). Die eine der beiden isomeren Säuren führten wir in ihr Acetat über.

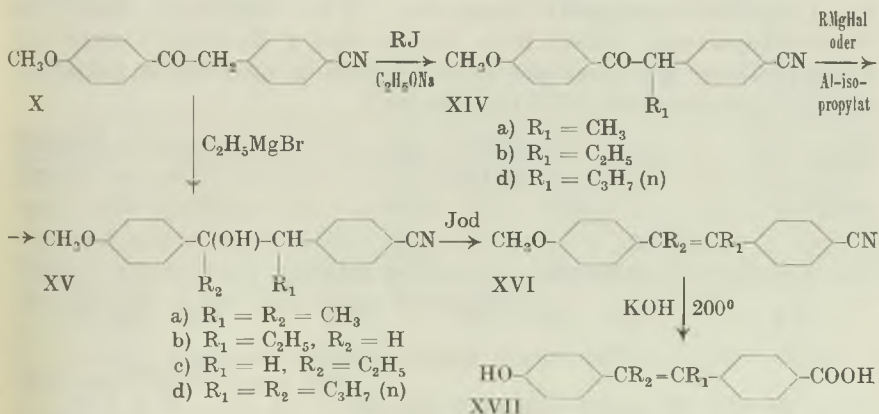
<sup>1</sup>) Vgl. auch *M. Rubin* und *H. Wishinsky*, l. c.





2. 4-Oxy- $\alpha$ ,  $\beta$ -dimethylstilben-4'-carbonsäure (XVIIa).

Die Synthese dieser Verbindung erfolgte ganz analog wie jene der Oxystilbensäure (III) aus dem 4-Methoxy-4'-cyan-desoxybenzoin (X) über das 4-Methoxy-4'-cyan- $\alpha$ -methyl-desoxybenzoin (XIVa), das 2-p-Anisyl-3-p-cyanphenyl-butan-2-ol (XVa) und das 4-Methoxy-4'-cyan- $\alpha$ ,  $\beta$ -dimethylstilben (XVIa). Bei dieser Synthese konnte ein zweites Isomeres nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden. Die Säure (XVIIa) führten wir in ihren Methylester über.



3. 4-Oxy- $\alpha$ -äthylstilben-4'-carbonsäure (XVIIb).

Durch Reduktion von 4-Methoxy-4'-cyan- $\alpha$ -äthyl-desoxybenzoin (XIVb) gelangte man zum 1-p-Anisyl-2-p-cyanphenyl-butan-1-ol (XVb) und daraus durch Wasserabspaltung zum 4-Methoxy-4'-cyan-

$\alpha$ -äthylstilben (XVIb) und durch Verseifung zur gesuchten Oxystilben-carbonsäure (XVIIb).

#### 4. 4-Oxy- $\beta$ -äthylstilben-4'-carbonsäure (XVIIc).

Ausgehend vom 4-Methoxy-4'-cyan-desoxybenzoin (X) erhielt man durch Synthese nach *Grignard* das 3-p-Anisyl-4-p-cyanphenylbutan-3-ol (XVc) und weiter durch Wasserabspaltung das 4-Methoxy-4'-cyan- $\beta$ -äthylstilben (XVIc). Dieses lieferte nach Verseifung die Oxystilben-carbonsäure (XVIIc).

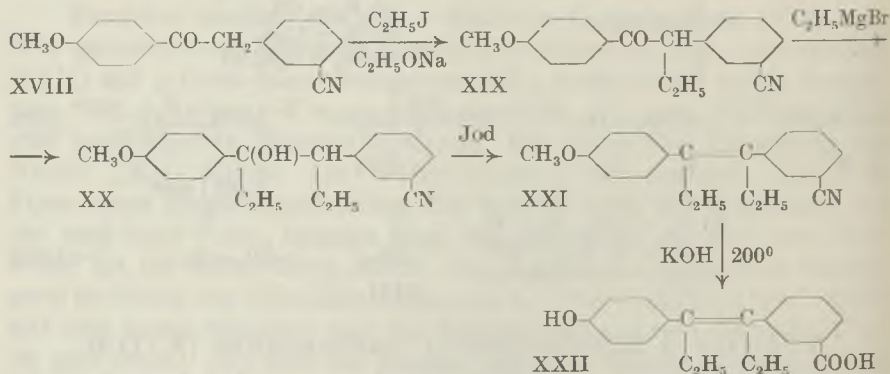
#### 5. 4-Oxy- $\alpha, \beta$ -dipropylstilben-4'-carbonsäure (XVIIId).

Zunächst wurde 4-Methoxy-4'-cyan-desoxybenzoin (X) in das 4-Methoxy-4'-cyan- $\alpha$ -propyl-desoxybenzoin (XIVd) übergeführt und dieses nach *Grignard* in das 4-p-Anisyl-5-p-cyanphenyl-octan-4-ol (XVd) verwandelt; durch Wasserabspaltung gelangte man weiter zum 4-Methoxy-4'-cyan- $\alpha, \beta$ -dipropylstilben (XVI d). Bei der Verseifung entstand die 4-Oxy- $\alpha, \beta$ -dipropylstilben-4'-carbonsäure (XVIIId) und als Nebenprodukt ein Hydrat dieser Säure, da offenbar das Stilben (XVI d) noch etwas Carbinol enthielt.

#### c) Darstellung der 4-Oxy- $\alpha, \beta$ -diäthylstilben-3'-carbonsäure (XXII).

Ausgehend von der m-Aminophenylelessigsäure wurde zunächst die m-Cyanophenylelessigsäure hergestellt und über ihr Säurechlorid durch Kondensation mit Anisol und  $AlCl_3$  das 4-Methoxy-3'-cyan-desoxybenzoin (XVIII) gewonnen.

Weiterhin wurde dieses zunächst zum 4-Methoxy-3'-cyan- $\alpha$ -äthyl-desoxybenzoin (XIX) äthyliert und nach *Grignard* daraus das 3-p-Anisyl-4-m-cyanphenyl-hexan-3-ol (XX) aufgebaut. Nach der Wasserabspaltung erhielt man daraus das 4-Methoxy-3'-cyan- $\alpha, \beta$ -diäthylstilben (XXI), welches nach Verseifung die 4-Oxy- $\alpha, \beta$ -diäthylstilben-3'-carbonsäure (XXII) lieferte<sup>1)</sup>.

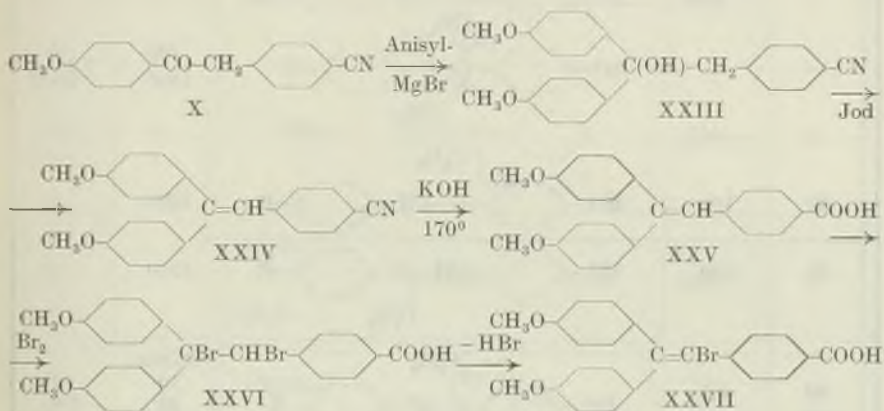


<sup>1)</sup> Diese Säure wurde in abweichender Weise bereits von *W. H. Linnell* und *J. M. Roushdi*, *Nature* **148**, 595 (1941), ohne Wirkungsangaben hergestellt. Auf vorliegendem Weg gewann sie erstmalig Dr. *J. Heer* in unserem Laboratorium.

d) Darstellung von 1,1-Di-p-anisyl-2-p-carboxyphenyl-äthylen (XXV)  
und 1,1-Di-p-anisyl-2-p-carboxyphenyl-2-bromäthylen (XXVII).

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an diejenige des Tri-p-anisyl-bromäthylens<sup>1</sup>).

Zunächst wurde durch *Grignard*-Reaktion aus 4-Methoxy-4'-cyan-desoxybenzoin (X) das 1,1-Di-p-anisyl-2-p-cyanphenyl-äthanol (XXIII) erhalten und aus diesem durch Wasserabspaltung das 1,1-Di-p-anisyl-2-p-cyanphenyl-äthylen (XXIV). Die Verseifung der Nitrilgruppe führte zum 1,1-Di-p-anisyl-2-p-carboxyphenyläthylen (XXV). Durch Bromaddition an (XXV) und HBr-Abspaltung aus dem unbeständigen Di-bromid (XXVI) gelangte man schliesslich zum 1,1-Di-p-anisyl-2-p-carboxyphenyl-2-bromäthylen (XXVII).



Wirkungsvergleich der untersuchten Carbonsäuren.

In Tabelle 2 ist die oestrogene Wirkung der von uns dargestellten Carbonsäuren an der Ratte nach Versuchen von *E. Tschopp* im Vergleich zu entsprechenden bekannten Verbindungen der Stilboestrol- und der Triphenyl-äthylenreihe<sup>2</sup>) wiedergegeben. Die Präparate wurden jeweils in Öl gelöst, unterteilt an zwei aufeinander folgenden Tagen, kastrierten weiblichen Ratten subcutan verabreicht<sup>3</sup>). Die Anzahl der Tiere pro Dosis betrug fünf.

<sup>1</sup>) *Imperial Chemical Industries*, englische Patente 549200 und 559374 vom 4. Februar 1941 und 12. August 1942.

<sup>2</sup>) *N. R. Campbell, E. C. Dodds und W. Lawson*, *Nature* **142**, 1121 (1938); *E. C. Dodds, L. Golberg, W. Lawson und R. Robinson*, *Proc. Roy. Soc.* **127 B**, 140 (1939); *E. Kerschbaum, A. Kleedorfer, F. Prillinger, F. v. Wessely und E. Zajic*, *Naturwiss.* **27**, 131 (1939); *F. v. Wessely und H. Welleba*, *B.* **74**, 777 (1941); *Imperial Chemical Industries*, Engl. Patent 549200 vom 4. Februar 1941; *M. Rubin und H. Wishinsky*, l. c.

<sup>3</sup>) Nur die 4-Oxy-stilben-4'-carbonsäure (XIII) vom Smp. 300–302° wurde als Na-Salz in wässriger Lösung appliziert.



Tabelle 2.

Phenole R = OH		Formeln	Carbonsäuren R = CO <sub>2</sub> H R'' = CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
Wirk- samkeit % positiv	Dosis in γ		Dosis in γ	Wirk- samkeit % positiv
80 <sup>1)</sup>	500		1000	0 <sup>2)</sup>
80	20		1000	0
—	—		500 1000	0 100 <sup>3)</sup>
50	100		1000	0
50	100		1000	0
80 100	0,3 0,4		subcutan 10 20 stomachal 40	40 100 100
50	2,5		1000	0
100	rac. 500		50—70	60 <sup>5)</sup>
100 <sup>4)</sup>	meso 0,5			
100	50		100	0

1) Entweder cis- oder trans-Form.      2) cis- und trans-Form.

3) Dauer 14 Tage.      4) Nach E. Tschopp.

5) Isomerengemisch (Hydrierung in CH<sub>3</sub>OH, Pt).

Tabelle 2 (Fortsetzung).

Phenole R = OH R' = OCH <sub>3</sub>		Formeln	Carbonsäuren R = R' = CO <sub>2</sub> H	
Wirk- samkeit % positiv	Dosis in $\gamma$		Dosis in $\gamma$	Wirk- samkeit % positiv
75	10		700 1000	40 100
—	—		1000	0
50 <sup>1)</sup> 100 <sup>1)</sup>	2 5		1000	0
—	—		1000	0
100	20		1000	0

In der p-Oxy-stilben-p'-carbonsäure-Reihe zeigte bloss das diäthylierte Derivat und sein Hydrierungsprodukt eine gewisse Wirksamkeit, beim Dipropylderivat war sie schon sehr gering und fehlte bei den übrigen Homologen gänzlich. Auch das m-Carbonsäurederivat und die Triphenyl-äthylencarbonsäuren erwiesen sich als wirkungslos<sup>2)</sup>. Der in die Untersuchungen einbezogene Methyl ester der 4-Oxy- $\alpha, \beta$ -dimethyl-stilben-4'-carbonsäure besass im Unterschied zur freien Säure eine schwache, aber anhaltende Wirkung (Estereffekt).

<sup>1)</sup> Nach E. Tschopp.

<sup>2)</sup> Anmerkung bei der Korrektur: Über die oestrogene Wirksamkeit ähnlich gebauter  $\alpha, \beta$ -Triphenyl-acrylsäuren berichteten soeben A. Lacassagne und Mitarb., Exper. 2, 70 (1946). Sie ist aber mit 1—2 mg sehr gering. Als unwirksam erwies sich die m-Oxy- $\alpha, \beta$ -diphenyl-acrylsäure von E. C. Dodds und W. Lawson, Proc. Roy. Soc. 125 B, 222 (1938).

Der Ersatz einer Phenol- durch die Carboxylgruppe führt in der untersuchten Reihe zu einem erheblichen Abfall des oestrogenen Effektes. Dagegen erweist sich die hohe Wirksamkeit der Carbonsäuren vom Doisynolsäuretypus als eine ganz spezifische.

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

#### a) 4-Oxy- $\alpha$ , $\beta$ -diäthylstilben-4'-carbonsäure (III).

##### 4-Methoxy-4'-cyan-desoxybenzoin (X).

Die Darstellung von (X) erfolgte nach *Jaeger* und *Robinson* (loc. cit.). Das unter 0,5 mm bei 215—217° überdestillierende gelbe, sofort erstarrende Öl wurde aus 90-proz. Alkohol oder Benzol umkrystallisiert; man erhielt weisse Krystallblättchen vom Smp. 118—119°; die Ausbeute betrug maximal 45% der Theorie. Bei einem der Ansätze<sup>2)</sup> konnte aus der alkoholisch-wässrigen Mutterlauge des 4-Methoxy-4'-cyan-desoxybenzoinis ein isomeres Produkt isoliert werden, welches aus Alkohol-Wasser in langen, fast farblosen Nadeln krystallisierte, bei 116—117° schmolz und mit (X) einen Mischschmelzpunkt von 93° ergab; es dürfte sich hierbei um das 2-Methoxy-4'-cyan-desoxybenzoin handeln:

$C_{16}H_{13}O_2N$	Ber. C 76,50	H 5,18%
	Gef. ,, 76,72	,, 5,01%

##### 4-Methoxy-4'-cyan- $\alpha$ , $\beta$ -diäthylstilben (II).

15,9 g des ausgehend von (X) dargestellten 3-p-Anisyl-4-p-cyan-phenylhexan-3-ols<sup>3)</sup> (I) wurden mit 100 cm<sup>3</sup> Xylol und 1 g Jod 2 Stunden zum Sieden erhitzt, wobei allmählich Wasser und etwas Xylol abdestillierten. Nach Abkühlen wurde mit Natriumthiosulfat-Lösung und dann mit Wasser gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand ging unter 0,8 mm bei 170—174° als gelbes, schwach blauviolett fluoreszierendes Öl über. Ausbeute 13,6 g (91,0% der Theorie).

$C_{20}H_{21}ON$	Ber. C 82,43	H 7,25	N 4,80%
	Gef. ,, 82,26	,, 7,10	,, 4,59%

##### 4-Oxy- $\alpha$ , $\beta$ -diäthylstilben-4'-carbonsäure (III).

20 g Stilbennitril (II) wurden mit 75 g KOH und 260 cm<sup>3</sup> Methanol im V<sub>2</sub>A-Einchlussrohr bei 200° 10 Stunden verseift. Der Rohrinhalt wurde mit Wasser verdünnt und nach Verjagen des Methanols ausgeäthert, um neutrale Produkte (4,1 g, N-frei) zu entfernen. Die wässrige, alkalische Lösung wurde mit konz. HCl angesäuert, ausgeäthert und die Ätherlösung mit 2-n. Sodalösung gründlich extrahiert. Aus der Sodalösung fiel nach Vertreiben des Ätherrestes beim Ansäuern mit HCl die rohe Oxycarbonsäure (III) bereits in fester Form aus. Durch Ausäthern erhielt man 13,4 g Rohprodukt (61,5% der Theorie). Dieses wurde in 2-n. Sodalösung in der Hitze gelöst und die Lösung eingeeengt. In der Kälte schied sich das Natriumsalz in Form weisser Krystalle aus. Falls sich die Krystallisation verzögerte, liess sie sich gut durch Zugabe von wenig Kochsalz auslösen.

Das Natriumsalz wurde abgetrennt und in wässriger Suspension mit verdünnter HCl, nötigenfalls in der Wärme, in die freie Säure übergeführt und diese nach dem Umkrystallisieren aus Methanol-Wasser durch Trocknen bei 80° im Hochvakuum vom Krystallwasser befreit. Sie schmolz bei 144—146°. Ausbeute 20—25% der Theorie.

$C_{19}H_{20}O_3$	Ber. C 77,00	H 6,80%
	Gef. ,, 76,93	,, 6,86%

<sup>1)</sup> Alle Schmelzpunkte korrigiert.

<sup>2)</sup> Bei der Bereitung des p-Cyan-phenylessigsäure-chlorids wurde in diesem Fall ein Thionylchlorid anderer Qualität verwendet.

<sup>3)</sup> *Jaeger* und *Robinson*, loc. cit.



Falls das Ausgangsprodukt (II) noch carbinolhaltig war, entstand neben der Oxy-säure (III) auch das Hexanol (VII), das jedoch leicht durch Sublimation im Hochvakuum bei etwa 50° abgetrennt werden konnte. Die Oxy-säure (III) ergab mit Diazomethan in Äther-Aceton ihren Methylester (V), der als Rohprodukt wieder der Verseifung mit NaOH unterzogen wurde und (III) zurücklieferte.

Acetat: 500 mg der Oxy-säure (III) wurden in 4,5 g Pyridin gelöst, mit 0,6 g Acetanhydrid versetzt und 24 Stunden stehen gelassen; hierauf wurde in Wasser gegossen, ausgeäthert und das Pyridin entfernt. Nach dem Verdampfen des Äthers krystallisierten wir die 4-Acetoxy- $\alpha,\beta$ -diäthylstilben-4'-carbonsäure aus Alkohol und Benzol-Hexan um. Smp. 182—183°.

$C_{21}H_{22}O_4$	Ber. C 74,53	H 6,55%
	Gef. „ 74,50	„ 6,62%

#### 4-Methoxy- $\alpha,\beta$ -diäthylstilben-4'-carbonsäure (IV).

a) Nach *Robinson* und *Jaeger* (loc. cit.) aus dem Carbinol (I) mit alkohol. Salzsäure. Das nach 16-stündigem Sieden erhaltene Reaktionsprodukt wurde mit 2-n. NaOH verseift. Nach 1½-stündigem Kochen schieden sich beim Abkühlen reichlich Krystalle aus; man verdünnte mit dem gleichen Volumen Wasser und saugte ab. Das so erhaltene Natriumsalz der Methoxysäure wurde aus 95-proz. Alkohol umkrystallisiert und durch verdünnte HCl in die freie Säure (IV) übergeführt; sie schmolz, vom Krystallwasser befreit, bei 176—179°.

$C_{20}H_{22}O_3$	Ber. C 77,39	H 7,15%
	Gef. „ 77,13	„ 6,91%

b) Aus der freien Oxy-carbonsäure (III). 220 mg Oxy-carbonsäure (III) wurden in der Wärme in 60 mg NaOH und 15 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst und nach Abkühlen mit 252 mg Dimethylsulfat tropfenweise versetzt, wobei sich eine weisse Fällung abschied. Hierauf wurde 1 Stunde am Wasserbad und dann kurz zum Sieden erwärmt. Nach Aus-äthern, Waschen mit Wasser und Verjagen des Äthers hinterblieb ein glasiger Rückstand des rohen Methoxy-carbonsäure-methylesters (VI), der ohne Reinigung wieder der Verseifung durch 3-stündiges Kochen mit 2-n. NaOH unterzogen wurde. Die Krystallnadeln, das Natriumsalz der Methoxysäure, wurden abgesaugt und mit verdünnter HCl in die freie Methoxysäure (IV) übergeführt. Dieses Präparat erwies sich als völlig identisch mit dem unter a) gewonnenen. Aus Alkohol krystallisiert schmolz es bei 176—179°, aus Eisessig bei 167—171°, keine Erniedrigung des Mischschmelzpunktes.

$C_{20}H_{22}O_3$	Ber. CH <sub>3</sub> O 10,00	Gef. CH <sub>3</sub> O 10,06%
-------------------	------------------------------	-------------------------------

#### 4-Oxy- $\alpha,\beta$ -diäthyl- $\beta$ -oxy-dihydro-stilben-4'-carbonsäure (VII).

10 g Carbinol (I) wurden mit 45 g KOH und 160 cm<sup>3</sup> Methanol im V<sub>2</sub>A-Einschlussrohr bei 200° 10 Stunden verseift. Nach der üblichen Aufarbeitung (vgl. Darstellung der Oxy-säure III) erhielt man ein Rohprodukt, das zweimal aus Methanol-Wasser umkrystallisiert, krystallwasserfrei bei 144—146° schmolz (2,4 g). Die Oxy-säure (VII) sublimierte im Gegensatz zur Oxy-säure (III) in feinen weissen Nadeln im Hochvakuum bei etwa 50°.

$C_{19}H_{22}O_4$	Ber. C 72,50	H 7,00%
	Gef. „ 72,63	„ 7,05%

Die Probe auf Methoxyl verlief negativ.

