

70. Die Dipolmomente von Diphenyl-trichloräthan-Derivaten

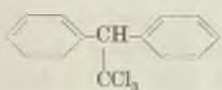
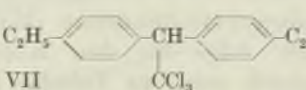
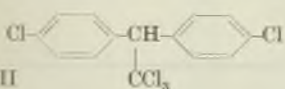
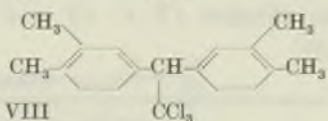
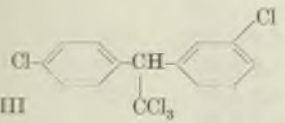
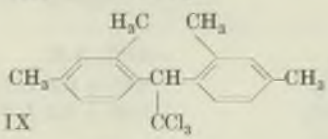
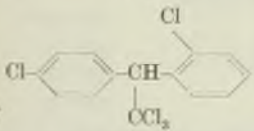
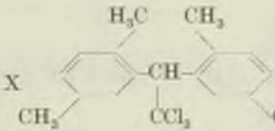
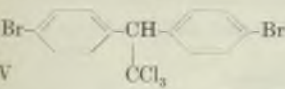
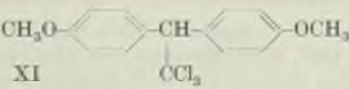
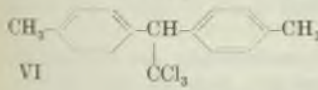
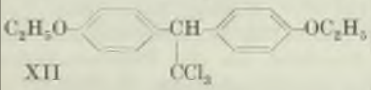
von H. Wild.

(14. II. 46.)

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Dipolmomente von 12 Derivaten des Diphenyl-trichloräthans bestimmt mit dem Ziel, Angaben über die Grösse der Valenzwinkel dieser Molekel machen zu können.

In Tabelle I sind die Resultate zusammengestellt¹⁾.

Tabelle I.

	μ		μ
I 	1,94 D	VII 	2,19 D
II 	1,12 D	VIII 	2,49 D
III 	1,77 D	IX 	2,50 D
IV 	2,24 D	X 	1,94 D
V 	1,19 D	XI 	2,87 D
VI 	2,19 D	XII 	2,97 D