#### 4-Oxy- $\alpha,\beta$ -diäthyl- $\alpha,\beta$ -dihydro-stilben-4'-carbonsäure.

a) 500 mg Oxy-säure (III) wurden in 20 cm<sup>3</sup> Methanol mit 0,1 g Platinoxid unter schwachem Überdruck bei Raumtemperatur in der Schüttelente hydriert; nach 4 Stunden war die berechnete Menge Wasserstoff nahezu aufgenommen, und die Hydrierung kam allmählich zum Stillstand. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Methanol verdampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, die Ätherlösung gut gewaschen und der Äther verdampft. Glasiger Rückstand, der bei etwa 50° schmolz.

Auch die Aufarbeitung über das Natriumsalz gab trotz etwas höherem Schmelzpunkt kein einheitliches Produkt. Es handelt sich offenbar um das Gemisch der beiden möglichen Racemate. Es konnte bisher noch nicht getrennt werden.

$C_{19}H_{22}O_3$	Ber. C 76,48	H 7,43%
	Gef. „ 76,07	„ 7,70%

b) 1 g Oxyssäure (III) wurde in 30 cm<sup>3</sup> Eisessig mit 0,2 g Palladium-Mohr bei 19° und schwachem Überdruck hydriert. Nach 3 $\frac{1}{4}$  Stunden war nach Verbrauch der theoretischen Menge Wasserstoff die Aufnahme praktisch zum Stillstand gekommen. Der Katalysator wurde abfiltriert, die Eisessiglösung mit viel Wasser versetzt und ausgeäthert; die Ätherlösung wurde mit Sodalösung ausgezogen und letztere eingengt. Nach starkem Abkühlen schied sich das Natriumsalz krystallinisch aus. Es wurde in die freie Säure übergeführt und diese aus Benzol-Hexan umkrystallisiert. Die Krystalle wurden 4 Stunden im Hochvakuum bei 50° getrocknet und schmolzen dann nach Sintern zwischen 75 und 90°. Sie erwiesen sich nach fraktionierter Krystallisation aus Benzol-Hexan ebenfalls als uneinheitlich.

$C_{19}H_{22}O_3$	Ber. C 76,48	H 7,43%
	Gef. „ 75,85	„ 7,38%

#### b) Homologe.

### 1. Cis- und trans-4-Oxystilben-4'-carbonsäure (XIII).

#### 1-p-Anisyl-2-p-cyan-phenyläthanol (XI).

10 g 4-Methoxy-4'-cyan-desoxybenzoin (X) wurden mit 20 g Aluminiumisopropylat in 100 cm<sup>3</sup> absolutem Isopropanol mit Widmer-Kolonnen und absteigendem Kühler erhitzt. Die Temperatur betrug am oberen Ende der Kolonne 50—60°. Nach 2 Stunden war die Reaktion beendet. Das Isopropanol wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in der Wärme mit 80 cm<sup>3</sup> 2-n. NaOH zersetzt und ausgeäthert, die Ätherlösung neutral gewaschen, getrocknet und der Äther verdampft, wobei sich schöne weisse Krystalle ausschieden, die aus Methanol-Wasser in Nadeln umkrystallisiert bei 104—105° schmolzen. Ausbeute 8,8 g (86% der Theorie).

$C_{18}H_{15}O_2N$	Ber. C 75,87	H 5,97%
	Gef. „ 76,12	„ 5,80%

#### 4-Methoxy-4'-cyan-stilben (XII).

a) 4 g des Äthanol (XI) wurden in 50 cm<sup>3</sup> Xylol mit 1 g Jod 1 $\frac{1}{2}$  Stunden zum Sieden erhitzt, wobei sich gleich anfangs reichlich Wasser abschied. Nach üblicher Aufarbeitung (in Chloroform-Lösung wegen der Schwerlöslichkeit des entstehenden Stilbens XII) erhielt man weisse Krystalle, die aus Alkohol umkrystallisiert, bei 149° trüb schmolzen; die Schmelze klärte sich bei 162°. Beide Punkte waren scharf.

b) Ein Gemisch von 20 g p-Cyan-phenylessigsäure, 20 g Anisaldehyd und 20 g wasserfreiem Natriumacetat wurde, mit einem Luftpuffer versehen, 5 Stunden auf 230—240° erhitzt. Die anfangs lebhaft CO<sub>2</sub>-Entwicklung hörte gänzlich auf und das braune Reaktionsprodukt erstarrte grösstenteils. Es wurde mit heissem Benzol extrahiert, die benzolische Lösung mit Sodalösung und Wasser durchgeschüttelt, getrocknet, das Benzol verdampft und der überschüssige Anisaldehyd im Vakuum abdestilliert; dann destillierte man aus einem Wurstkolben im Vakuum. Als 1. Fraktion ging unter 0,5 mm bei 205—210° ein gelbes, sofort erstarrendes Öl über. Die 2. Fraktion folgte unter 0,5 mm um 230°; es blieb viel Rückstand, der sich zersetzte.

Die 1. Fraktion krystallisierte aus Alkohol in schönen weissen Blättchen (4,5 g), Smp. 149°, Klärpunkt 162°. Dieses Produkt erwies sich als völlig identisch mit dem unter a) gewonnenen.

Ein ähnlicher Ansatz mit Zusatz von 1 cm<sup>3</sup> Pyridin und 10-stündigem Erhitzen auf 200—230° ergab die gleiche Ausbeute.

$C_{16}H_{13}ON$	Ber. C 81,68	H 5,57	N 5,96%
	Gef. „ 81,77	„ 5,71	„ 6,30%

Die 2. Fraktion ergab, aus Alkohol umkrystallisiert (leichter löslich in Alkohol als die 1. Fraktion), hellgelbe Krystalle, Smp. 138—139°. Sie wiesen einen höheren Stickstoffgehalt auf, als diejenigen der 1. Fraktion und wurden nicht weiter untersucht.

Zunächst betrachteten wir die bei 149° schmelzende und sich bei 162° aufklärende Substanz (XII) als Gemisch der beiden möglichen Isomeren. Das Stilben (XII) verhielt sich jedoch in jeder Hinsicht einheitlich (Adsorption an Aluminiumoxyd, Mikro-Schmelzpunkt). Offenbar bildete sich eine krystalline Flüssigkeit, ähnlich wie sie bei der p-Oxyzimtsäure und anderen ähnlich gebauten Substanzen beobachtet wird.

#### Cis- und trans-4-Oxy-stilben-4'-carbonsäure (XIII).

3 g des Stilbennitrils (XII) wurden mit 13 g KOH und 100 cm<sup>3</sup> Methanol im V<sub>2</sub>A-Einschlussrohr 10 Stunden auf 190° erhitzt. Die Suspension verdünnten wir mit Wasser und dampften das Methanol ab. Nach Erkalten wurde der weisse Niederschlag, das Kaliumsalz der Oxy-stilben-carbonsäure (XIII), abgesaugt und durch Umkrystallisieren aus Eisessig in die freie Oxysäure (XIII) übergeführt. Die Krystalle sublimierte man bei 230° im Hochvakuum, Smp. 277—278°, Klärpunkt etwa 320—322° unter CO<sub>2</sub>-Abspaltung.

C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 74,98	H 5,04%
	Gef. „ 75,46	„ 5,25%

Die Analyse deutet auf geringfügige Zersetzung hin.

Die Säure ist löslich in Aceton, Essigester und Eisessig, sehr schwer löslich in den anderen organischen Lösungsmitteln und Wasser.

Das alkalische Filtrat von XIII (siehe oben) wurde eingeeengt; nach Erkalten schied sich ein neues Kaliumsalz ab. Durch Umkrystallisieren aus viel Eisessig erhielt man daraus die freie isomere Oxysäure (XIII), Smp. 300—302° nach vorangehendem Sintern.

C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 74,98	H 5,04%
	Gef. „ 74,68	„ 5,01%

Acetat: 300 mg Oxy-stilben-carbonsäure vom Smp. 300—302° wurden in 5 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst, mit 0,5 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid versetzt und 20 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach üblicher Aufarbeitung und Umkrystallisieren aus Aceton und Alkohol-Aceton erhielt man die 4-Acetoxy-stilben-4'-carbonsäure in weissen Krystallblättchen. Sie schmolzen bei 271—273° zu einer liquokrystallinen Schmelze, deren Klärpunkt aber wegen Zersetzung ab 280° nicht mehr festzustellen war.

C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub>	Ber. C 72,33	H 5,00%
	Gef. „ 72,40	„ 5,07%

Die Verseifung dieses Acetylderivates führte wieder zur freien Oxycarbonsäure (XIII) vom Smp. 300—302°.

#### 2. 4-Oxy- $\alpha$ , $\beta$ -dimethylstilben-4'-carbonsäure (XVIIa).

##### 4-Methoxy-4'-cyan- $\alpha$ -methyl-desoxybenzoin (XIVa).

30 g 4-Methoxy-4'-cyan-desoxybenzoin (X) und 2,9 g Na wurden in der Wärme in 60 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol gelöst und auf dem Wasserbad unter Rückfluss erhitzt. Durch den Kühler fügten wir in einer Portion 17 g Methyljodid zu; lebhafte Reaktion. Nach 10 Minuten setzten wir weitere 1,2 g Na, 20 cm<sup>3</sup> absoluten Alkohol und 7 g Methyljodid zu und erhitzen auf dem Wasserbad 2½ Stunden zum Sieden. Hierauf gaben wir Wasser zu und destillierten den Alkohol im Vakuum ab. Dann nahmen wir in Essigester auf, wuschen mit Natriumthiosulfatlösung und Wasser und trockneten. Der Essigester wurde grösstenteils abdestilliert und der Rückstand mit etwas Äther versetzt; es schieden sich hellgelbe Krystalle aus, die wir absaugten und mit Essigester-Äther farblos wuschen. Ausbeute 25 g. Aus Alkohol-Wasser umkrystallisiert, Smp. 111—112°.

C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub> N	Ber. C 76,96	H 5,70%
	Gef. „ 76,72	„ 5,50%



## 2-p-Anisyl-3-p-cyanphenyl-butan-2-ol (XVa).

16 g des Ketons (XIVa) in 100 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol tropfte man in der Eiskälte zu einer Lösung von 9,4 g Methyljodid und 1,6 g Mg in 100 cm<sup>3</sup> Äther unter Rühren. Nach Stehenlassen über Nacht bei Raumtemperatur wurde in Eis-Ammoniumchlorid zersetzt, die benzolisch-ätherische Schicht abgetrennt, gewaschen und getrocknet. Nach Entfernung der Lösungsmittel löste man den Rückstand in absolutem Alkohol und trennte das Keton (XIVa) über die *Girard*-P-Verbindung<sup>1)</sup> ab. Das Carbinol (XVa) wurde in Chloroform aufgenommen, neutral gewaschen und getrocknet. Nach Abdestillieren des Chloroforms ging unter 0,15 mm bei 170° ein gelbes Öl über, das in der Vorlage teilweise auskrystallisierte. Da bereits bei 90° reichlich Wasserabspaltung einsetzte, bestand das Destillat zum grossen Teil aus dem Stilben (XVIa).

4-Methoxy-4'-cyan- $\alpha,\beta$ -dimethylstilben (XVIa).

Das Destillat von (XVa) wurde zur völligen Wasserabspaltung in 50 cm<sup>3</sup> Xylol mit 0,5 g Jod  $\frac{1}{2}$  Stunde zum Sieden erhitzt und nach üblicher Aufarbeitung in Chloroform aufgenommen, gewaschen und getrocknet. Der Rückstand der Chloroformlösung krystallisierte, besonders nach Zugabe von Methanol, grösstenteils aus. Die Krystalle saugten wir ab (A) und verjagten aus der Mutterlauge das Lösungsmittel, worauf ein öliger Rückstand blieb (B).

Die Krystallfraktion A ergab, zweimal aus Methanol umkrystallisiert, das gewünschte Stilben (XVIa), Smp. 129—131°, Ausbeute 7 g.

C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ON	Ber. C 82,10	H 6,51%
	Gef. „ 81,98	„ 6,44%

Der ölige Teil B wurde nochmals destilliert; unter 0,4—0,5 mm ging bei 155—170° ein hellgelbes Öl (2,75 g) über, aus dem sich durch Zusatz von etwas Methanol nach einigem Stehen noch 200 mg Krystalle, Smp. 129—130°, ausschieden. Sie waren mit der Krystallfraktion A identisch und wurden abgetrennt.

Der Methanolrückstand von B zeigte die gleichen Analysenwerte wie A:

C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ON	Ber. C 82,10	H 6,51%
	Gef. „ 81,81	„ 6,46%

4-Oxy- $\alpha,\beta$ -dimethylstilben-4'-carbonsäure (XVIIa).

a) 6 g der Krystallfraktion A (XVIa) wurden in 80 cm<sup>3</sup> Methanol und 23 g KOH im V<sub>2</sub>A-Einschlussrohr 10 Stunden auf 190° erhitzt. Nach Verdünnen mit Wasser vertrieb man das Methanol, schüttelte mit Äther, verjagte die Ätherreste und säuerte die wässrige alkalische Lösung mit HCl an. Es schied sich ein schmieriges Produkt aus, das in Äther aufgenommen wurde. Die Ätherlösung extrahierte man mit 2-n. Sodalösung zweimal und engte letztere ein. Nach Abkühlen schied sich das Natriumsalz der Oxysäure (XVIIa) ab; es wurde abgesaugt, in wenig Wasser in der Hitze gelöst, filtriert und mit wenig HCl angesäuert; der weisse Niederschlag wurde isoliert, gut mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 2,5 g.

Nach Umkrystallisieren aus Methanol-Wasser schmolz die Oxysäure (XVIIa) krystallwasserfrei bei 231—234°.

C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 76,10	H 6,01%
	Gef. „ 76,12	„ 5,94%

b) 2,3 g der öligen Fraktion B (XVIa) wurden in 40 cm<sup>3</sup> Methanol und 12 g KOH 10 Stunden bei 190° verseift. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man ebenfalls die Oxysäure (XVIIa) als ein gelblich-weisses Rohprodukt. Nach mehreren Krystallisationen aus Methanol-Wasser lag der Smp. bei 231—234°. Ferner konnten wir aus den Mutterlauge eine Fraktion isolieren, die unscharf zwischen 215—290° schmolz und zum Teil aus (XVIIa) bestand. Daneben wurde ein kleiner in Benzol unlöslicher Teil isoliert, der bis 295° noch nicht geschmolzen war und daher für ein Isomeres von (XVIIa) kaum mehr in Frage kam.

<sup>1)</sup> *A. Girard* und *G. Sandulesco*, *Helv.* **19**, 1095 (1936).

Methylester: 300 mg der Carbonsäure (XVIIa) versetzte man in Äther mit einer ätherischen Diazomethanlösung; nach Stehen über Nacht und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der 4-Oxy- $\alpha,\beta$ -dimethylstilben-4'-carbonsäure-methylester aus Methanol umkristallisiert, Smp. 160—162°.

$C_{18}H_{18}O_3$	Ber. C 76,58	H 6,43%
	Gef. „ 76,38	„ 6,67%

### 3. 4-Oxy- $\alpha$ -äthylstilben-4'-carbonsäure (XVIIb).

1-p-Anisyl-2-p-cyanphenyl-butan-1-ol (XVb).

15 g 4-Methoxy-4'-cyan- $\alpha$ -äthyl-desoxybenzoin (XIVb)<sup>1)</sup> erhitzte man mit 30 g Aluminiumisopropylat in 120 cm<sup>3</sup> absolutem Isopropanol mit Widmer-Kolonne und absteigendem Kühler. Nach 2 Stunden war die Reaktion beendet; das Isopropanol wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in der Wärme mit 100 cm<sup>3</sup> 2-n. NaOH zersetzt und ausgeäthert. Nach Neutralwaschen und Trocknen der Ätherlösung verdampften wir den Äther und destillierten das zurückbleibende Öl. Unter 0,2—0,3 mm ging das Carbinol (XVb) bei 190—191° als nahezu farbloses, glasig erstarrendes Öl über; Ausbeute 11,5 g.

$C_{18}H_{19}O_2N$	Ber. C 76,84	H 6,81%
	Gef. „ 76,90	„ 7,07%

4-Methoxy-4'-cyan- $\alpha$ -äthylstilben (XVIb).

10 g Butanol (XVb) wurden mit 1 g Jod in 80 cm<sup>3</sup> Xylol 1½ Stunden zum Sieden erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung destillierte unter 0,1 mm bei 173° ein gelbes Öl, welches unter Zusatz von etwas Methanol sofort auskristallisierte. Der Smp. des Stilbens (XVIb) betrug 94—96°. Ausbeute 8 g.

$C_{18}H_{17}ON$	Ber. C 82,10	H 6,51%
	Gef. „ 82,21	„ 6,38%

4-Oxy- $\alpha$ -äthylstilben-4'-carbonsäure (XVIIb).

8 g des Methoxy-stilben-nitrils (XVIb) verseiften wir mit 120 cm<sup>3</sup> Methanol und 35 g KOH im V<sub>2</sub>A-Einschlussrohr 10 Stunden bei 190°. Nach Verdünnen mit Wasser wurde das Methanol abgedampft, der Rückstand mit Äther ausgeschüttelt und nach Verjagen der Ätherreste die alkalische wässrige Lösung mit HCl angesäuert; die ölige Fällung nahmen wir in Äther auf, extrahierten die Ätherlösung mit 2-n. Sodalösung gründlich und säuerten letztere mit HCl an. Zur weiteren Reinigung wurde nochmals ausgeäthert, in Sodalösung übergeführt, letztere eingengt und das sich ausscheidende Natriumsalz isoliert und mit verdünnter HCl in die freie Säure (XVIIb) übergeführt. Das Rohprodukt saugte man in der Kälte ab, wusch mit Wasser und kristallisierte unter Zusatz von Aktivkohle aus Methanol-Wasser um, Smp. 128—133°, Klärpunkt 139°. Aus Benzol umkristallisiert schmolz die Oxysäure (XVIIb) bei 144—146°.

$C_{17}H_{16}O_3$	Ber. C 76,10	H 6,01%
	Gef. „ 76,03	„ 6,02%

### 4. 4-Oxy- $\beta$ -äthylstilben-4'-carbonsäure (XVIIc).

3-p-Anisyl-4'-cyanphenyl-butan-3-ol (XVe).

11 g 4-Methoxy-4'-cyan-desoxybenzoin (X) in 180 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol wurden in der Eiskälte tropfenweise unter Kühlung mit einer ätherischen Äthylmagnesiumbromidlösung (aus 7,4 g Äthylbromid und 1,7 g Mg in 85 cm<sup>3</sup> absolutem Äther) umgesetzt. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur zersetzte man mit Eis-Ammoniumchlorid, schied die benzolisch-ätherische Schicht ab und entfernte ketonische Verunreinigungen in absoluter alkoholischer Lösung über ihre Girard-P-Verbindung.

<sup>1)</sup> Jaeger und Robinson, loc. cit.

Das Rohcarbinol (XVc) wurde gleich für die nächste Stufe verwendet, da es bei der Aufarbeitung leicht Wasser verlor.

#### 4-Methoxy-4'-cyan- $\beta$ -äthylstilben (XVIc).

Das Carbinol (XVc) spaltete bereits auf dem Wasserbad unter etwa 30 mm leicht Wasser ab. Eine weitere Behandlung in Xylol mit Jod ergab keine sichtbare Wasserabspaltung mehr. Nach üblicher Aufarbeitung destillierte das Stilben (XVIc) unter 0,3 mm bei 185—190° als gelbes Öl über. Dieses enthielt, offenbar infolge unvollkommener Abtrennung über die *Girard*-P-Verbindung, noch etwas 4-Methoxy-4'-cyan-desoxybenzoin, das auskristallisierte und abfiltriert wurde. Eine quantitative Abtrennung war aber nicht erreicht, da der C-Gehalt etwas zu niedrig gefunden wurde:

$C_{15}H_{17}ON$	Ber. C 82,10	H 6,51%
	Gef. „ 80,97	„ 6,49%

#### 4-Oxy- $\beta$ -äthylstilben-4'-carbonsäure (XVIIc).

6,8 g des öligen Methoxy-stilben-nitrils (XVIc) wurden mit 120 cm<sup>3</sup> Methanol und 30 g KOH im V<sub>2</sub>A-Einschlussrohr 10 Stunden bei 190° verseift. Nach Verdünnen mit Wasser verdampfte man das Methanol, ätherte den Rückstand aus und säuerte die wässrig-alkalische Lösung nach Vertreiben der Ätherreste mit HCl an, wobei die Rohsäure (XVIIc) ausfiel; sie wurde in Äther aufgenommen und mit 2-n. Sodalösung ausgeschüttelt. Nach Einengen der letzteren kristallisierte das Natriumsalz aus und liess sich in üblicher Weise in die freie Säure überführen.

Nach dreimaliger Umkrystallisation aus Methanol-Wasser und Trocknen im Hochvakuum schmolz die Oxy-stilben-carbonsäure (XVIIc) bei 144—149° und 191—196° (Dimorphie).

$C_{17}H_{16}O_3$	Ber. C 76,10	H 6,01%
	Gef. „ 76,14	„ 6,21%

### 5. 4-Oxy- $\alpha, \beta$ -dipropylstilben-4'-carbonsäure (XVIIId).

#### 4-Methoxy-4'-cyan- $\alpha$ -propyl-desoxybenzoin (XIVd).

30 g 4-Methoxy-4'-cyan-desoxybenzoin (X) und 2,8 g Na wurden in 60 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol gelöst und in der Siedehitze mit 20,5 g n-Propyljodid unter lebhafter Reaktion versetzt. Nach 45 Minuten gaben wir weitere 1,1 g Na in 20 cm<sup>3</sup> absoluten Alkohol und 8,4 g Propyljodid zu und erhitzen die Lösung noch 7 Stunden am Wasserbad zum Sieden. Es wurde mit Wasser versetzt, der Alkohol im Vakuum abdestilliert, der wässrige Rückstand ausgeäthert, die Ätherlösung gewaschen, getrocknet und nach Verjagen des Äthers der Rückstand destilliert. Unter 0,2 mm ging bei 196° ein hellgelbes Öl über, Ausbeute 32,9 g.

$C_{19}H_{19}O_2N$	Ber. C 77,79	H 6,53%
	Gef. „ 77,85	„ 6,45%

#### 4-p-Anisyl-5-p-cyanphenyl-octan-4-ol (XVd).

32 g des Ketons (XIVd) in 150 cm<sup>3</sup> absolutem Äther liess man in der Eiskälte unter Rühren zu einer ätherischen Propylmagnesium-jodidlösung (aus 20,5 g Propyljodid und 2,9 g Mg in 150 cm<sup>3</sup> absolutem Äther) zutropfen. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur wurde in Eis-Ammoniumchlorid zersetzt, die ätherische Schicht abgetrennt und getrocknet. Nach Verjagen des Äthers ging der ölige Rückstand bei 179° als gelbes, sehr viskoses Öl über, Ausbeute 31,6 g.

$C_{22}H_{27}O_2N$	Ber. C 78,30	H 8,07%
	Gef. „ 77,98	„ 7,30%

Da eine Behandlung mit *Girard*-P-Reagens unterlassen wurde, enthielt das Carbinol, wie die Analysenzahlen zeigen, offenbar noch unverändertes Keton.



4-Methoxy-4'-cyan- $\alpha,\beta$ -dipropylstilben (XVIIId).

30 g Carbinol (XVd) wurden in 100 cm<sup>3</sup> Xylol mit 1 g Jod 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung ging unter 0,2 mm bei 175—180° das Stilben (XVIIId) als gelbes Öl über (26,0 g).

$C_{22}H_{25}ON$	Ber. C 82,72	H 7,89%
	Gef. „ 81,23	„ 7,22%

Die unbefriedigenden Analysenzahlen sind auf Beimischung von Keton oder Carbinol zurückzuführen.

4-Oxy- $\alpha,\beta$ -dipropylstilben-4'-carbonsäure (XVIIId).

25 g Methoxy-stilben-nitril (XVIIId) wurden mit 300 cm<sup>3</sup> Methanol und 90 g KOH im V<sub>2</sub>A-Einschlussrohr 10 Stunden bei 190° verseift. Nach Verdünnen mit Wasser dampften wir das Methanol ab, ätherten den Rückstand aus, befreiten von Ätherresten, säuerten an und ätherten das schmierige Produkt aus. Die Ätherlösung wurde mit 2-n. Sodalösung extrahiert, letztere eingeeengt, woraus sich das Natriumsalz nur ungerne und halb fest abschied; wir trennten es ab und führten es in die freie Säure über. Nach dreimaliger Umkrystallisation aus Methanol-Wasser entfernten wir noch bei 100° unter 0,1 mm sublimierende Bestandteile. Man erhielt so die Oxycarbonsäure (XVIIId) in reiner Form vom Smp. 176—178°.

$C_{21}H_{24}O_3$	Ber. C 77,74	H 7,46%
	Gef. „ 77,97	„ 7,69%

Die bei der Darstellung von (XVIIId) anfallenden Sublimate wurden resublimiert. Man erhielt eine Substanz vom Smp. 101—102°, Klärpunkt 114,5—115,5°, die sich nach der Analyse offenbar als ein Hydrat der Säure (XVIIId) erwies:

$C_{24}H_{32}O_4$	Ber. C 74,96	H 8,39%
	Gef. „ 74,49	„ 7,93%

c) 4-Oxy- $\alpha,\beta$ -diäthylstilben-3'-carbonsäure (XXII).

## m-Cyan-phenylelessigsäure.

55 g Natriumnitrit in 150 cm<sup>3</sup> Wasser wurden zu einer eiskalten Lösung von 117 g m-Amino-phenylelessigsäure und 44 g Soda in 1300 cm<sup>3</sup> Wasser gegeben und dieses Gemisch nach und nach unter Rühren zu 656 cm<sup>3</sup> 1:1 verdünnter Salzsäure zugesetzt, wobei die Temperatur unter 10° gehalten wurde. Die klare, diazotierte, braunrote Lösung liess man hierauf unter Rühren bei Raumtemperatur zu einem Gemisch von 234 g Kaliumcyanid und 187 g Kupfersulfat in 1 Liter Wasser fließen. Es wurde noch 1 Stunde bei Raumtemperatur und 1 Stunde bei 50° gerührt, dann noch warm abgesaugt und das Filtrat mit HCl angesäuert und abgekühlt; die gelbbraunen Krystalle saugten wir ab und krystallisierten sie zweimal aus Wasser mit Aktivkohle um; gelbe Krystallnadeln, Smp. 117,5—118,5°. Ausbeute 70 g.

$C_9H_7O_2N$	Ber. C 67,07	H 4,38%
	Gef. „ 67,25	„ 4,20%

## 4-Methoxy-3'-cyan-desoxybenzoin (XVIII).

70 g m-Cyan-phenylelessigsäure wurden durch Stehenlassen über Nacht und ½-stündiges Erhitzen mit 150 g reinstem Thionylchlorid auf dem Wasserbad in das Chlorid übergeführt. Dieses bildete nach Abdestillieren des Thionylchlorid-Überschusses in der Kälte braune Krystallnadeln, die bei Zimmertemperatur wieder erweichten.

Das Säurechlorid versetzte man mit 130 cm<sup>3</sup> Anisol und 200 cm<sup>3</sup> Schwefelkohlenstoff und trug in die eisgekühlte Lösung portionenweise 90 g Aluminiumchlorid ein. Unter reichlicher HCl-Entwicklung färbte sich der Ansatz rot. Es wurde noch 3 Stunden gerührt, über Nacht stehen gelassen und die hellrote Schwefelkohlenstoff-Schicht abgossen. Den dunkelroten Kolbeninhalt erwärmten wir noch eine halbe Stunde auf dem Wasserbad und zersetzten ihn durch Eintragen in Eis-Salzsäure, wobei sich eine rötliche Masse abschied. Wir nahmen in Chloroform auf, wuschen neutral und trockneten. Nach Abdestillieren des Chloroforms und des überschüssigen Anisols im Vakuum ging der

rötlich-braune Rückstand unter 0,3 mm bei 195—197° als nahezu farbloses Öl über, das bald zu weissen Nadeln erstarrte. Diese schmolzen, aus 90-proz. Alkohol umkrystallisiert, bei 95—96°, Ausbeute 62 g.

$C_{16}H_{13}O_2N$	Ber. C 76,47	H 5,22%
	Gef. ,, 76,47	,, 5,31%

#### 4-Methoxy-3'-cyan-äthyl-desoxybenzoin (XIX).

40 g 4-Methoxy-3'-cyan-desoxybenzoin (XVIII) und 3,7 g Na wurden auf dem Wasserbad in 80 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol gelöst und mit 25 g Äthyljodid versetzt. Nach 10 Minuten Sieden fügten wir weitere 1,5 g Na in 40 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol und 10,2 g Äthyljodid zu und kochten noch 3½ Stunden unter Rückfluss. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde in Benzol aufgenommen, getrocknet und das Benzol entfernt. Unter 0,3 mm ging bei 191—193° das äthylierte Desoxybenzoin (XIX) als ein hellgelbes Öl über. Ausbeute 36,80 g.

$C_{18}H_{17}O_2N$	Ber. C 77,39	H 6,12%
	Gef. ,, 77,23	,, 6,19%

#### 3-p-Anisyl-4-m-cyanphenyl-hexan-3-ol (XX).

35 g des Ketons (XIX) in 200 cm<sup>3</sup> absolutem Äther tropften wir unter Rühren und Eiskühlung zu einer ätherischen Äthylmagnesiumbromidlösung aus 21,6 g Äthylbromid und 5,1 g Mg in 220 cm<sup>3</sup> absolutem Äther. Es wurde noch eine Stunde gerührt und gekühlt und nach Stehenlassen über Nacht in Eis-Ammoniumchlorid zersetzt. Nach Entfernung ketonischer Bestandteile über die Girard-P-Verbindung und üblicher Aufarbeitung ging das Carbinol (XX) unter 0,08 mm bei 177—180° als hellgelbes Öl über. Ausbeute 26,9 g.

$C_{20}H_{23}O_2N$	Ber. C 77,64	H 7,49%
	Gef. ,, 77,45	,, 7,30%

#### 4-Methoxy-3'-cyan- $\alpha,\beta$ -diäthylstilben (XXI).

26 g Carbinol (XX) erhitzen wir in 100 cm<sup>3</sup> Xylol mit 0,5 g Jod unter langsamem Abdestillieren von Xylol und Wasser 3 Stunden zum Sieden. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde fraktioniert destilliert:

I. Fraktion 0,5 mm 163—173° (Bad 190°)	1,80 g
II. Fraktion 0,5 mm 173—180° (Bad 190°)	7,13 g ... (XXI)
III. Fraktion 0,4 mm 180—187° (Bad 190—200°)	12,35 g
IV. Fraktion 0,4 mm 187—195° (Bad 200—260°)	1,73 g

Fraktion II zeigte einen dem theoretischen Wert am nächsten stehenden C-Gehalt und wurde deshalb für die Weiterverarbeitung herangezogen:

$C_{20}H_{21}ON$	Ber. C 82,44	H 7,26%
	Gef. ,, 82,13	,, 7,07%

Die anderen Fraktionen, insbesondere I. und IV., zeigten etwas zu niedrige C-Werte.

#### 4-Oxy- $\alpha,\beta$ -diäthylstilben-3'-carbonsäure (XXII).

7 g des Stilbens (XXI) wurden mit 100 cm<sup>3</sup> Methanol und 30 g KOH im V<sub>2</sub>A-Einchlussrohr 10 Stunden bei 190° verseift. Nach Abdampfen des Methanols ätheren wir aus und säuerten die wässrig-alkalische Lösung nach Vertreiben der Ätherreste mit HCl an. Es fiel ein halbfestes Produkt aus, das über seine Ätherlösung in 2-n. Sodalösung aufgenommen wurde. Letztere engten wir ein und kühlten sie ab. Durch Zusatz von wenig Kochsalz vervollständigte sich die gallertartige Ausscheidung des Natriumsalzes. Wir trennten es ab, lösten in Wasser und fällten in der Kälte mit HCl die freie Säure aus. Sie wurde abgesaugt und aus Methanol-Wasser umkrystallisiert. Da die sich allmählich abscheidenden Krystalle sich schwer absaugen liessen, trennten wir auf dem Tonteller von letzten Resten der Mutterlauge ab. Wir krystallisierten nochmals aus Methanol-Wasser um. Nach Trocknen im Hochvakuum bei 120° schmolz die Säure (XXII) bei 180—183,5°.

$C_{16}H_{20}O_3$	Ber. C 77,00	H 6,80%
	Gef. ,, 77,02	,, 6,91%

## d) 1,1-Di-p-anisyl-2-p-carboxyphenyl-2-bromäthylen (XXVII).

## 1,1-Di-p-anisyl-2-p-cyanphenyl-äthanol (XXIII).

Unter Rühren und Kühlen gaben wir tropfenweise zu einer eiskalten *Grignard*-Lösung von 29 g p-Anisylbromid und 3,6 g Mg in 150 cm<sup>3</sup> absolutem Äther eine Lösung von 33 g 4-Methoxy-4'-cyan-desoxybenzoin (X) in 400 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol, liessen über Nacht stehen und zersetzten in Eis-Ammoniumchlorid. Durch Zusatz von Essigester brachten wir alles in Lösung, trennten die Lösungsmittelschicht ab, trockneten und destillierten die Lösungsmittel ab. Der Rückstand wurde in alkoholischer Lösung von noch reichlich vorhandenen Ketonmengen durch zweimalige Umsetzung mit *Girard*-P-Reagens befreit.

Das so gereinigte Carbinol (XXIII) ging unter 0,4 mm bei 215—220° als teilweise erstarrendes Öl über, wobei sich bereits spontan Wasser abzuspalten schien. Dieses Destillat enthielt daher schon beträchtliche Mengen des Äthylens (XXIV).

## 1,1-Di-p-anisyl-2-p-cyanphenyl-äthylen (XXIV).

Um die Wasserabspaltung aus (XXIII) zu vervollständigen, wurde das Destillat in 55 cm<sup>3</sup> Xylol mit 0,5 g Jod einige Zeit zum Sieden erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung fiel ein krystallisierendes Produkt aus, das wir nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Methanol in gelben Krystallen erhielten. Durch Sublimation unter 0,1 mm bei 100° liessen sich geringe Mengen einer weissen, bei 175° schmelzenden Substanz abtrennen. Das so gereinigte Nitril (XXIV) schmolz bei 113—115°.

$C_{23}H_{19}O_2N$	Ber. C 80,91	H 5,61%
	Gef. „ 80,79	„ 5,42%

## 1,1-Di-p-anisyl-2-p-carboxyphenyl-äthylen (XXV).

3,7 g Nitril (XXIV) wurden innert 25 Minuten mit 37 g KOH und wenig Wasser bei 160—175° unter starker Ammoniak-Entwicklung verseift. Nach Abkühlen schüttelten wir den Kolbeninhalt zur Entfernung von neutralen Produkten mit Äther gut durch und vertrieben aus der wässrigen Suspension den Äther. Das Natriumsalz schied sich in der Kälte in feinen gelben Nadeln aus. Nun säuerten wir mit HCl an und erhielten die freie Säure als festes gelbliches Produkt, das aus Methanol umkrystallisiert aber noch nicht einheitlich war. Erneute Überführung in das Natriumsalz, welches nunmehr in schönen weissen Blättchen krystallisierte, ergab die reine Dimethoxy-carbonsäure (XXV) in gelben Krystallen, die nach dem Trocknen im Hochvakuum bei 204,5—205,5° schmolzen. Ausbeute 3,1 g.

$C_{23}H_{20}O_4$	Ber. C 76,65	H 5,59%
	Gef. „ 76,52	„ 5,85%

Die Säure ist löslich in Methanol, Alkohol, Benzol, Äther, Essigester, fast unlöslich in Wasser.

## 1,1-Di-p-anisyl-2-p-carboxyphenyl-2-bromäthylen (XXVII).

2,38 g der Säure (XXV) wurden in 35 cm<sup>3</sup> Chloroform unter 10° mit der äquimolekularen Menge Brom (1,06 g) in Chloroform tropfenweise versetzt, wobei sofort Addition erfolgte. Nach beendigter Zugabe entwickelte sich alsbald HBr. Den Ansatz liess man einige Zeit stehen. Hierauf entfernten wir Chloroform und HBr durch Absaugen bei Raumtemperatur. Der gelbe krystalline Rückstand wurde aus Methanol oder Benzol umkrystallisiert. Die monobromierte Stilbencarbonsäure (XXVII) schmolz nach Hochvakuumtrocknung bei 197—198°. Ausbeute 1,5 g.

$C_{23}H_{19}O_4Br$	Ber. C 62,88	H 4,36	Br 18,19%
	Gef. „ 62,98	„ 4,53	„ 18,20%

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Hrn. Dr. *Gysel* durchgeführt.

Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel,  
Pharmazeutische Abteilung.



## 66. Über Steroide und Sexualhormone.

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

### Ein Beitrag zur Herstellung $\Delta^{16}$ -ungesättigter Ketol-acetate; $\Delta^{16}$ -21-Acetoxy-allo-pregnenolon-acetat (VII)

von Pl. A. Plattner, H. Heusser und E. Angliker.

(12. II. 46.)

Als Ausgangsprodukt für Synthesen<sup>2)</sup> benötigten wir einige  $\Delta^{16}$ -ungesättigte Ketol-acetate vom Typus der Formel VII. Derartige Verbindungen scheinen bis jetzt nicht hergestellt worden zu sein. Der Gedanke lag nahe, diese Ketol-acetate in bekannter Weise<sup>3)</sup> aus den  $\Delta^{16}$ -Ätio-cholensäuren bzw. deren Chloriden unter Verwendung von Diazomethan aufzubauen. Bei der Durchführung dieser Synthese treten jedoch infolge der grossen Neigung der  $\Delta^{16}$ -Doppelbindung zu mancherlei Additionsreaktionen<sup>4)</sup> Schwierigkeiten auf.

Ein zweiter Weg für die Herstellung der gesuchten  $\Delta^{16}$ -ungesättigten Ketol-acetate (VII) ergibt sich aus den Untersuchungen von R. E. Marker<sup>5)</sup> und Mitarbeitern. Darnach lassen sich die leicht zugänglichen gesättigten Methyl-ketone vom Typus II bzw. IV durch Einwirkung von Brom in die 17-Brom- oder 17,21-Dibrom-Verbindungen überführen, aus denen je nach den verwendeten Reaktionsbedingungen<sup>6)</sup> entweder unter Abspaltung von Bromwasserstoff die  $\Delta^{16}$ -ungesättigten Ketone oder unter *Faworsky*-Umlagerung<sup>7)</sup> gesättigte bzw. ungesättigte Säuren erhalten werden.

Wir haben die Möglichkeiten, die sich auf Grund dieser Erfahrungen für die Herstellung des  $\Delta^{16}$ -3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-20-keto-allo-pregnenons (VII) ergeben, experimentell etwas genauer überprüft. Die verfügbaren Ausgangsmaterialien lassen vor allem zwei Wege offen: 1. Einführung eines Brom-Atoms in Stellung 17 des Ketol-acetates (VIII) und Bromwasserstoffabspaltung zu VII und 2. Überführung des Methyl-ketons (IV) in das 17,21-Dibromid (III), aus dem durch Abspaltung einer Molekel Bromwasserstoff und Austausch des zweiten Brom-Atoms gegen den Acetoxyl-Rest ebenfalls das ungesättigte Ketol-acetat (VII) entstehen kann.

<sup>1)</sup> 124. Mitt. Helv. **29**, 253 (1946).    <sup>2)</sup> Vgl. dazu die folgende Arbeit.

<sup>3)</sup> M. Steiger und T. Reichstein, Helv. **20**, 1164 (1937).

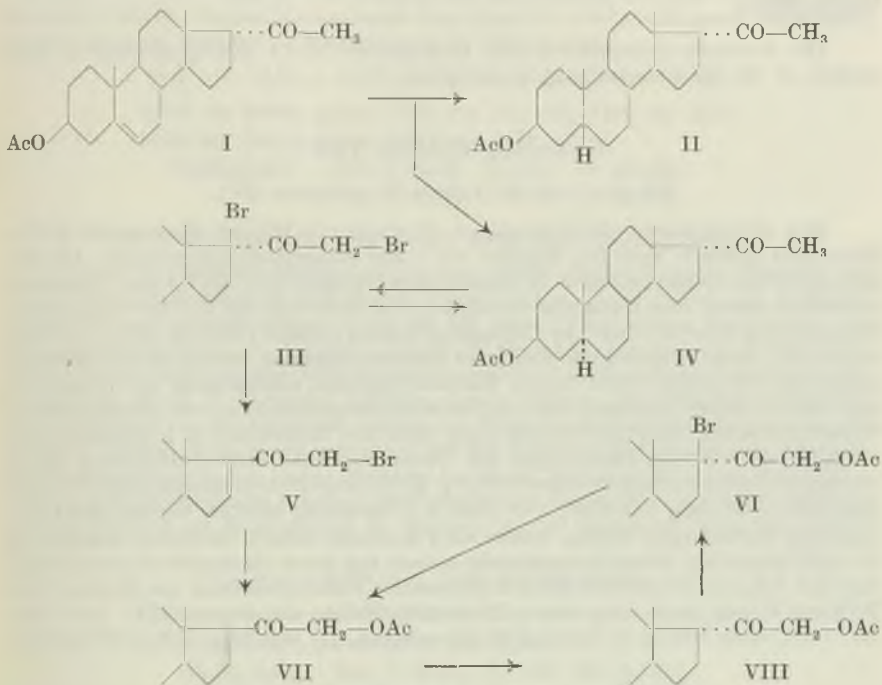
<sup>4)</sup> Vgl. dazu L. Ruzicka, E. Hardegger und C. Kauter, Helv. **27**, 1164 (1944).

<sup>5)</sup> R. E. Marker, H. M. Crooks jr. und R. B. Wagner, Am. Soc. **64**, 210, 213, 216 (1942).

<sup>6)</sup> R. E. Marker und Mitarbeiter, Am. Soc. **64**, 817, 822, 1276, 2089 (1942); vgl. auch B. Koechlin und T. Reichstein, Helv. **27**, 549 (1944).

<sup>7)</sup> Al. Faworsky, J. pr. [2] **88**, 641 (1913).

Die als Ausgangsstoffe zur Verfügung stehenden  $\Delta^5$ -Verbindungen Pregnenolon-acetat (I) bzw. 21-Acetoxy-pregnenolon-acetat liessen sich durch Hydrierung mit Platin in Eisessig und nachfolgende Rückoxydation des auch an der Keto-Gruppe 20 reduzierten Anteils relativ glatt in die entsprechenden Derivate der Allo-pregnan-Reihe überführen. Im Falle des  $\Delta^5$ -Pregnenolon-acetats (I) konnte dabei, den Beobachtungen von *Wenner* und *Reichstein*<sup>1)</sup> am trans-Dehydroandrosteron entsprechend, in geringer Menge auch das Pregnan-Derivat (II) isoliert werden.



Das 17,21-Dibromid (III) ist bereits von *Marker* und Mitarbeitern<sup>2)</sup>, sowie von *Koehlin* und *Reichstein*<sup>3)</sup> erhalten worden.

Wird das Dibromid (III) mit einem Gemisch von Eisessig, Acetanhydrid und Kaliumacetat behandelt, so geht es direkt in  $\Delta^{16}$ -3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-20-keto-allo-pregnen (VII) über. Wird ohne Acetanhydrid gearbeitet, so bildet sich das  $\Delta^{16}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-20-keto-21-brom-allo-pregnen (V)<sup>4)</sup>, welches durch Behandeln mit Eisessig-Acetanhydrid und Kaliumacetat nachträglich ebenfalls in VII

<sup>1)</sup> *V. Wenner* und *T. Reichstein*, *Helv.* **27**, 24 (1944).

<sup>2)</sup> *R. E. Marker*, *H. M. Crooks jr.* und *R. B. Wagner*, *Am. Soc.* **64**, 817 (1942).

<sup>3)</sup> *B. Koehlin* und *T. Reichstein*, *Helv.* **27**, 549 (1944).

<sup>4)</sup> Die entsprechende Verbindung der Pregnan-Reihe wurde von *R. E. Marker* und Mitarbeitern [*Am. Soc.* **64**, 213 (1942)] beschrieben.

übergeführt werden kann. Der letztere Weg scheint präparativ günstiger zu sein. Andererseits lässt sich das 3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-20-keto-allo-pregnan (VIII) relativ glatt in Stellung 17 monobromieren. Dieses Bromid (VI) wird durch Kochen mit Pyridin, allerdings in mässiger Ausbeute, in das 16,17-ungesättigte Ketol-acetat (VII) übergeführt. Die Konstitution dieser Verbindung wurde durch Hydrierung zum 3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-20-keto-allo-pregnan (VIII) sichergestellt. Ihr U.V.-Absorptionsspektrum und ihre Umsetzung mit Brom-essigester zu einem Lacton von digitaloidem Typus ist in der folgenden Mitteilung beschrieben.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

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

#### 3 $\beta$ -Acetoxy-20-keto-allo-pregnan (IV).

63 g  $\Delta^{5,6}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-20-keto-pregnen (I) wurden in 350 cm<sup>3</sup> Eisessig mit 910 mg Platinoxyd hydriert. Nach 3½ Stunden war 1 Mol Wasserstoff aufgenommen. Die Hydrierung wurde jedoch erst nach 22 Stunden unterbrochen, d. h. als 1,4 Mol Wasserstoff verbraucht waren. Nun wurde vom Katalysator abfiltriert und mit 71,3 cm<sup>3</sup> Chromsäure-Eisessiglösung versetzt (1 cm<sup>3</sup> der Chromsäure-Lösung enthielt 164,5 mg CrO<sub>3</sub>; = 2 Äquivalente O). Nach 24-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurden 20 cm<sup>3</sup> Methanol zugegeben. Der Ansatz wurde nun im Vakuum eingengt, anschliessend mit Wasser versetzt und mit Äther extrahiert. Die mit Natriumhydrogencarbonat neutralisierte und mit Wasser gewaschene ätherische Lösung ergab nach dem Eindampfen 62 g Rückstand, der bei 128—140° schmolz. Dieser zeigte mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung. Durch einmaliges Umkrystallisieren konnten 52,6 g 3 $\beta$ -Acetoxy-20-keto-allo-pregnan (IV) vom Smp. 140—143° ( $[\alpha]_D^{25} = +92,8^\circ$ ,  $c = 1,046$  in Chloroform) erhalten werden. Beim Einengen der Mutterlaugen wurden weitere 4,6 g Kristalle isoliert, die jedoch unscharf bei 85—100° schmolzen. Dieser Schmelzpunkt änderte sich durch Nachoxydation nicht mehr. Aus dem Präparat liessen sich durch fraktioniertes Umkrystallisieren aus Methanol und Methanol-Wasser noch 1,0 g reines 3 $\beta$ -Acetoxy-20-keto-allo-pregnan (IV) vom Smp. 141—144°, sowie 800 mg 3 $\beta$ -Acetoxy-20-keto-pregnan (II) vom Smp. 117—118° isolieren.

#### 3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-20-keto-allo-pregnan (VIII).

10,2 g  $\Delta^5$ -3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-20-keto-pregnen, gelöst in 510 cm<sup>3</sup> Eisessig, wurden bei 70° mit 340 mg Platinoxyd unter Wasserstoff geschüttelt. Die Hydrierung kam zum Stillstand, nachdem 170% Wasserstoff (berechnet für eine Doppelbindung) verbraucht waren. Nun wurde vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat in der Kälte tropfenweise mit einer Lösung von 1,620 g Chromtrioxyd (= 2 Äquiv.) in 32,7 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt. Nach Stehen bei Zimmertemperatur über Nacht und anschliessender Behandlung mit Methanol wurde im Vakuum auf  $\frac{1}{10}$  des Volumens eingengt. Dann wurde in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Wasser, 0,25-n. Schwefelsäure und nochmals mit viel Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand (10,0 g) krystallisierte aus Aceton-Methanol und lieferte 7,6 g gut ausgebildete Nadeln vom Smp. 152—153°. Ausbeute 75%.

$$[\alpha]_D^{25} = +82,6^\circ; +82,2^\circ (c = 1,188; 0,982 \text{ in Chloroform})$$

<sup>1)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.



Ein aus 3 $\beta$ -Acetoxy-ätio-allo-cholansäure über deren Säurechlorid und Diazoketon hergestelltes Präparat<sup>1)</sup> schmolz bei 150,5—152°;  $[\alpha]_D^{22} = +80,4^\circ$  ( $c = 1,039$  in Chloroform).

3 $\beta$ -Acetoxy-17,21-dibrom-20-keto-allo-pregnan (III)<sup>2)</sup>.

Zu 75 g 3 $\beta$ -Acetoxy-20-keto-allo-pregnan (IV), gelöst in 500 cm<sup>3</sup> Eisessig, wurden 1 cm<sup>3</sup> 48-proz. HBr-Lösung und 440 cm<sup>3</sup> Brom-Eisessig-Lösung (2,2 Mol Br<sub>2</sub>; 1 cm<sup>3</sup> Brom-Eisessig-Lösung enthielt 167 mg Brom) innerhalb von 20 Minuten zugetropft. Es wurde in bekannter Weise<sup>2)</sup> aufgearbeitet. Beim einmaligen Umkrystallisieren des Rohproduktes aus Aceton-Methanol wurden 67 g Krystalle vom Smp. 160—167° und 12 g vom Smp. 145—160° erhalten. Zur Analyse und Bestimmung der spez. Drehung wurde das reinere Präparat dreimal bis zum konst. Smp. von 174—175° aus Methanol umkrystallisiert und dann 48 Stunden im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

$$[\alpha]_D^{21} = -13,8^\circ; -14,9^\circ (c = 0,880; 0,840 \text{ in Chloroform})$$

3,818 mg Subst. gaben 7,451 mg CO<sub>2</sub> und 2,296 mg H<sub>2</sub>O

4,860 mg Subst. gaben 3,512 mg AgBr

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>Br<sub>2</sub> Ber. C 53,29 H 6,61 Br 30,84%

Gef. ,, 53,26 ,, 6,72 ,, 30,75%

3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-17-brom-20-keto-allo-pregnan (VI)<sup>3)</sup>.

2,4 g 3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-20-keto-allo-pregnan (VIII) wurden in einem Gemisch von 45 cm<sup>3</sup> Tetrachlorkohlenstoff und 20 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst. Nach Zusatz von 5 Tropfen 48-proz. Bromwasserstoff-Lösung wurde bei 30° unter Umschwenken tropfenweise mit einer Lösung von 0,917 g (= 2 Äquiv.) Brom in 12,25 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt, anschliessend kurz auf 60° erwärmt und der Tetrachlorkohlenstoff im Vakuum abgedampft. Das Reaktionsprodukt wurde in Eiswasser gegossen, das in Flocken ausgeschiedene Bromid in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Dann wurde getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Das Rohprodukt krystallisierte aus Aceton-Methanol in feinen Nadeln (1,71 g) vom Smp. 136—138°. Zur Analyse wurde das Präparat noch zweimal aus Aceton-Methanol umkrystallisiert und anschliessend im Hochvakuum 24 Stunden bei 40° getrocknet. Smp. 144—144,5° (Zers.)

$$[\alpha]_D^{17} = -28,5^\circ (c = 1,530 \text{ in Chloroform})$$

3,758 mg Subst. gaben 8,293 mg CO<sub>2</sub> und 2,488 mg H<sub>2</sub>O

5,911 mg Subst. gaben 2,260 mg AgBr

C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>O<sub>5</sub>Br Ber. C 60,36 H 7,50 Br 16,06%

Gef. ,, 60,22 ,, 7,40 ,, 16,26%

Entbromung von 3 $\beta$ -Acetoxy-17,21-dibrom-20-keto-allo-pregnan (III).

200 mg 3 $\beta$ -Acetoxy-17,21-dibrom-20-keto-allo-pregnan (III) wurden mit 1 g Zinkstaub und 10 cm<sup>3</sup> Eisessig 15 Minuten auf dem Wasserbade erwärmt. Nach dem Eindampfen der Lösung im Vakuum wurde der Rückstand in Äther aufgenommen und mit Natriumhydrogencarbonat und Wasser neutral gewaschen. Aus der getrockneten ätherischen Lösung wurden 140 mg eines zähen Öls erhalten, das nach Umkrystallisieren aus

<sup>1)</sup> T. Reichstein und J. v. Euw, *Helv.* **22**, 1209 (1939); *Pl. A. Plattner, L. Ruzicka und A. Fürst*, *Helv.* **26**, 2274 (1943).

<sup>2)</sup> Die Herstellung dieser Verbindung wurde bereits von R. E. Marker, H. M. Crooks jr. und R. B. Wagner, *Am. Soc.* **64**, 817 (1942), sowie von B. Koehlin und T. Reichstein, *Helv.* **27**, 549 (1944) beschrieben. Wir geben hier die von uns in einem grösseren Ansatz erzielten Ausbeuten, sowie das noch nicht beschriebene spez. Drehungsvermögen des Dibromids bekannt.

<sup>3)</sup> Bearbeitet von Hrn. K. Meier, Diplomarbeit E.T.H. 1945.

Methanol-Wasser Krystalle vom Smp. 142—144° lieferte. Diese gaben bei der Mischprobe mit 3 $\beta$ -Acetoxy-20-keto-allo-pregnan (IV) keine Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse wurde das Präparat 10 Stunden am Hochvakuum bei 70° getrocknet.

3,602 mg Subst. gaben 10,058 mg CO<sub>2</sub> und 3,200 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>23</sub> H <sub>36</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C	76,62	H	10,07%
	Gef. „	76,20	„	9,94%

$\Delta^{16,17}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-20-keto-21-brom-allo-pregnen (V).

1 g 3 $\beta$ -Acetoxy-20-keto-17,21-dibrom-allo-pregnan (III), 130 cm<sup>3</sup> Eisessig und 1 g frisch geschmolzenes Kaliumacetat wurden 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Dann wurde auf dem Wasserbad im Vakuum eingengt. Die mit Wasser verdünnte Lösung wurde mit Äther ausgezogen, die Ätherlösung mit Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen und getrocknet. Das nach dem Eindampfen der Lösung verbleibende zähe Öl krystallisierte beim Bespritzen mit Methanol. Nach einmaligem Umkrystallisieren wurden 290 mg Krystalle erhalten, die bei 130—150° schmolzen. Zur Analyse wurde das Präparat aus Methanol und Methanol-Wasser bis zum konstanten Smp. von 146—148° (Zers.) umkrystallisiert und 48 Stunden bei Zimmertemperatur im Dunkeln getrocknet. Die Mischprobe mit dem Monobromid VI schmilzt bei 115°.

$[\alpha]_D^{18} = +21,3^0$  (c = 0,860 in Chloroform)

3,830 mg Subst. gaben 8,915 mg CO<sub>2</sub> und 2,673 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>23</sub> H <sub>33</sub> O <sub>3</sub> Br	Ber. C	63,15	H	7,61%
	Gef. „	63,52	„	7,81%

Bei 12-stündigem Trocknen im Hochvakuum bei 90° wurde das Präparat braun und sublimierte zum Teil.

$\Delta^{16,17}$ -3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-20-keto-allo-pregnen (VII).

a) Aus  $\Delta^{16,17}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-20-keto-21-brom-allo-pregnen (V). 500 mg Monobromid (V) vom Smp. 125—140° wurden mit 1,5 g frisch geschmolzenem Kaliumacetat, 20 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid und 25 cm<sup>3</sup> Eisessig 1 Stunde am Rückfluss gekocht und dann langsam eingengt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 480 mg hellbraunes Öl erhalten, das aus wenig Methanol nach längerem Stehen 240 mg  $\Delta^{16,17}$ -3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-20-keto-allo-pregnen (VII) vom Smp. 123—126° lieferte.

b) Aus 3 $\beta$ -Acetoxy-17,21-dibrom-20-keto-allo-pregnan (III). 1 g 17,21-Dibromid (III) vom Smp. 172—174°, gelöst in 20 cm<sup>3</sup> Eisessig, wurde zu einer Lösung von 1,5 g frisch geschmolzenem Kaliumacetat in 70 cm<sup>3</sup> Eisessig und 15 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid gegeben, 2 Stunden gekocht und dann langsam eingengt. Die Lösung wurde mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt, der Ätherauszug mit Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, gleichzeitig mit Tierkohle behandelt und nachher eingedampft. Der Rückstand, 800 mg gelbbraunes Öl, lieferte aus wenig Methanol in 20-proz. Ausbeute  $\Delta^{16,17}$ -3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-20-keto-allo-pregnen in grossen Platten vom Smp. 122—125°.

c) Aus 3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-17-brom-20-keto-allo-pregnan (VI). Eine Lösung von 300 mg 3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-17-brom-20-keto-allo-pregnan (VI) in 8 cm<sup>3</sup> Pyridin wurde 8 Stunden am Rückfluss gekocht und anschliessend im Vakuum zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit 2-n. Salzsäure, Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet, mit wenig Tierkohle versetzt, nach kurzem Stehen durch Aluminiumoxyd filtriert und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand (240 mg) krystallisierte aus Methanol, wurde jedoch zur Reinigung an 8 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die mittleren Petroläther-Benzol-Eluate (45 mg) wurden dreimal aus Methanol-Wasser umkrystallisiert und lieferten

feine Nadeln vom Smp. 126—127°, die zur Analyse 12 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet und vor dem Verbrennen im Vakuum geschmolzen wurden.

$$[\alpha]_D^{20} = +36,0^{\circ} \quad (c = 1,146 \text{ in Chloroform})$$

3,766; 3,755 mg Subst. gaben 9,945; 9,897 mg CO<sub>2</sub> und 2,938; 2,935 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>25</sub> H <sub>36</sub> O <sub>5</sub>	Ber. C 72,08	H 8,71%
Gef. „	72,07; 71,93	„ 8,73; 8,74%

Das U.V.-Absorptionsspektrum weist ein Maximum bei 243 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 4,05) und die Keton-Bande bei 310 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 1,8) auf. Vgl. Fig. A., Kurve 3, Helv. **29**, 475 (1946).

Hydrierung von  $\Delta^{16}$ -3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-20-keto-allo-pregnen (VII).

100 mg  $\Delta^{16}$ -3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-20-keto-allo-pregnen (VII) wurden mit 150 mg 2-proz. Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator in 15 cm<sup>3</sup> Feinsprit hydriert. Schon nach 3 Minuten war die für eine Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff verbraucht. Der nach dem Verdampfen des Feinsprits verbleibende Rückstand lieferte, aus Methanol umkrystallisiert, 90 mg feine Nadeln vom Smp. 147,5—150°. Zur Analyse wurde das Präparat noch zweimal aus Methanol umkrystallisiert und anschliessend 24 Stunden im Hochvakuum bei 105° getrocknet. Smp. 151—153°. Die Substanz erwies sich in allen ihren Eigenschaften mit 3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-20-keto-allo-pregnan (VIII)<sup>1</sup>) als identisch.

$$[\alpha]_D^{17} = +88,3^{\circ} \quad (c = 1,081 \text{ in Chloroform})$$

3,646 mg Subst. gaben 9,555 mg CO<sub>2</sub> und 2,969 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> O <sub>5</sub>	Ber. C 71,73	H 9,15%
Gef. „	71,51	„ 9,11%

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

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

## 67. Über Steroide und Sexualhormone.

(126. Mitteilung<sup>2</sup>)

### Die Einwirkung von N-Brom-succinimid auf digitaloide Aglykone

von L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und H. Heusser.

(12. II. 46.)

Bei der energischen Hydrolyse von Gitoxin<sup>3</sup>) oder Oleandrin<sup>4</sup>) mit Mineralsäuren wird unter Spaltung der Glykosid-Bindung und gleichzeitiger zweimaliger Wasserabspaltung als hauptsächlichstes Reaktionsprodukt ein dreifach ungesättigtes Lacton, das Dianhydrogitoxigenin (IV) gebildet. Das U.V.-Absorptionsspektrum dieser Verbindung weist ein Maximum bei 340 m $\mu$ <sup>5</sup>) auf. Wir haben nun vor

<sup>1</sup>) T. Reichstein und J. v. Euw, Helv. **22**, 1209 (1939); Pl. A. Plattner, L. Ruzicka und A. Fürst, Helv. **26**, 2274 (1943).

<sup>2</sup>) 125. Mitt. Helv. **29**, 468 (1946).

<sup>3</sup>) M. Cloetta, Arch. exp. Pathol. Pharmak. **112**, 261 (1926); C. **1926**, II, 771.

<sup>4</sup>) A. Windaus und U. Westphal, Nachr. Ges. Wiss. Gött. **1925**, 78; W. Neumann, B. **70**, 1547 (1937). <sup>5</sup>) R. Tschesche, B. **70**, 1554 (1937).



kurzem ein bei der Einwirkung von Brom-succinimid auf  $\Delta^{20,22}$ - $3\beta$ -Acetoxy-nor-allo-cholensäure-methylester (V) in geringer Ausbeute erhaltenes Lacton beschrieben<sup>1)</sup>, das mit seinem U.V.-Absorptionsmaximum bei  $273\text{ m}\mu$ , zwischen Dianhydro-gitoxigenin und den einfach ungesättigten digitaloiden Lactonen (I;  $\lambda_{\text{max}} = 220\text{ m}\mu$ )<sup>2)</sup> steht. Diesem Lacton wurde die Formel III zugewiesen.

Um einerseits einen Beweis für die angenommene Konstitutionsformel (III) zu erhalten und anderseits zu einem Ausgangsmaterial für Synthesen von dem Dianhydro-gitoxigenin entsprechenden dreifach ungesättigten Lactonen (vgl. Formel IV) zu gelangen, haben wir die Einwirkung von Brom-succinimid auf ungesättigte Lactone vom Typus I untersucht. Obwohl ein tertiär gebundenes Wasserstoffatom nach den Angaben der Literatur nur schwer mit Brom-succinimid reagieren soll<sup>3)</sup>, verlief in diesem Falle die Reaktion ohne Schwierigkeiten, besonders wenn sie entsprechend den Angaben von K. Miescher und Mitarbeitern unter Belichtung durchgeführt wurde.

Nach Bromierung mit Brom-succinimid in Tetrachlorkohlenstoff und nachfolgender Bromwasserstoffabspaltung durch Kochen mit Pyridin wurde aus dem einfach ungesättigten Lacton (I) das doppelt ungesättigte Lacton (III) in einer Ausbeute von 63% erhalten. Im U.V.-Absorptionsspektrum wies aber das Präparat neben der erwarteten Bande bei  $273\text{ m}\mu$  noch ein zweites Maximum mit geringerer Intensität bei  $338\text{ m}\mu$  auf (Fig. A, Kurve 1). Dieses zweite Maximum wird, wie wir nachweisen konnten, durch die Anwesenheit kleiner Mengen (ca. 2%) des dreifach ungesättigten Lactons (IV) hervorgerufen, welches sich durch Umkrystallisieren, Chromatographieren und Sublimieren nicht vollständig entfernen liess. Über die Synthese dieses Lactons werden wir in einer späteren Mitteilung berichten.

Da das durch Einwirkung von Brom-succinimid hergestellte Präparat von III sich, wie erwähnt, im U.V.-Spektrum etwas vom früher erhaltenen doppelt ungesättigten Lacton unterschied, so haben wir noch eine zweite Synthese des letzteren durchgeführt. Diese ging von  $\Delta^{16,3\beta,21}$ -Diacetoxy-20-keto-allo-pregnen (II)<sup>4)</sup> aus, das in bekannter Weise<sup>5)</sup> mit Bromessigester und Zink nach *Reformatsky* umgesetzt wurde. Die Ausbeute an III betrug auf diesem Wege 26%. Das Präparat weist, wie erwartet, im U.V.-Absorptionsspektrum nur ein Maximum bei  $273\text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 4,4$ ) auf (Fig. A, Kurve 2) und ist im übrigen mit den beiden auf anderem Wege

<sup>1)</sup> L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und J. Pataki, Helv. 28, 1360 (1945).

<sup>2)</sup> Vgl. L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und A. Fürst, Helv. 25, 79 (1942).

<sup>3)</sup> Vgl. K. Ziegler, A. Späth, E. Schaaf, W. Schumann und E. Winkelmann, A. 551, 80 (1942); Ch. Meystre, L. Ehmann, R. Neher und K. Miescher, Helv. 28, 1252 (1945).

<sup>4)</sup> Pl. A. Plattner, H. Heusser und E. Angliker, Helv. 29, 468 (1946).

<sup>5)</sup> L. Ruzicka und Mitarbeiter, Helv. 25, 79, 435 (1942); 27, 186, 988 (1944).

erhaltenen Verbindungen identisch. Die saure Verseifung des acetylierten Aglykons (III) in Dioxan-Salzsäure führte zum  $\beta'$ -[ $\Delta^{16}$ -3 $\beta$ -Oxy-ätio-allo-cholenyl-(17)]- $\Delta^{\alpha',\beta'}$ -butenolid (IIIa).

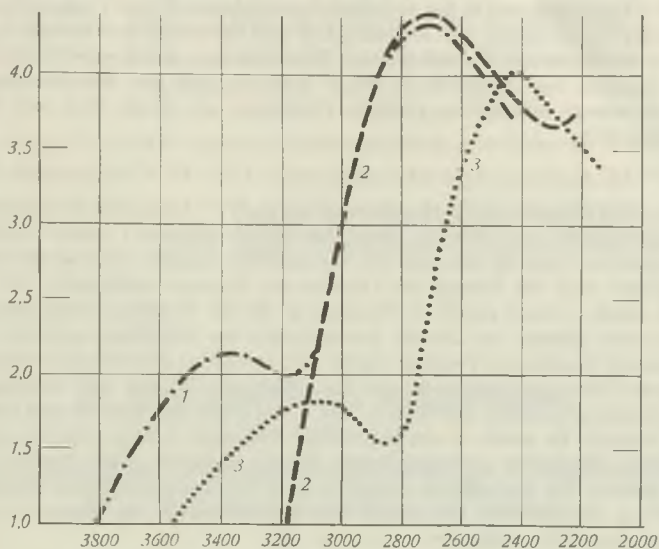
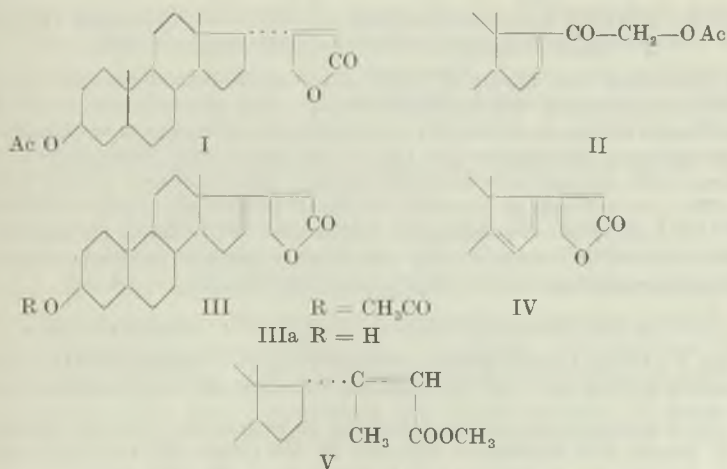


Fig. A.

Kurve 1:  $\beta'$ -[ $\Delta^{16}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-ätio-allo-cholenyl-(17)]- $\Delta^{\alpha',\beta'}$ -butenolid (III); aus der Bromierung des Lactons (I) mit Bromsuccinimid.

Kurve 2: Gleiches Lacton (III) durch Einwirkung von Bromessigester auf das Ketolacetat (II) erhalten.

Kurve 3:  $\Delta^{16}$ -3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-20-keto-allo-pregnen (II).



Der Rockefeller Foundation in New York und der CIBA Aktiengesellschaft in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

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

$\beta'$ -[3 $\beta$ -Acetoxy-ätio-allo-cholanyl-(17)]- $\Delta^{\alpha',\beta'}$ -butenolid<sup>2)</sup> (I).

4,9 g 3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-20-keto-allo-pregnen<sup>3)</sup> wurden mit 3,84 g Zink und 5,89 g (= 3 Äquiv.) Bromessigester in der mehrfach beschriebenen Weise<sup>2)</sup> umgesetzt. Nach dem Behandeln der Rohprodukte mit Acetanhydrid und nachträglicher Reinigung durch Adsorption an Aluminiumoxyd wurden nach Krystallisation aus Aceton-Benzin 1,29 g des gesuchten Lactons vom Smp. 191,5—192,5° erhalten. Aus den Mutterlaugen krystallisierten noch weitere 500 mg des gleichen Produktes mit einem Smp. von 189—190,5° aus. Ausbeute 38%.

$\beta'$ -[ $\Delta^{16}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-ätio-allo-cholenyl-(17)]- $\Delta^{\alpha',\beta'}$ -butenolid (III)<sup>3)</sup>.

1,32 g  $\beta'$ -[3 $\beta$ -Acetoxy-ätio-allo-cholanyl-(17)]- $\Delta^{\alpha',\beta'}$ -butenolid (I) wurden in 15 cm<sup>3</sup> Tetrachlorkohlenstoff mit 600 mg Brom-succinimid (98-proz.) unter Belichtung am Rückfluss gekocht. Nach 20 Minuten war die Reaktion beendet. Nun wurde vom Succinimid abfiltriert und die Lösung im Vakuum zur Trockne verdampft. Der krystalline Rückstand wurde darauf zuerst 2 Stunden in 30 cm<sup>3</sup> Pyridin, anschliessend weitere 10 Minuten nach Zusatz von 20 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid am Rückfluss gekocht. Nach dem Verdampfen zur Trockne im Vakuum wurde der krystalline Rückstand in einem Gemisch von Essigester-Äther aufgenommen, mit 2-n. Salzsäure, Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet, mit wenig Tierkohle versetzt und durch Aluminiumoxyd filtriert. Es wurde so ein krystallines Präparat (1,19 g) erhalten, das zweimal aus Chloroform-Essigester umkrystallisiert 560 mg schwach gelbe Nadeln vom Smp. 235—238° lieferte. Die Mutterlaugen ergaben nach chromatographischer Reinigung noch weitere 270 mg des gleichen Produktes. Zur Analyse wurde das Präparat zweimal im Hochvakuum bei 210° sublimiert.

$[\alpha]_D^{20};^{24} = +37,2^{\circ}; +36,6^{\circ}$  ( $c = 0,918; 0,440$  in Chloroform)

3,710 mg Subst. gaben 10,225 mg CO<sub>2</sub> und 2,889 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 75,34 H 8,60%

Gef. „ 75,21 „ 8,71%

Das U.V.-Absorptionsspektrum weist zwei Maxima bei 273 m $\mu$  und 338 m $\mu$  auf; log  $\epsilon = 4,20$  bzw. 2,42 (Kurve 1).

$\beta'$ -[ $\Delta^{16}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-ätio-allo-cholenyl-(17)]- $\Delta^{\alpha',\beta'}$ -butenolid (III) aus  $\Delta^{16}$ -3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-20-keto-allo-pregnen (II)<sup>4)</sup>.

Die Umsetzung von 460 mg  $\Delta^{16}$ -3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-20-keto-allo-pregnen (II)<sup>4)</sup> mit 750 mg Bromessigester und 650 mg Zinkflocken in einem Gemisch von 10 cm<sup>3</sup> Benzol und 5 cm<sup>3</sup> Dioxan lieferte, nach üblicher Aufarbeitung<sup>2)</sup> und Reinigung des Rohproduktes durch Adsorption an Aluminiumoxyd, 120 mg des weiter oben beschriebenen Lactons (III). Dieses wurde zweimal aus Chloroform-Alkohol umkrystallisiert und schmolz dann bei 236—238°. Die Substanz ist identisch mit den Verbindungen, die durch Bromierung von  $\Delta^{20,22}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-nor-allo-cholensäure-methylester (V)<sup>3)</sup> oder  $\beta'$ -[3 $\beta$ -Acetoxy-ätio-allo-cholanyl-(17)]- $\Delta^{\alpha',\beta'}$ -butenolid (I)<sup>5)</sup> mit Brom-succinimid erhalten wurden. Das U.V.-Absorptionsspektrum weist ein Maximum bei 273 m $\mu$ , log  $\epsilon = 4,4$ , auf.

$\beta'$ -[ $\Delta^{16}$ -3 $\beta$ -Oxy-ätio-allo-cholenyl-(17)]- $\Delta^{\alpha',\beta'}$ -butenolid (IIIa).

80 mg  $\beta'$ -[ $\Delta^{16}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-ätio-allo-cholenyl-(17)]- $\Delta^{\alpha',\beta'}$ -butenolid (III), gelöst in 20 cm<sup>3</sup> Dioxan, wurden mit 7 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt.

<sup>1)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

<sup>2)</sup> L. Ruzicka und Mitarbeiter, Helv. 25, 79, 435 (1942); 27, 186, 988 (1944).

<sup>3)</sup> L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und J. Pataki, Helv. 28, 1360 (1945).

<sup>4)</sup> Pl. A. Plattner, H. Heusser und E. Angliker, Helv. 29, 468 (1946).

<sup>5)</sup> Beschrieben in dieser Arbeit.



Anschliessend wurde die Lösung im Vakuum auf das halbe Volumen eingengt und bei Siedehitze bis zur beginnenden Trübung mit Wasser versetzt. Die nach dem Erkalten der Lösung ausgeschiedenen Nadeln (70 mg) wurden dreimal aus Aceton-Benzin umkristallisiert und zur Analyse 16 Stunden bei 85° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 235–237°.

$$[\alpha]_D^{24};^{23} = +30,5^{\circ}; +32,1^{\circ} \quad (c = 0,604; 0,876 \text{ in Chloroform})$$

3,742 mg Subst. gaben 10,609 mg CO<sub>2</sub> und 3,058 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 77,48	H 9,05%
	Gef. „ 77,37	„ 9,14%

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

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

## 68. Über Steroide und Sexualhormone.

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

### Herstellung des $\beta$ -(cis-p-Oxy-cyclohexyl)- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolids

von E. Hardegger, H. Heusser und F. Blank.

(12. II. 46.)

Die in der Überschrift genannte Verbindung (V) ist ein Stereoisomeres des vor kurzem beschriebenen<sup>2)</sup>  $\beta$ -(trans-p-Oxy-cyclohexyl)- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolids (II). Beide Verbindungen (II und V) wurden als Modelle für vergleichende Untersuchungen mit den Herzgiften der Digitalis-Strophanthus-Gruppe synthetisiert. Wie die letzteren, besitzen die Präparate (II und V) einen für die Wirksamkeit der natürlichen Herzgifte als notwendig erachteten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten, 5-gliedrigen Lacton-Ring, dessen  $\beta$ -C-Atom mit einem alicyclischen Ring verbunden ist. Das die freie Hydroxyl-Gruppe tragende C-Atom des alicyclischen Ringes ist in (II) und (V), wie das für die Herzgifte charakteristische *hydroxylierte* C-Atom 14, durch eine Kette von drei C-Atomen vom Lacton-Ring getrennt.

Von den Modellverbindungen (II und V) besitzt (V) mit cis-Stellung von Lacton-Ring und freier Oxy-Gruppe erhöhtes Interesse, da auch in den natürlichen Herzgiften die cis-Anordnung dieser beiden Substituenten als gesichert angesehen werden kann<sup>3)</sup>.

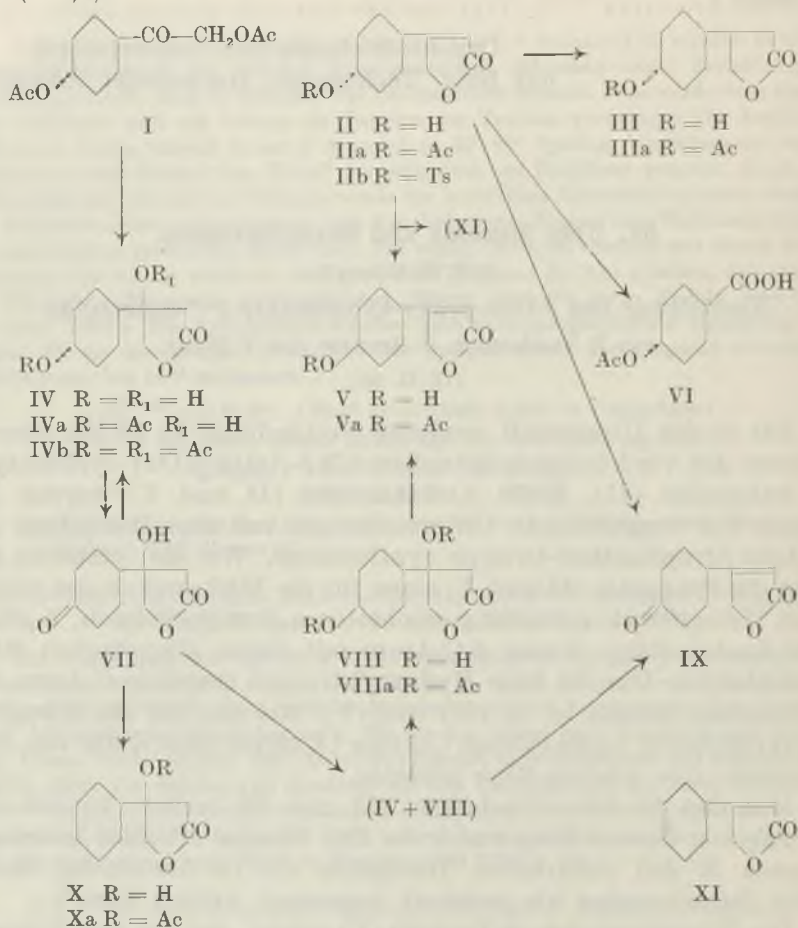
Die Herstellung des cis-Lactons (V) gelang, wie aus dem Formelschema ersichtlich ist, auf zwei voneinander unabhängigen Wegen aus (IV) bzw. (II). Die Umsetzung des Ketol-acetats (I) nach *Reformatski* führte zum  $\beta$ -substituierten  $\beta$ -Oxy-butylolacton (IVa). Für

<sup>1)</sup> 126. Mitt. Helv. 29, 473 (1946).

<sup>2)</sup> E. Hardegger, Pl. A. Plattner und F. Blank, Helv. 27, 793 (1944).

<sup>3)</sup> Vgl. z. B. W. A. Jacobs und E. L. Gustus, J. Biol. Chem. 74, 811 (1927).

die katalytische Hydrierung des Keto-oxy-lactons (VII) zum cis-Dioxy-lacton (VIII) konnten keine befriedigenden Reaktionsbedingungen gefunden werden. Die cis-Verbindung (VIII) wurde neben trans-Dioxy-lacton (IV) stets in geringer Ausbeute erhalten. In den Hydrierungsprodukten war in grösseren Mengen Ausgangsmaterial (VII) und Cyclohexyl-oxy-butyrolacton (X) enthalten. Die Konstitution der Verbindung (X) ergab sich u. a. durch ihre Verschiedenheit von (III) sowie durch den positiven Ausfall des *Legal*-Tests mit (Xa)<sup>1</sup>.



Die Umsetzung des Tosylesters (IIb) mit Natriumacetat in Eisessig wurde in Anlehnung an eine frühere Vorschrift<sup>2)</sup> vorgenommen. Die dort<sup>2)</sup> beschriebenen Beobachtungen bezüglich Ausbeute an

<sup>1)</sup> Ausser den Butenoliden vom Typus (II), (V), (IX), (XI) zeigen (I)!, (IVa), (IVb), (VIIIa), (Xa) einen positiven *Legal*-Test. In (III), (IV)!, (VII)!, (VIII)!, (X)!, ist der *Legal*-Test negativ. <sup>2)</sup> *Pl. A. Plattner und A. Fürst, Helv. 26, 2266 (1943).*

Haupt-(Va) und Nebenprodukt (XI) und über die Reaktionsdauer treffen auch für den Tosylester (IIb) zu. Das cis-Acetoxy-butenolid (Va) ist in kaltem Wasser fast unlöslich, im Gegensatz zum leicht-löslichen cis-Oxy-butenolid (V).

Die folgende Tabelle gibt eine Zusammenstellung der Schmelzpunkte verschiedener cis- und trans-Derivate.

	cis	trans
Diacetoxy-butyrolactone . . . . .	(VIIIa) 143—145°	(IVb) 142—143°
Oxy-butenolide . . . . .	(V) 65—67°	(II) 95—95,5°
Phenylcarbaminsäure-ester von .	(V) 171—172°	(II) 180—181°
Acetoxy-butenolide . . . . .	(Va) 66—67°	(IIa) 88—89°

Die Verbindungen (III), (IIIa) und (XI) wurden bisher nicht in kristallisierter Form erhalten. (XI) und (Va) besitzen ein fast identisches U.V.-Absorptionsspektrum ( $\log \varepsilon = 4,6$  bei  $217 \text{ m}\mu$ ). Für die Doppelbindung in (XI) kommt daher nur die angegebene oder die dazu benachbarte Lage in Betracht.

Für die weiteren Umsetzungen sei auf den experimentellen Teil dieser Arbeit verwiesen. Die Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung von (V) werden später bekanntgegeben.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

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

$\beta$ -(trans-p-Acetoxy-cyclohexyl)- $\beta$ -oxy-butyrolacton (IVa aus I).

5 g trans-p-Acetoxy-cyclohexyl-(acetoxy-methyl)-keton (I)<sup>2)</sup> wurden, wie früher<sup>2)</sup> beschrieben, mit 2,7 g Zinkflittern und 3,5 cm<sup>3</sup> Bromessigester umgesetzt. Das mit 2-n. Salzsäure versetzte Reaktionsprodukt wurde in Essigester aufgenommen und mit Wasser und NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Nach dem Eindampfen der getrockneten Lösung kristallisierte der Rückstand teilweise auf Zusatz von Methanol. Das Krystallisat bestand aus derben Nadeln, die zwischen 135—138° schmolzen. Zur Analyse wurde das Präparat aus Essigester-Benzin umkristallisiert und bei 60° 24 Stunden im Hochvakuum getrocknet. Smp. 143—143,5°. Der *Legal*-Test war positiv.

3,764 mg Subst. gaben 8,181 mg CO<sub>2</sub> und 2,452 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub> Ber. C 59,49 H 7,49%  
Gef. „ 59,32 „ 7,29%

$\beta$ -(trans-p-Oxy-cyclohexyl)- $\beta$ -oxy-butyrolacton (IV aus IVb).

100 mg  $\beta$ -(trans-p-Acetoxy-cyclohexyl)- $\beta$ -acetoxy-butyrolacton (IVb)<sup>3)</sup> wurden in 5 cm<sup>3</sup> 8-proz. methanolischer Salzsäure gelöst und 16 Stunden bei Zimmertemperatur

<sup>1)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

<sup>2)</sup> E. Hardegger, Pl. A. Plattner und F. Blank, *Helv.* **27**, 793 (1944). Die zur Herstellung von (I) benötigte trans-p-Oxy-hexahydro-benzoesäure wurde als Methylester nach R. H. Martin und R. Robinson, *Soc.* **1943**, 497, aus p-Oxy-benzoesäure-methylester (Nipagin) durch kat. Hydrierung mit Pd-SrCO<sub>3</sub> in Essigester in über 90proz. Ausbeute hergestellt. Die Ausbeute an (VI) erhöhte sich auf 75%, wenn (VI) aus dem Acetylierungsgemisch durch Destillation (Sdp.<sub>12 mm</sub> 176—178°) isoliert wurde.

<sup>3)</sup> E. Hardegger, Pl. A. Plattner und F. Blank, *Helv.* **27**, 793 (1944).



stehengelassen. Das Ganze wurde dann im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde aus Essigester umkrystallisiert. Die langen, derben Nadeln schmolzen bei 117—117,5°. Nach zweitägigem Trocknen im Hochvakuum bei 70° war der Schmelzpunkt auf 129,5—131° gestiegen. Der *Legal*-Test war negativ.

3,723 mg Subst. gaben 8,188 mg CO<sub>2</sub> und 2,728 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 59,98 H 8,05%  
Gef. „ 60,02 „ 8,20%

$\beta$ -(p-Keto-cyclohexyl)- $\beta$ -oxy-butyrolacton (VII aus IV).

115 mg  $\beta$ -(trans-p-Oxy-cyclohexyl)- $\beta$ -oxy-butyrolacton (IV), 13 cm<sup>3</sup> reiner Eisessig, 1,5 cm<sup>3</sup> Wasser und 42,5 mg Chromtrioxyd wurden 24 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Nach Zusatz von Methanol wurde der Ansatz im Vakuum eingedampft, mit etwas Carboraffin versetzt und in Essigester durch eine Säule von 6 g Aluminiumoxyd (Aktivität III—IV) filtriert. Beim Eindampfen des Filtrats bildeten sich weisse Krystalle vom Smp. 135,5—139,5°. Durch dreimaliges Umkrystallisieren aus Essigester stieg der Schmelzpunkt auf 151—151,5°. Der *Legal*-Test war negativ. Die Substanz wurde 20 Stunden im Hochvakuum bei 75° getrocknet.

3,810 mg Subst. gaben 8,462 mg CO<sub>2</sub> und 2,460 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 60,59 H 7,12%  
Gef. „ 60,61 „ 7,23%

Hydrierung von  $\beta$ -(p-Keto-cyclohexyl)- $\beta$ -oxy-butyrolacton (VII).

$\beta$ -Cyclohexyl- $\beta$ -oxy-butyrolacton (X aus VII). 2,88 g  $\beta$ -(p-Keto-cyclohexyl)- $\beta$ -oxy-butyrolacton (VII) wurden in 100 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst und nach Zusatz von 12 cm<sup>3</sup> Eisessig und 400 mg Platinoxyd unter Wasserstoff geschüttelt. Nach 130 Minuten war die 1,1 Mol entsprechende Menge Wasserstoff aufgenommen, worauf die Hydrierung unterbrochen wurde. Die filtrierte Lösung wurde im Vakuum zur Trockne verdampft und der ölige Rückstand (2,84 g) an 90 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die Benzol- und Äther-Eluate lieferten 1,05 g rohes, bei 104—106° schmelzendes  $\beta$ -Cyclohexyl- $\beta$ -oxy-butyrolacton. Das Präparat wurde zur Analyse aus Aceton-Petroläther umkrystallisiert und 16 Stunden im Hochvakuum bei 50° getrocknet. Smp. 109—111°.

3,723 mg Subst. gaben 8,906 mg CO<sub>2</sub> und 2,911 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 65,19 H 8,75%  
Gef. „ 65,28 „ 8,75%

Die Äther-Essigester-Eluate lieferten 485 mg Ausgangsmaterial (VII).

$\beta$ -Cyclohexyl- $\beta$ -acetoxy-butyrolacton (Xa). Das aus (X) mit Acetanhydrid-Acetylchlorid bei Zimmertemperatur erhaltene Acetat wurde chromatographisch gereinigt und zur Analyse bei 80° im Hochvakuum sublimiert. Smp. 90—91°. Der *Legal*-Test war positiv.

3,793 mg Subst. gaben 8,885 mg CO<sub>2</sub> und 2,739 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 63,70 H 8,02%  
Gef. „ 63,93 „ 8,08%

Gemisch der  $\beta$ -(cis- und trans-p-Oxy-cyclohexyl)- $\beta$ -oxy-butyrolactone (VIII und IV). Aus den Essigester-Fractionen des oben beschriebenen Chromatogramms wurden nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Essigester 845 mg eines bei 119—120° schmelzenden Gemisches von (VIII und IV) isoliert. Die Mischprobe mit dem bei 120 bis 131° schmelzenden  $\beta$ -(trans-p-Oxy-cyclohexyl)- $\beta$ -oxy-butyrolacton (IV) zeigte einen Schmelzpunkt von 113—129°. Das Präparat wurde zur Analyse 48 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Der *Legal*-Test war negativ.

3,748 mg Subst. gaben 8,240 mg CO<sub>2</sub> und 2,713 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 59,98 H 8,05%  
Gef. „ 60,00 „ 8,10%

$\beta$ -(p-Keto-cyclohexyl)- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolid (IX aus IV + VIII).

380 mg des bei 119—120° schmelzenden Gemisches von (IV) und (VIII) wurden bei 20° mit Acetanhydrid-Acetylchlorid acetyliert und zur Analyse bei 130—250° (12 mm) destilliert.

3,642 mg Subst. gaben 8,588 mg CO<sub>2</sub> und 2,358 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 64,27 H 7,19%

Gef. „ 64,35 „ 7,24%

Die wie oben durchgeführte Verseifung mit 8-proz. methanolischer Salzsäure führte zu einem öligen Gemisch der Oxy-butenolide (II) und (V). Das Präparat wurde im Hochvakuum bei 145—165° destilliert. 150 mg des Destillats wurden in 27,5 cm<sup>3</sup> 90-proz. Eisessig gelöst, mit 60 mg Chromtrioxyd versetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Das chromatographisch aufgearbeitete Oxydationsprodukt bestand aus 115 mg Keto-butenolid (IX) vom Smp. 48—49°. In der Mischprobe mit Keto-butenolid (IX) aus (II) zeigte das Präparat keine Schmelzpunktserniedrigung.

 $\beta$ -(p-Keto-cyclohexyl)- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolid (IX aus II).

450 mg  $\beta$ -(trans-p-Oxy-cyclohexyl)- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolid (II)<sup>1</sup> wurden in 65 cm<sup>3</sup> 90-proz. Eisessig gelöst und mit 185 mg Chromtrioxyd versetzt. Das Reaktionsgemisch blieb 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Das unverbrauchte Chromtrioxyd wurde mit Methanol zerstört. Die Lösung wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft, in wenig Benzol aufgenommen und an 30 g Aluminiumoxyd (Aktivität III—IV) chromatographiert. Mit Benzol wurde eine Substanz eluiert, die zwischen 44° und 45° schmolz. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Essigester-Petroläther stieg der Schmelzpunkt des Präparats auf 50,5—51,5°. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 170—180° destilliert.

3,667 mg Subst. gaben 8,951 mg CO<sub>2</sub> und 2,194 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 66,65 H 6,71%

Gef. „ 66,61 „ 6,70%

2,4-Dinitro-phenylhydrazon. 20 mg Keto-butenolid (IX) wurden in wenig 50-proz. Eisessig gelöst und mit einer heissen, gesättigten Lösung von 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in 50-proz. Eisessig versetzt. Beim Erkalten schieden sich feine Nadeln ab, die zweimal aus Essigester umkrystallisiert, zwischen 174° und 175° schmolzen. Sie wurden zur Analyse 15 Stunden im Hochvakuum bei 110° getrocknet.

3,762 mg Subst. gaben 7,354 mg CO<sub>2</sub> und 1,476 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>N<sub>4</sub> Ber. C 53,33 H 4,48%

Gef. „ 53,35 „ 4,39%

 $\beta$ -(cis-p-Acetoxy-cyclohexyl)- $\beta$ -acetoxy-butyrolacton (VIIIa).

845 mg des bei 119—120° schmelzenden Gemisches der  $\beta$ -(cis- und trans-p-Oxy-cyclohexyl)- $\beta$ -oxy-butyrolactone (IV und VIII) wurden mit 15 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid und 0,9 cm<sup>3</sup> Acetylchlorid versetzt und über Nacht stehengelassen. Der Ansatz wurde 1 Stunde auf 50° erwärmt, anschließend mit 5 cm<sup>3</sup> Pyridin und Eis versetzt und nach kurzem Stehen in Essigester aufgenommen. Die mit Wasser und NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschene und getrocknete Essigester-Lösung hinterliess nach dem Verdampfen einen öligen Rückstand (775 mg), aus dem nach Zusatz von wenig Methanol 310 mg feine Nadeln vom Smp. 112—122° krystallisierten. Das Präparat wurde bis zum konstanten Schmelzpunkt von 143—145° aus Essigester-Hexan, Aceton-Hexan und Äther umkrystallisiert. Die Ausbeute an reinem (VIIIa) betrug 30 mg. Die Mischprobe mit trans-Diacetat<sup>1</sup>) (IVb) (Smp. 142—143°) schmolz bei 115—120°. Der *Legal*-Test war positiv.

3,877 mg Subst. gaben 8,377 mg CO<sub>2</sub> und 2,427 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub> Ber. C 59,14 H 7,09%

Gef. „ 58,97 „ 7,00%

<sup>1</sup>) E. Hardegger, Pl. A. Plattner und F. Blank, Helv. 27, 793 (1944).

$\beta$ -(cis-p-Acetoxy-cyclohexyl)- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolid (Va aus VIIIa).

20 mg Diacetoxy-lacton (VIIIa), 1 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid und 10 mg konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurden 15 Minuten am Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von 15 mg kristallisiertem Natriumacetat wurde die Mischung nochmals aufgeköcht und dann im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der im Hochvakuum bei 120° (Luftbad) destillierte Rückstand gab ein gelbliches Destillat, welches nach Animpfen mit dem unten hergestellten (Va) etwa zur Hälfte kristallisierte. Das auf Ton abgepresste und einmal aus Essigester-Petroläther umkristallisierte Präparat schmolz bei 64—66° und gab in der Mischprobe mit dem aus Tosylat (IIb) und aus Oxy-butenolid (V) mit Acetanhydrid und Pyridin hergestellten (Va) keine Schmelzpunktserniedrigung.

Toluolsulfonsäure-ester (IIb). 4 g Oxy-butenolid (II), 20 cm<sup>3</sup> Pyridin und 5 g Tosylchlorid wurden 4 Stunden bei 20° und 1 Stunde bei 60° gehalten. Dann wurden im Verlaufe von 2 Stunden 200 cm<sup>3</sup> Wasser vorsichtig zugefügt. Das in kristalliner Form ausgefallene Tosylat schmolz nach dem Umkristallisieren aus Essigester bei 119—120°. Das Analysenpräparat wurde 16 Stunden bei 75° und 0,01 mm getrocknet und vor dem Verbrennen geschmolzen.

3,788 mg Subst. gaben 8,406 mg CO<sub>2</sub> und 2,032 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> O <sub>5</sub> S	Ber. C 60,69	H 5,99%
	Gef. „ 60,56	„ 6,00%

$\beta$ -(cis-p-Acetoxy-cyclohexyl)- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolid (Va) und  
 $\beta$ -[(Cyclohexen-(1)-yl)-(4)]- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolid (XI) aus (IIb).

5 g Tosylester (IIb), 5 g wasserfreies Natriumacetat und 100 cm<sup>3</sup> Eisessig wurden 1 Stunde zum Sieden erhitzt und dann bei 10 mm zur Trockne eingedampft. Die chromatographisch gereinigten Reaktionsprodukte verschiedener Ansätze bestanden je zu etwa 1—1,5 g aus (Va) und zu ca. 1,5—2 g aus (XI). Beide Präparate gaben positiven Legal-Test. (XI) färbt sich im Gegensatz zu (Va) mit Tetranitromethan gelb. (XI) wurde zur Analyse im Hochvakuum im Luftbad bei 100° destilliert.

3,768 mg Subst. gaben 10,084 mg CO<sub>2</sub> und 2,483 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 73,14	H 7,37%
	Gef. „ 73,03	„ 7,37%

$n_D^{20} = 1,5268 \pm 0,0003$

(Va) wurde einmal aus Essigester-Petroläther umkristallisiert (Smp. 66—67°) und bei 120° im Hochvakuum im Luftbad destilliert. Das spontan kristallisierende Destillat schmolz bei 66—67°.

3,806; 3,822 mg Subst. gaben 8,953; 8,977 mg CO<sub>2</sub> und 2,422; 2,438 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub>	Ber. C 64,27	H 7,19%
	Gef. „ 64,19; 64,10	„ 7,12; 7,13%

$\beta$ -(cis-p-Oxy-cyclohexyl)- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolid (V aus Va).

Je 250 mg Acetoxy-lacton (Va) wurden mit 10 cm<sup>3</sup> 5-proz. methanolischer Salzsäure 16 Stunden bei 20° stehengelassen, bzw. 20 Minuten am Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von je 100 cm<sup>3</sup> Chloroform wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft. Das in beiden Ansätzen in fast quantitativer Ausbeute erhaltene ölige Oxy-butenolid (V) war chromatographisch einheitlich. Beim Anreiben nach Zusatz von 1 Tropfen Methanol und starker Kühlung kristallisierte das Präparat. Zur Analyse wurde es aus n-Butanol-Äther umkristallisiert und im Hochvakuum bei 150° destilliert. Das bei 65—67° schmelzende (V) gibt mit (II) und mit (Va) in der Mischprobe eine starke Schmelzpunktserniedrigung.

3,678 mg Subst. gaben 8,846 mg CO<sub>2</sub> und 2,596 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 65,91	H 7,74%
	Gef. „ 65,64	„ 7,90%

Phenylcarbaminsäure-ester. 20 mg Oxy-lacton (V) und 200 mg Phenylisocyanat wurden kurz aufgeköcht, zur Trockne eingedampft und der kristalline Rückstand



einmal aus Benzol umkrystallisiert. Das bei 171—172° schmelzende Analysenpräparat wurde 48 Stunden bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

3,770 mg Subst. gaben 9,350 mg CO<sub>2</sub> und 2,182 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>N Ber. C 67,76 H 6,36%  
 Gef. „ 67,68 „ 6,48%

Phenylcarbaminsäure-ester von (II). Das wie oben hergestellte Derivat vom Smp. 180—181° wurde zur Analyse im Hochvakuum bei 175° sublimiert.

3,568 mg Subst. gaben 8,847 mg CO<sub>2</sub> und 2,003 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>N Ber. C 67,76 H 6,36%  
 Gef. „ 67,67 „ 6,28%

Die Phenylcarbaminsäure-ester von (V) und (II) zeigen in der Mischprobe eine grosse Schmelzpunktserniedrigung.

$\beta$ -(trans-p-Acetoxy-cyclohexyl)-butyrolacton (IIIa aus IIa).

224 mg  $\beta$ -(trans-p-Acetoxy-cyclohexyl)- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolid<sup>1)</sup> (IIa) wurden in 10 cm<sup>3</sup> reinem Eisessig gelöst und nach Zusatz von 20 mg Platinoxyd hydriert<sup>2)</sup>. Das filtrierte Reaktionsgemisch wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft, in Essigester aufgenommen und durch wenig Aluminiumoxyd filtriert. Das Hydrierungsprodukt war ein sehr viskoses Öl, das nicht krystallisierte. Das Präparat wurde zur Analyse im Wasserstrahlvakuum bei 230° destilliert.

3,380 mg Subst. gaben 7,900 mg CO<sub>2</sub> und 2,432 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 63,70 H 8,02%  
 Gef. „ 63,78 „ 8,05%

$\beta$ -(trans-p-Oxy-cyclohexyl)-butyrolacton (III aus IIIa).

Das Hydrierungsprodukt (IIIa) wurde mit 8-proz. methanolischer Salzsäure innerhalb 24 Stunden bei Zimmertemperatur verseift. Das verseifte Lacton (III) war ein viskoses Öl, das zur Analyse bei 230° (12 mm) destilliert wurde.

3,870 mg Subst. gaben 9,213 mg CO<sub>2</sub> und 2,964 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 65,19 H 8,75%  
 Gef. „ 64,97 „ 8,57%

Oxydation des  $\beta$ -(trans-p-Acetoxy-cyclohexyl)- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolids (IIa) zur Acetoxysäure (VI).

220 mg Acetoxy-butenolid (IIa), 13 cm<sup>3</sup> reines Aceton und 470 mg KMnO<sub>4</sub> wurden 2½ Stunden auf der Maschine geschüttelt und dann im Vakuum zur Trockne eingedampft<sup>3)</sup>. Nach Zugabe von Wasser und Äther wurde mit Salzsäure angesäuert und die ätherische Lösung mit verdünnter Sodalösung ausgezogen. Beim Ansäuern der Soda-Auszüge fielen 155 mg Krystalle vom Smp. 123—126° aus. Das zweimal aus Wasser krystallisierte Präparat schmolz bei 139—140° und gab in der Mischprobe mit Acetoxysäure (VI) anderer Herkunft keine Schmelzpunktserniedrigung.

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

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

<sup>1)</sup> E. Hardegger, Pl. A. Plattner und F. Blank, Helv. 27, 793 (1944).

<sup>2)</sup> Die Hydrierung kann auch mit Pd-CaCO<sub>3</sub> in Essigester durchgeführt werden.

<sup>3)</sup> Vgl. M. Steiger und T. Reichstein, Helv. 21, 828 (1938); F. Hunziker und T. Reichstein, Helv. 28, 1472 (1945).

## 69. Synthese eines 11-Aza-perhydro-fluorens

von V. Prelog, L. Frenkiel und S. Szpilfogel.

(12. II. 46.)

Im Zusammenhang mit Untersuchungen in der Reihe der Solanum-Alkaloide haben wir uns mit der Synthese der 11-Aza-perhydro-fluorene (XV) und verwandter Verbindungen beschäftigt.

Wir versuchten zuerst unser Ziel zu erreichen, indem wir das N-Brom-amin des  $\alpha$ -(Cyclohexyl-methyl)-piperidins (II) mit konz. Schwefelsäure behandelten<sup>1</sup>). Aus dem Reaktionsprodukt liessen sich jedoch keine flüchtigen tertiären Basen erhalten.

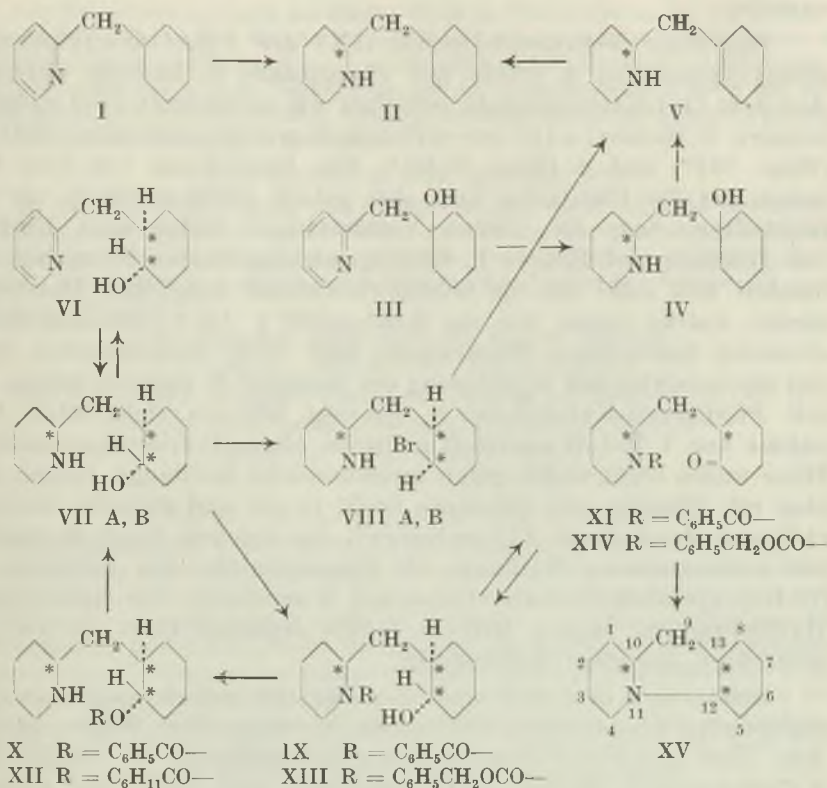
Die Herstellung des für diese Versuche benötigten  $\alpha$ -(Cyclohexyl-methyl)-piperidins gelang mühelos auf zwei verschiedenen Wegen. Das Lithium- $\alpha$ -picolin wurde einerseits mit Cyclohexyl-bromid umgesetzt und das erhaltene  $\alpha$ -(Cyclohexyl-methyl)-pyridin (I) mit Natrium und Alkohol reduziert. Aus Lithium- $\alpha$ -picolin und Cyclohexanon konnte andererseits das  $\alpha$ -[(1-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-pyridin (III) hergestellt werden, aus welchem durch Reduktion mit Natrium und Alkohol das  $\alpha$ -[(1-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-piperidin (IV) erhalten wurde. Die Wasserabspaltung mit Phosphorpenoxyd in Benzol führte zum  $\alpha$ -( $\Delta^1$ -Cyclohexenyl-methyl)-piperidin (V), welches durch katalytische Hydrierung das  $\alpha$ -(Cyclohexyl-methyl)-piperidin gab. Im experimentellen Teil berichten wir über analoge Verbindungen, welche aus Lithium- $\alpha$ -picolin und Cyclopentyl bzw. Cycloheptyl-bromid und aus Lithium- $\alpha$ -picolin und Cyclopentanon bzw. Cycloheptanon entstehen<sup>2</sup>).

Da der Ringschluss bei  $\alpha$ -(Cyclohexyl-methyl)-piperidin nicht gelang, versuchten wir die 11-Aza-perhydro-fluorene durch intramolekulare Alkylierung herzustellen. Aus Lithium- $\alpha$ -picolin und Cyclohexen-oxyd wurde ein  $\alpha$ -[(2-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-pyridin (VI) erhalten, welches mit Natrium und Alkohol zu zwei  $\alpha$ -[(2-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-piperidinen (VII) reduziert wurde, die wir weiterhin als Isomere A (Smp. 85<sup>0</sup>) und B (Smp. 142<sup>0</sup>) bezeichnen wollen. Die beiden Verbindungen wurden mit rauchender Bromwasserstoffsäure in die entsprechenden  $\alpha$ -[(2-Brom-cyclohexyl)-methyl]-piperidinhydrobromide A und B (VIII) übergeführt. Die Versuche, aus den

<sup>1</sup>) A. W. Hofmann, B. 18, 109 (1885); E. Lellmann, A. 259, 193 (1890); K. Löffler und H. Kaim, B. 42, 94 (1909); K. Löffler und C. Freytag, B. 42, 3427 (1909); G. Menschikoff, B. 69, 1802 (1936); G. H. Coleman und J. J. Carnes, Proc. Iowa Acad. Sci. 49, 288 (1942) nach Ann. Reports for 1943, 40, 163 (1944).

<sup>2</sup>) Über die Umsetzung von Lithium- $\alpha$ -picolin mit Halogeniden und Ketonen vgl. E. Bergmann und W. Rosenthal, J. pr. [2] 135, 267 (1932); K. Ziegler und H. Zeiser, A. 485, 174 (1931) und L. A. Walter, Organic Syntheses 23, 83 (1943).

letzteren durch Einwirkung verdünnter Alkalien die 11-Aza-perhydro-fluorene herzustellen, schlugen jedoch fehl, indem sich an ihrer Stelle das schon beschriebene  $\alpha$ -( $\Delta^1$ -Cyclohexenyl-methyl)-piperidin (V) bildete. Dieses konnte in Form krystalliner Derivate identifiziert und durch katalytische Hydrierung in das  $\alpha$ -(Cyclohexyl-methyl)-piperidin (II) übergeführt werden.



Die letzterwähnten Reaktionen sind ein Beweis, dass die Reaktion zwischen Lithium- $\alpha$ -picolin und Cyclohexen-oxyd so verläuft, wie wir angenommen haben. Es ist nämlich bekannt, dass Organo-Magnesium-Verbindungen mit Cyclohexen-oxyd in der Hauptsache unter Ringverengung und Bildung von Cyclopentyl-carbinolen reagieren<sup>1)</sup>; ein normaler Verlauf der Reaktion mit Lithium- $\alpha$ -picolin ist demnach gar nicht selbstverständlich.

Vom stereochemischen Standpunkt aus ist zu bemerken, dass die von uns erhaltenen  $\alpha$ -[(2-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-piperidine in bezug auf den Cyclohexan-Ring trans-Derivate sind, da die Ringöffnung bei Cyclohexen-oxyd erfahrungsgemäss unter Bildung von trans-

<sup>1)</sup> Vgl. Bl. [4] 43, 521 (1928).



Isomeren erfolgt. Da die Substitution des Hydroxyls durch Brom sehr wahrscheinlich unter *Waldenscher* Umkehrung verläuft, sind die Brom-Verbindungen (VIII) in bezug auf den Cyclohexan-Ring vermutlich *cis*-Derivate, welche leichter Bromwasserstoff abspalten als die *trans*-Isomeren. Wir versuchten deshalb auf folgendem Wege ein Stereoisomeres mit epimerer Konfiguration am Kohlenstoff 2 herzustellen.

Das ölige N-Benzoyl-Derivat (IX) des  $\alpha$ -[(2-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-piperidins A wurde mit Chromsäure in Eisessig oxydiert. Aus dem Oxydationsprodukt erhielten wir unerwartet zwei neutrale isomere N-Benzoyl- $\alpha$ -[(2-oxo-cyclohexyl)-methyl]-piperidine (XI): A (Smp. 124°) und B (Smp. 79,5°)<sup>1</sup>). Die Entstehung von zwei Isomeren bei der Oxydation liess sich jedoch leicht erklären, als wir feststellten, dass die beiden Verbindungen unter dem Einfluss von Alkalien und Säuren in Gleichgewichtsgemische übergehen. Es handelt sich wohl um die beiden theoretisch möglichen Diastereomeren, welche wegen des am Kohlenstoff 1 des Cyclohexan-Rings sitzenden beweglichen Wasserstoffs sehr leicht isomerisierbar sind. Bei der katalytischen Hydrierung der isomeren N-Benzoyl-ketone XI mit Platinoxid-Katalysator in Eisessig bildeten sich unter Aufnahme von 4 Mol Wasserstoff neutrale, ölige Hydrierungsprodukte. Diese waren recht stabil gegen methanolische Kalilauge, liessen sich aber mit Eisessig und Salzsäure leicht in ein und dasselbe basische O-Hexahydro-benzoat XII umlagern<sup>2</sup>), aus welchem durch Hydrolyse mit methanolischer Kalilauge als Hauptprodukt das bekannte  $\alpha$ -[(2-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-piperidin A entstand. Die katalytische Hydrierung im sauren Medium führte demnach nicht zu der gewünschten epimeren Verbindung.

Schliesslich liess sich eines der vier theoretisch möglichen diastereomeren 11-Aza-perhydro-fluorene auf folgendem Wege erhalten. Aus dem  $\alpha$ -[(2-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-piperidin A wurde das N-Carbobenzoxy-Derivat XIII hergestellt und dieses mit Chromsäure in Eisessig zu dem entsprechenden N-Carbobenzoxy-Keton XIV oxydiert. Durch katalytische Hydrierung der letzteren Verbindung in Eisessig bildete sich unter Hydrogenolyse des Carbobenzoxy-Restes neben dem  $\alpha$ -[(2-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-piperidin A ein stereochemisch einheitliches 11-Aza-perhydro-fluoren (XV), welches in Form seines Pikrats und Pikrolonats isoliert und charakterisiert wurde. Der Ringschluss durch die katalytische Hydrierung der N-Carbobenzoxy-amino-ketone wird wahrscheinlich auch zur Her-

<sup>1</sup>) Wegen der Unbeständigkeit der Konfiguration (vgl. weiter unten) liessen sich die mit A und B bezeichneten Ketone den entsprechenden gleich bezeichneten Alkoholen nicht eindeutig stereochemisch zuordnen.

<sup>2</sup>) Die Umlagerung der N-Acyl-Derivate in O-Acyl-Derivate wurde bisher meistens bei  $\alpha$ -Amino-alkoholen beobachtet, vgl. z. B. B. 76, 466, 1216 (1943).

stellung anderer stickstoffhaltiger Ringe in ähnlichen Fällen verwendet werden können.

Der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

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

#### Lithium- $\alpha$ -picolin<sup>2)</sup>.

Das Phenyl-lithium wurde auf übliche Weise im Stickstoffstrom aus 7 g Lithium-Draht und 79 g (0,5 g Mol) Brombenzol in 200 cm<sup>3</sup> absolutem Äther hergestellt und in eine Lösung von 51 g  $\alpha$ -Picolin (Sdp.<sub>726 mm</sub> 126—127°) in 100 cm<sup>3</sup> absolutem Äther eingetropft. Es setzte eine lebhaftere Reaktion ein und das Reaktionsgemisch färbte sich rotbraun. Nachdem das Sieden aufhörte, wurde die erhaltene Lösung des Lithium- $\alpha$ -picolins sofort für weitere Umsetzungen verwendet.

#### $\alpha$ -(Cyclohexyl-methyl)-pyridin (I)<sup>3)</sup>.

Zu der ätherischen Lösung von Lithium- $\alpha$ -picolin wurde 0,5 g Mol Cyclohexylbromid zugegeben und das Gemisch 5 Stunden gelinde am Rückfluss erhitzt. Nach der Zersetzung mit Eis wurden die Basen auf übliche Weise isoliert und im Vakuum fraktioniert. Das erhaltene  $\alpha$ -(Cyclohexyl-methyl)-pyridin bildete ein farbloses Öl vom Sdp.<sub>12 mm</sub> 126—134°.

3,311 mg Subst. gaben 0,244 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (18°, 720 mm)

C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N Ber. N 7,99 Gef. N 8,19%

Das Pikrolonat der Base schmolz nach Umlösen aus Methanol bei 147—148°.

3,732 mg Subst. gaben 8,210 mg CO<sub>2</sub> und 1,890 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>N<sub>5</sub> Ber. C 60,12 H 5,73%  
Gef. „ 60,03 „ 5,67%

#### $\alpha$ -[(1-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-pyridin (III).

49 g Cyclohexanon wurden während 2½ Stunden zu der ätherischen Lösung von Lithium- $\alpha$ -picolin zugegeben. Das Reaktionsgemisch, welches sich während des Zutropfens leicht erwärmte, entfärbte sich bei der Zugabe der letzten Tropfen des Ketons fast vollständig. Nach beendeter Reaktion wurde mit Eis zersetzt, mit verdünnter Salzsäure bis zur kongosäuren Reaktion angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Aus der wässrigen Lösung wurden die Basen mit Natronlauge in Freiheit gesetzt, in Äther aufgenommen, mit Kaliumhydroxyd getrocknet und destilliert. Nach einem Vorlauf, der hauptsächlich das  $\alpha$ -Picolin enthielt, destillierte das  $\alpha$ -[(1-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-pyridin als farbloses, bald erstarrendes Öl vom Sdp.<sub>0,1 mm</sub> 105—110° über, Ausbeute 45% d. Th. Nach Umlösen aus Petroläther schmolzen die farblosen Blättchen konstant bei 48°.

3,819 mg Subst. gaben 10,523 mg CO<sub>2</sub> und 3,045 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>ON Ber. C 75,35 H 8,96%  
Gef. „ 75,20 „ 8,92%

Das Pikrolonat bildete aus Alkohol Krystalle vom Smp. 190° (Zers.).

3,792 mg Subst. gaben 8,098 mg CO<sub>2</sub> und 1,847 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>O<sub>6</sub>N<sub>5</sub> Ber. C 58,01 H 5,53%  
Gef. „ 58,28 „ 5,45%

#### $\alpha$ -[(1-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-piperidin (IV).

Eine Lösung von 17,5 g  $\alpha$ -[(1-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-pyridin in 400 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol wurde zum Sieden erhitzt und mit 30 g Natrium versetzt. Nachdem sich das

<sup>1)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

<sup>2)</sup> Vgl. *L. A. Walter*, *Organic Syntheses*, **23**, 83 (1943).

<sup>3)</sup>  $\alpha$ -(Cyclohexyl-methyl)-pyridin wurde aus  $\alpha$ -Picolin, Natriumamid und Cyclohexylchlorid von *A. E. Tchitchibabine*, *Bl. [5]* **5**, 434 (1938), hergestellt.

Natrium gelöst hatte, liess man erkalten und säuerte das Reaktionsgemisch mit Salzsäure vorsichtig an. Der Alkohol wurde darauf durch Destillation im Vakuum entfernt und die Basen auf übliche Weise isoliert. Das  $\alpha$ -[(1-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-piperidin, welches bei 0,1 mm um 100° überging (Ausbeute etwa 80% der Theorie), erstarrte grösstenteils krystallin und schmolz nach Umlösen aus Petroläther und Sublimation im Hochvakuum bei 112,5—113,5°.

3,633 mg Subst. gaben 9,725 mg CO<sub>2</sub> und 3,783 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>ON Ber. C 73,04 H 11,75%

Gef. „ 73,05 „ 11,65%

$\alpha$ -( $\Delta^1$ -Cyclohexenyl-methyl)-piperidin (V).

Zu 10 g Phosphorpentoxyd und 50 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol, welches zum Sieden erhitzt wurde, tropfte man eine Lösung von 8 g  $\alpha$ -[(1-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-piperidin in 100 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol zu. Der grösste Teil des Benzols wurde dann abdestilliert und der Rest 2 Stunden auf 140—150° erhitzt. Nach dem Erkalten zersetzte man mit Eis und isolierte die Basen durch Destillation der mit Natronlauge versetzten Lösung mit Wasserdampf und Ausschütteln mit Äther. Die erhaltene ungesättigte Base ging unter 0,1 mm bei 68° über.

2,959 mg Subst. gaben 0,208 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 726 mm)

C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N Ber. N 7,81 Gef. N 7,77%

Das Pikrolonat wurde aus Methanol umgelöst, Smp. 222,5°.

3,505 mg Subst. gaben 7,647 mg CO<sub>2</sub> und 2,075 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>O<sub>5</sub>N<sub>5</sub> Ber. C 59,58 H 6,59%

Gef. „ 59,54 „ 6,62%

$\alpha$ -(Cyclohexyl-methyl)-piperidin (II).

a) 4 g  $\alpha$ -( $\Delta^1$ -Cyclohexenyl-methyl)-piperidin wurden in 10 cm<sup>3</sup> Feinsprit mit einem Katalysator aus 150 mg Platinoxid hydriert.

b) 4,7 g  $\alpha$ -(Cyclohexyl-methyl)-pyridin wurden in 150 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol mit 15 g Natrium reduziert.

Die beiden auf übliche Weise erhaltenen öligen Basen wurden in das gleiche Pikrolonat übergeführt, welches aus Methanol umgelöst bei 184° schmolz.

3,688, 3,700 mg Subst. gaben 8,008; 8,046 mg CO<sub>2</sub> und 2,279; 2,196 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>O<sub>5</sub>N<sub>5</sub> Ber. C 59,31 H 7,01%

Gef. „ 59,26; 59,34 „ 6,91; 6,64%

$\alpha$ -[(2-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-pyridin (VI)<sup>1</sup>.

Zu einer ätherischen Lösung von Lithium- $\alpha$ -picolin, welche nach der erwähnten Vorschrift aus 9 g Lithium, 86 g Brombenzol und 56,2 g  $\alpha$ -Picolin hergestellt worden war, tropfte man innert 2 Stunden 49 g frisch destilliertes, trockenes Cyclohexen-oxyd<sup>2</sup> zu, wobei die Lösung heftig siedete. Der Äther wurde darauf abdestilliert. Nachdem etwa die Hälfte des Äthers überdestilliert war, gab man 125 cm<sup>3</sup> Benzol zu und destillierte so lange, bis bei einer Temperatur des Ölbadens von 98° nichts mehr überging, was etwa 3 Stunden dauerte. Das Reaktionsgemisch wurde wie gewöhnlich mit Eis versetzt und in neutrale und basische Anteile aufgetrennt. Aus den basischen Anteilen wurden neben 22 g  $\alpha$ -Picolin und 17 g Destillationsrückstand 74 g  $\alpha$ -[(2-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-pyridin gewonnen, welches als gelbliches, zähes Öl vom Sdp.<sub>0,3mm</sub> 125° überging; Ausbeute 69% der Theorie.

4,078 mg Subst. gaben 0,275 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21°, 725 mm)

C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>ON Ber. N 7,32 Gef. N 7,47%

Das Pikrolonat der Base schmolz aus Essigester umgelöst bei 172—174°.

<sup>1</sup>) Mitbearbeitet von Hrn. A. Kathriner.

<sup>2</sup>) G. H. Coleman und H. F. Johnstone, Organic Syntheses, Coll. Vol. I, 151 (1932).



Reduktion mit Natrium und absolutem Alkohol. 83,6 g Base wurden in 1700 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol mit 160 g Natrium reduziert. Nach üblicher Aufarbeitung und Aufteilung in neutrale und basische Reaktionsprodukte erhielten wir 74,5 g Basen, welche grösstenteils krystallisierten. Durch Umkrystallisierung aus Essigester liessen sich daraus etwa 14 g eines Produktes vom Smp. 134—135° und etwa 48 g eines Produktes vom Smp. 85—90° abtrennen, während der Rest schlecht krystallisierte. Durch systematische Krystallisation nach dem Dreieckschema aus Äther oder besser durch chromatographische Analyse an Aluminiumoxyd liessen sich die beiden Stereoisomeren A und B rein erhalten. 1 g des Produktes vom Smp. 85—90° wurde in Benzol gelöst und an 30 g Aluminiumoxyd (Aktivität II bis III) chromatographiert. Es wurden Fraktionen von je 100 cm<sup>3</sup> gesondert aufgefangen.

Tabelle 1.

Nr.	Eluierungsmittel	Eluat mg	
1	Benzol . . . .	130	Smp. 74°
2—8	Benzol . . . .	280	Smp. 80—81°
9—10	Äther . . . .	100	Smp. 78—81°
11	Methanol . . . .	390	Smp. 118—141°
12—13	Methanol . . . .	80	Smp. 140—141°

$\alpha$ -[(2-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-piperidin A (VII).

Die Fraktionen 2—8 des Chromatogramms (Tabelle 1) wurden aus Essigester bis zum konst. Smp. 84,5—85° umgelöst und dann im Hochvakuum bei 70° sublimiert.

3,767 mg Subst. gaben 10,080 mg CO<sub>2</sub> und 3,921 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>ON Ber. C 73,04 H 11,75%  
Gef. „ 73,02 „ 11,65%

Das Hydrobromid schmolz nach Umkrystallisieren aus Methanol-Aceton und Äther bei 156—158°.

3,668 mg Subst. gaben 6,940 mg CO<sub>2</sub> und 2,843 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>ONBr Ber. C 51,80 H 8,69%  
Gef. „ 51,63 „ 8,67%

Das Pikrolonat wurde aus Essigester umgelöst und schmolz bei 204—205°.

3,692 mg Subst. gaben 7,738 mg CO<sub>2</sub> und 2,210 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>O<sub>6</sub>N<sub>5</sub> Ber. C 57,25 H 6,77%  
Gef. „ 57,20 „ 6,70%

Dehydrierung mit Selen. 2 g Base wurden mit 4 g Selen 6 Stunden im Einschlussrohr auf 300° erhitzt. Der Inhalt des Rohres wurde in Äther aufgenommen und destilliert. Die bis 210° bei 0,3 mm übergehenden Anteile bildeten ein rötliches Öl (0,8 g), aus dem mit Pikrolonsäure ein Pikrolonat vom Smp. 172—174° erhalten wurde, welches mit dem  $\alpha$ -[(2-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-pyridin-pikrolonat keine Schmelzpunktserniedrigung gab.

2,186 mg Subst. gaben 4,631 mg CO<sub>2</sub> und 1,110 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>O<sub>6</sub>N<sub>5</sub> Ber. C 58,01 H 5,53%  
Gef. „ 57,81 „ 5,68%

$\alpha$ -[(2-Brom-cyclohexyl)-methyl]-piperidin-hydrobromid A (VIII).

2,41 g der chromatographisch gereinigten Oxy-Base A wurden mit 10 g 66-proz. Bromwasserstoffsäure 2 Stunden im Einschlussrohr auf 100° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde darauf mit 50 cm<sup>3</sup> Wasser verdünnt, wobei nach Stehen über Nacht farb-

lose Krystalle ausfielen. Die Verbindung schmolz nach Umkrystallisieren aus Methanol-Aceton-Äther bei 203°.

3,810 mg Subst. gaben 5,903 mg CO<sub>2</sub> und 2,311 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>NBr<sub>2</sub> Ber. C 42,25 H 6,80%  
 Gef. „ 42,28 „ 6,79%

$\alpha$ -[(2-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-piperidin B (VII).

Die Fraktion 11 des Chromatogramms (Tabelle 1) zeigte nach Umlösen aus Essigester und Sublimation im Hochvakuum bei 80° einen Smp. von 141,5—142°.

3,678 mg Subst. gaben 9,840 mg CO<sub>2</sub> und 3,835 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>ON Ber. C 73,04 H 11,75%  
 Gef. „ 73,01 „ 11,67%

Das Pikrolonat schmolz nach Umlösen aus Essigester bei 216—217°.

3,702 mg Subst. gaben 7,710 mg CO<sub>2</sub> und 2,156 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>O<sub>6</sub>N<sub>6</sub> Ber. C 57,25 H 6,77%  
 Gef. „ 56,84 „ 6,52%

$\alpha$ -[(2-Brom-cyclohexyl)-methyl]-piperidin-hydrobromid B (VIII).

2,6 g der durch Umkrystallisieren erhaltenen Oxy-Base B wurden mit 10 g 66-proz. Bromwasserstoffsäure 4 Stunden im Einschlussrohr auf 120° erhitzt. Aus dem mit Wasser verdünnten Reaktionsgemisch schied sich über Nacht Krystalle aus, welche aus einem Gemisch von Methanol, Aceton und Äther umgelöst wurden. Die so gewonnenen farblosen Nadeln schmolzen bei 178°.

3,628 mg Subst. gaben 5,598 mg CO<sub>2</sub> und 2,193 mg H<sub>2</sub>O  
 3,150 mg Subst. gaben 0,109 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (16°, 736 mm)  
 C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>NBr<sub>2</sub> Ber. C 42,25 H 6,80 N 4,11%  
 Gef. „ 42,11 „ 6,76 „ 3,96%

Versuche zur intramolekularen Alkylierung.

Die intramolekulare Alkylierung wurde mit beiden isomeren Brom-Basen A und B mit gleich negativem Ergebnis durchgeführt. Wir beschreiben deshalb nur einen Versuch.

2,5 g  $\alpha$ -[(2-Brom-cyclohexyl)-methyl]-piperidin-hydrobromid B wurden in 1 Liter Wasser gelöst und während 8 Stunden unter starkem Rühren in eine auf 40—45° erwärmte Lösung von 1,2 g Natriumhydroxyd in 3 Liter Wasser zugetropft. Nach Zugabe von 500 g Natriumhydroxyd wurden darauf die flüchtigen Basen mit Wasserdampf übergetrieben. Das Destillat verbrauchte zur Neutralisierung auf Methylorange 66 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Salzsäure (91% der Theorie). Aus der eingedampften Lösung des Hydrochlorids wurde die freie Base hergestellt und mit einer Mikrokolonne im Vakuum über etwas Natrium bei 11 mm destilliert.

3,810; 3,514 mg Subst. gaben 11,214; 10,364 mg CO<sub>2</sub> und 3,986; 3,752 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N Ber. C 80,38 H 11,81%  
 Gef. „ 80,32; 80,48 „ 11,70; 11,95%

$d_4^{21,5} = 0,9382$ ;  $n_D^{24,5} = 1,4983$ ;

C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N(C<sub>2</sub>)<sub>2</sub> |<sup>-</sup> Mol. Refr. Ber. 56,35 Gef. 56,05

Das Hydrochlorid bildete aus salzsäurehaltigem Methanol-Äther farblose Krystalle vom Smp. 204,5—206,5°.

3,798 mg Subst. gaben 9,287 mg CO<sub>2</sub> und 3,508 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>NCl Ber. C 66,80 H 10,28%  
 Gef. „ 66,73 „ 10,36%

Das Pikrat, welches aus Methanol umkrystallisiert wurde, zersetzte sich oberhalb 170° und schmolz vollständig bei 215°.

3,270 mg Subst. gaben 6,303 mg CO<sub>2</sub> und 1,770 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub> Ber. C 52,93 H 5,92%  
 Gef. „ 52,60 „ 6,05%

Das Pikrolonat schmolz nach Umkrystallisieren aus Methanol bei 222,5—223,5° und gab mit dem früher beschriebenen  $\alpha$ -( $\Delta^1$ -Cyclohexenyl-methyl)-piperidin-pikrolonat keine Schmelzpunktserniedrigung.

3,658 mg Subst. gaben 7,963 mg CO<sub>2</sub> und 2,108 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> O <sub>5</sub> N <sub>5</sub>	Ber. C 59,58	H 6,59%
	Gef. ,, 59,41	„ 6,45%

60 mg Base wurden in 10 cm<sup>3</sup> Feinsprit mit einem Katalysator aus 5 mg vorhydriertem Platinoxid hydriert. Wasserstoffverbrauch 6 cm<sup>3</sup> (0°, 760 mm). Das Hydrierungsprodukt gab ein Pikrolonat vom Smp. 181—182°, welches mit dem  $\alpha$ -(Cyclohexyl-methyl)-piperidin-pikrolonat keine Schmelzpunktserniedrigung gab.

#### N-Benzoyl- $\alpha$ -[(2-oxy-cyclohexyl)-methyl]-piperidin A (IX).

20 g  $\alpha$ -[(2-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-piperidin A (Smp. 80—85°) in 200 cm<sup>3</sup> Wasser wurden mit 50 g Natriumhydroxyd versetzt und mit 200 cm<sup>3</sup> Äther überschichtet. Unter Eiskühlung und Schütteln tropfte man 50 g Benzoylchlorid in 200 cm<sup>3</sup> Äther zu und liess das Gemisch unter zeitweisem Schütteln 48 Stunden stehen. Die ätherische Lösung wurde darauf mit Natronlauge und Wasser gründlich gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und destilliert. Das Benzoyl-Derivat ging unter 0,1 mm und bei etwa 200—225° als farbloses, sehr viskoses Öl über; Ausbeute 30,2 g. Das Produkt, welches, wie die Analyse zeigte, noch nicht ganz rein war, wurde für weitere Umsetzungen verwendet.

3,706 mg Subst. gaben 10,174 mg CO<sub>2</sub> und 2,928 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> O <sub>2</sub> N	Ber. C 75,71	H 9,03%
	Gef. ,, 74,92	„ 8,84%

Umlagerung in das O-Benzoyl-Derivat (X). 1,4 g N-Benzoyl-Derivat wurden 5 Stunden mit 3 cm<sup>3</sup> Eisessig und 3 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure erhitzt. Aus dem Reaktionsprodukt wurden auf übliche Weise die Basen (0,24 g) isoliert und in das Pikrolonat überführt. Nach Umlösen aus Essigester schmolzen die gelben Krystalle bei 201°.

2,914 mg Subst. gaben 6,559 mg CO<sub>2</sub> und 1,658 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>29</sub> H <sub>35</sub> O <sub>7</sub> N <sub>5</sub>	Ber. C 61,58	H 6,24%
	Gef. ,, 61,43	„ 6,37%

#### Oxydation des N-Benzoyl- $\alpha$ -[(2-oxy-cyclohexyl)-methyl]-piperidins A mit Chromsäure in Eisessig.

30,2 g N-Benzoyl-oxy-Base A wurden in der Wärme in 500 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und unter Kühlung mit einer Lösung von 10 g Chromtrioxyd in wenig Wasser und 500 cm<sup>3</sup> Eisessig langsam versetzt. Nachdem das Gemisch über Nacht bei Zimmertemperatur stehen blieb, wurde die überschüssige Chromsäure mit etwas Methanol zersetzt und die Lösung im Vakuum eingedampft. Den Rückstand versetzte man mit 500 cm<sup>3</sup> Wasser, worauf die neutralen Oxydationsprodukte durch Ausschütteln mit Äther und Waschen des ätherischen Auszuges mit Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewonnen werden konnten. Nach dem Abdampfen des Äthers blieben 22,4 g eines gelben, öligen Produktes zurück, welches in 280 cm<sup>3</sup> absolutem Methanol mit 13,5 g Eisessig und 24,6 g Girard-Reagens T 1 Stunde am Rückfluss gekocht wurde. Das Reaktionsgemisch versetzte man bei -8° zuerst mit 225 cm<sup>3</sup> eiskaltem Wasser, dann mit einer Lösung von 11,2 g Natriumcarbonat in 225 cm<sup>3</sup> Wasser, worauf man die nicht umgesetzten Anteile (7,4 g) bei -5° mit Äther ausschüttelte. Die wässrige Lösung wurde darauf mit 225 g 4-n. Schwefelsäure angesäuert und 18 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die so in Freiheit gesetzten Ketone, welche in Äther aufgenommen wurden, bildeten eine krystalline Masse und wogen 15 g. Durch systematische fraktionierte Krystallisation aus Petroläther nach dem Dreieckschema liessen sich daraus zwei isomere N-Benzoyl- $\alpha$ -[(2-oxo-cyclohexyl)-methyl]-piperidine, A mit dem Smp. 125° und B mit dem Smp. 78,5°, abtrennen. Es wurden nach viermaliger Wiederholung der Trennungsoperation 2,7 g des reinen Isomeren A und 3,7 g des reinen Isomeren B erhalten.



N-Benzoyl- $\alpha$ -[(2-oxo-cyclohexyl)-methyl]-piperidin A (XI).

Die Verbindung schmolz nach Umlösen aus Aceton und Petroläther bei 125° und wurde zur Analyse im Hochvakuum bei 110° sublimiert.

3,705 mg Subst. gaben	10,343 mg CO <sub>2</sub>	und	2,763 mg H <sub>2</sub> O
C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> N	Ber. C 76,22	H 8,42%	
	Gef. „ 76,18	„ 8,35%	

Das Oxim des Ketons A wurde aus Äther-Petroläther umkrystallisiert, Smp. 166—168°.

3,716 mg Subst. gaben	9,863 mg CO <sub>2</sub>	und	2,720 mg H <sub>2</sub> O
C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	Ber. C 72,58	H 8,34%	
	Gef. „ 72,43	„ 8,19%	

N-Benzoyl- $\alpha$ -[(2-oxo-cyclohexyl)-methyl]-piperidin B (XI).

Die Verbindung wurde zur Analyse aus Äther umgelöst und zeigte den Smp. 79,5°.

3,699 mg Subst. gaben	10,339 mg CO <sub>2</sub>	und	2,770 mg H <sub>2</sub> O
C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> N	Ber. C 76,22	H 8,42%	
	Gef. „ 76,28	„ 8,38%	

Das Oxim des Ketons B war ölig und liess sich nicht krystallin gewinnen.

Die Epimerisierung der stereoisomeren N-Benzoyl- $\alpha$ -[(2-oxo-cyclohexyl)-methyl]-piperidine unter dem Einfluss von Alkalien.

Beim Umlösen der stereoisomeren N-Benzoyl-ketone A und B wurde beobachtet, dass sie in gewissen Lösungsmitteln wie Aceton unter dem Einfluss von Alkalien (auch aus Glas) isomerisiert werden können.

Je 50 mg der reinen Ketone wurden mit 3 cm<sup>3</sup> Lösungsmittel 5 Stunden in vorher gut ausgedämpften Schliffkölbchen mit Rückflusskühler gekocht. Platintetraeder sorgten für regelmässiges Sieden. Das Lösungsmittel wurde darauf eingedampft und der Schmelzpunkt des Rückstandes bestimmt. Sowohl die mit Äther als auch die mit Aceton behandelten Ketone blieben unverändert. Nach Zugabe von 1 mg Natriumhydroxyd als Katalysator änderten sich die Proben, welche in Äther gekocht wurden, nicht, während in Aceton aus beiden Isomeren ein Produkt mit dem Smp. 115—120° entstand, aus welchem sich das hochschmelzende Isomere leicht gewinnen liess. Das niedrigschmelzende Isomere lässt sich so mühelos in das hochschmelzende überführen.

Katalytische Hydrierung der N-Benzoyl- $\alpha$ -[(2-oxo-cyclohexyl)-methyl]-piperidine A und B.

500 mg des Isomeren A wurden in 10 cm<sup>3</sup> Eisessig mit einem Katalysator aus 100 mg Platinoxid hydriert. Nach 9 Stunden wurden 149 cm<sup>3</sup> (0°, 760 mm) Wasserstoff, d. i. 4 Mol, aufgenommen.

Unter denselben Bedingungen dauerte die Hydrierung des Isomeren B etwa 48 Stunden, wobei nach 30 Stunden noch 50 mg vorreduziertes Platinoxid zugesetzt wurde.

Nach dem Eindampfen des Lösungsmittels krystallisierten die Hydrierungsprodukte nicht. Sie wurden deshalb 3 Stunden unter Rückfluss mit 3 cm<sup>3</sup> Eisessig und 3 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure gekocht. Die in beiden Fällen wie gewöhnlich erhaltenen basischen Reaktionsprodukte (210 bzw. 260 mg) gaben mit Pikrolonsäure in Essigester das gleiche Pikrolonat des  $\alpha$ -[(2-Hexahydrobenzoxycyclohexyl)-methyl]-piperidins (XII) vom Smp. 198,5°.

3,738 mg Subst. gaben	8,341 mg CO <sub>2</sub>	und	2,414 mg H <sub>2</sub> O
C <sub>29</sub> H <sub>41</sub> O <sub>7</sub> N <sub>5</sub>	Ber. C 60,93	H 7,23%	
	Gef. „ 60,90	„ 7,23%	

Das Pikrat derselben Base schmolz aus Essigester umgelöst bei 178°.

1,971 mg Subst. gaben	4,023 mg CO <sub>2</sub>	und	1,183 mg H <sub>2</sub> O
C <sub>25</sub> H <sub>36</sub> O <sub>9</sub> N <sub>4</sub>	Ber. C 55,96	H 6,76%	
	Gef. „ 55,70	„ 6,72%	

Ein aus 2 g N-Benzoyl- $\alpha$ -[(2-oxo-cyclohexyl)-methyl]-piperidin durch katalytische Hydrierung hergestelltes Produkt wurde 9 Stunden mit 1 g Kaliumhydroxyd in 20 cm<sup>3</sup> Methanol gekocht. Aus dem Reaktionsprodukt wurde nur das unveränderte, neutrale Ausgangsprodukt zurückgewonnen. Dieses wurde 14 Stunden mit 3 cm<sup>3</sup> Eisessig und 3 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure unter Rückfluss gekocht. Man erhielt nach der Aufarbeitung 1,52 g öliges, basisches  $\alpha$ -[(2-Hexahydro-benzyloxy-cyclohexyl)-methyl]-piperidin. Nach 14-stündigem Kochen mit 1 g Kaliumhydroxyd in 20 cm<sup>3</sup> Methanol erhielten wir daraus 950 mg Basen, aus welchen mit Pikrolonsäure in Essigester sofort das Pikrolonat des  $\alpha$ -[(2-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-piperidin A vom Smp. 201—202° ausfiel, das mit den früher hergestellten Präparaten keine Schmelzpunktserniedrigung gab.

#### N-Carbobenzyloxy- $\alpha$ -[(2-oxy-cyclohexyl)-methyl]-piperidin A (XIII).

Zu 7 g  $\alpha$ -[(2-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-piperidin A (Smp. 85°) in 50 cm<sup>3</sup> Wasser und 50 cm<sup>3</sup> Äther wurden unter starkem Schütteln und Eiskühlung 6 g Carbobenzylochlorid<sup>1)</sup> und 0,75 g Magnesiumoxyd in drei gleichen Portionen zugegeben. Nach jeder Zugabe wurde bis zum vollständigen Verschwinden des Chlorid-Geruches geschüttelt. Nach einigen Stunden wurde mit Äther ausgeschüttelt, mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und verdünnter Salzsäure gewaschen und eingedampft. Es blieben 13 g eines gelben Öls zurück.

#### N-Carbobenzyloxy- $\alpha$ -[(2-oxo-cyclohexyl)-methyl]-piperidin (XIV).

Zu 6,85 g des N-Carbobenzyloxy-Alkohols in 100 cm<sup>3</sup> Eisessig wurden unter Eiskühlung 1,65 g Chromtrioxyd in 100 cm<sup>3</sup> Eisessig zugetropft, worauf man das Gemisch bei Zimmertemperatur über Nacht stehen liess. Die Aufarbeitung ergab 5,62 g neutrale Oxydationsprodukte, aus welchen durch Behandlung mit *Girard*-Reagens T 2,8 g Ketone abgetrennt werden konnten.

#### 11-Aza-perhydro-fluoren (XV).

2,8 g N-Carbobenzyloxy-keton wurden in 350 cm<sup>3</sup> Eisessig mit einem vorhydrierten Katalysator aus 1 g Platinoxyd hydriert. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator wurde mit einigen Tropfen konz. Salzsäure versetzt und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Aus dem Rückstand liessen sich 1,15 g Basen erhalten. Durch fraktionierte Destillation in einem *Hickman*-Kolben erhielten wir daraus 340 mg eines farblosen, leicht beweglichen Öls, welches bei 12 mm bis 100° übergang und 580 mg eines farblosen viskosen Öls, Sdp.<sub>0.1 mm</sub> 110°, welches kristallin erstarrte.

Die leichter flüchtige Fraktion wurde zusammen mit einem im Vorversuch erhaltenen, analogen Produkt in das Pikrat übergeführt; Ausbeute 875 mg aus 400 mg Base. Nach Umlösen aus Methanol schmolz die Verbindung bei 209°.

3,774 mg Subst. gaben 7,313 mg CO<sub>2</sub> und 2,014 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub> Ber. C 52,93 H 5,92%

Gef. „ 52,88 „ 5,97%

Die Base, welche aus dem Pikrat in Freiheit gesetzt und zweimal über Kalium rektifiziert wurde, bildete ein farbloses Öl, Sdp.<sub>12 mm</sub> 110—120° (Kragenkolben, Badtemperatur), welches mit Benzoylchlorid nicht reagierte.

3,858 mg Subst. gaben 11,378 mg CO<sub>2</sub> und 4,021 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N Ber. C 80,38 H 11,81%

Gef. „ 80,48 „ 11,66%

d<sub>4</sub><sup>22</sup> = 0,941; n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4932;

C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N<sub>(-C)</sub>, Mol. Refr. Ber. 54,96 Gef. 55,38

<sup>1)</sup> H. E. Carter, R. L. Frank und H. W. Johnston, *Organic Syntheses* **23**, 13 (1943).

Das Pikrolonat liess sich aus Chloroform-Essigester umlösen, Smp. 197,5°.

3,732 mg Subst. gaben 8,138 mg CO<sub>2</sub> und 2,226 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>O<sub>5</sub>N<sub>5</sub> Ber. C 59,58 H 6,59%  
Gef. „ 59,51 „ 6,67%

Aus der höher siedenden Fraktion, welche bei der Fraktionierung des Hydrierungsproduktes erhalten worden war, wurden 1,1 g des α-[(2-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-piperidin-A-pikrolonats gewonnen.

### Anhang.

Analog wie die entsprechenden Cyclohexyl-Derivate wurden folgende Derivate mit dem Cyclopentyl- oder Cycloheptyl-Rest hergestellt.<sup>1)</sup>

#### α-(Cyclopentyl-methyl)-pyridin<sup>2)</sup>

(aus Lithium-α-picolin und Cyclopentyl-bromid) bildete ein farbloses Öl vom Sdp.<sub>12mm</sub> 109—110°.

3,756 mg Subst. gaben 0,292 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (18°, 732 mm)

C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N Ber. N 8,69 Gef. N 8,78%

#### α-[(1-Oxy-cyclopentyl)-methyl]-pyridin

(aus Lithium-α-picolin und Cyclopentanon) war ebenfalls ölig und wurde zur Charakterisierung in das Pikrolonat übergeführt, welches aus Methanol umgelöst bei 182—184° (Zers.) schmolz.

3,740 mg Subst. gaben 7,849 mg CO<sub>2</sub> und 1,664 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub>N<sub>5</sub> Ber. C 57,13 H 5,25%  
Gef. „ 57,27 „ 4,98%

#### α-[(1-Oxy-cyclopentyl)-methyl]-piperidin

wurde durch Reduktion des entsprechenden Pyridin-Derivats mit Natrium und absolutem Alkohol hergestellt. Die freie Base krystallisierte aus Petroläther in farblosen Nadeln vom Smp. 81,5—83°.

3,692 mg Subst. gaben 9,708 mg CO<sub>2</sub> und 3,746 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>ON Ber. C 72,08 H 11,55%  
Gef. „ 71,76 „ 11,35%

#### α-(Cyclopentyl-methyl)-piperidin

liess sich sowohl durch Reduktion von α-(Cyclopentyl-methyl)-pyridin als auch durch katalytische Hydrierung des Wasserabspaltungsproduktes aus α-[(1-Oxy-cyclopentyl)-methyl]-piperidin gewinnen. Es bildete ein farbloses Öl vom Sdp.<sub>12mm</sub> 103—104°.

3,614 mg Subst. gaben 0,270 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (18°, 732 mm)

C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>N Ber. N 8,37 Gef. N 8,44%

#### α-(Cycloheptyl-methyl)-pyridin

(aus Lithium-α-picolin und Cycloheptyl-bromid), farbloses Öl vom Sdp.<sub>12mm</sub> 130°.

3,272 mg Subst. gaben 0,223 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (18°, 733 mm)

C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N Ber. N 7,40 Gef. N 7,71%

#### α-[(1-Oxy-cycloheptyl)-methyl]-pyridin

(aus Lithium-α-picolin und Cycloheptanon) bildet ein farbloses Öl, welches zur Charakterisierung in das Pikrolonat vom Smp. 203—204° (aus Methanol und Aceton) übergeführt wurde.

3,818 mg Subst. gaben 8,263 mg CO<sub>2</sub> und 1,864 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>O<sub>6</sub>N<sub>5</sub> Ber. C 58,84 H 5,80%  
Gef. „ 59,06 „ 5,46%

<sup>1)</sup> Mitbearbeitet von den HH. G. Milhaud †, A. Sameli, A. Laely und J. Wey.

<sup>2)</sup> Vgl. A. E. Tchüchibabine, Bl. [5] 5, 434 (1938).



$\alpha$ -[(1-Oxy-cycloheptyl)-methyl]-piperidin,

welches durch Reduktion des  $\alpha$ -[(1-Oxy-cycloheptyl)-methyl]-pyridins mit Natrium und absolutem Alkohol hergestellt wurde, kristallisierte aus Petroläther und schmolz nach Sublimation im Hochvakuum bei 99—100°.

3,788 mg Subst. gaben 10,241 mg CO<sub>2</sub> und 4,007 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>13</sub> H <sub>25</sub> ON	Ber. C 73,88	H 11,92%
	Gef. „ 73,78	„ 11,84%

 $\alpha$ -(Cycloheptyl-methyl)-piperidin.

Das durch Reduktion des  $\alpha$ -(Cycloheptyl-methyl)-pyridins mit Natrium und absolutem Alkohol erhaltene Produkt wurde im Vakuum rektifiziert und bildete ein farbloses Öl; Sdp.<sub>13 mm</sub> 145° (Kragenkolben, Badtemperatur).

4,261 mg Subst. gaben 0,278 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (15°, 717 mm)

C <sub>13</sub> H <sub>25</sub> N	Ber. N 7,17	Gef. N 7,29%
-----------------------------------	-------------	--------------

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von den HH. W. Manser und W. Ingold ausgeführt.

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

**Bei der Redaktion eingelaufene Bücher:**

(Die Redaktion verpflichtet sich nicht zur Besprechung der eingesandten Werke.)

***Livres reçus par la Rédaction:***

(La rédaction ne s'engage pas à publier des analyses des ouvrages qui lui sont soumis.)

Structural Inorganic Chemistry, by *A. F. Wells*, Oxford, at the Clarendon Press, 1945, VIII and 590 pages.

La sécurité dans l'installation et l'emploi des meules artificielles, Etudes et documents. série Fbis (sécurité industrielle), no 9, publié par le *Bureau international du Travail*, 1480, rue de l'Université, Montréal 2, Canada, IV + 194 pages, 1945, Fr. suisses 4. , Service des Publications, Bureau international du Travail, Genève.

**Erratum.**

Helv. 29, 272 (1946), mémoire n° 39, par *M. Berenstein, H. Paillard* et *E. Briner*, ligne 1, lire: «(p. de f. 63°)», au lieu de: «(p. de f. 50°)».

### Verleihung der Werdermedaille im Jahr 1946.

Im Jahre 1943 wurde zur Erinnerung an den langjährigen Chef der Sektion für Lebensmittelkontrolle im eidg. Gesundheitsamt die **Prof. J. Werder-Stiftung** mit Sitz in Bern errichtet. Diese Stiftung wird auch 1946 die Prof. J. Werder-Medaille sowie einen Geldpreis verabfolgen. Die Auszeichnung kann verliehen werden an Personen schweizerischer Nationalität, die sich auf dem Gebiete der Lebensmittelchemie ausgezeichnet oder in anderer Weise grosse Verdienste um die Kontrolle, Gesetzgebung oder Technologie der Lebensmittel erworben haben. Ausnahmsweise kann die Medaille auch ausländischen Forschern zuerkannt werden.

Die Bewerber um die Werder-Medaille haben ihre Gesuche mit schriftlicher Begründung bis spätestens zum 20. April 1946 an den Stiftungsrat der Prof. J. Werder-Stiftung, Laupenstrasse 19, Bern, einzureichen.

---

### Remise de la médaille Werder en 1946.

En 1943 a été institué à Berne la **Fondation du professeur J. Werder**, en souvenir de celui qui a été pendant de nombreuses années à la tête de la section du contrôle des denrées alimentaires du Service fédéral de l'hygiène publique. Cette institution distribuera en 1946 aussi la médaille du professeur Werder, ainsi qu'un prix en espèces. Médaille et prix peuvent être décernés aux personnes de nationalité suisse qui se sont distinguées dans le domaine de la chimie alimentaire ou qui, de toute autre manière, se sont acquis de grands mérites dans le contrôle, la législation ou la technologie des denrées alimentaires. Exceptionnellement, la médaille peut aussi être remise à des savants étrangers.

Les candidats à la médaille Werder doivent présenter par écrit une demande dûment fondée au Conseil de la Fondation du professeur J. Werder, Laupenstrasse 19, à Berne, pour le 20 avril 1946 au plus tard.

---

### Conferimento della medaglia Werder nell'anno 1946.

Nell'anno 1943 venne creata a Berna, in memoria del prof. J. Werder, che fu per molti anni capo della Sezione per il controllo dei viveri dell'Ufficio federale dell'igiene pubblica, la **fondazione portante il suo nome**. Questa fondazione assegnerà anche nel 1946 una medaglia Prof. J. Werder e un premio in danaro. Questa distinzione speciale potrà essere conferita a persone di nazionalità svizzera che hanno acquistati meriti particolari nel campo della chimica alimentare oppure nel controllo dei viveri, nella legislazione o nella tecnologia dei generi alimentari. Eccezionalmente la medaglia può anche essere assegnata a scienziati stranieri.

I candidati che intendono partecipare al concorso per la medaglia Werder devono presentare per iscritto la loro domanda motivata al Consiglio della fondazione prof. J. Werder, Laupenstrasse 19, Berna, al più tardi entro il 20 aprile 1946.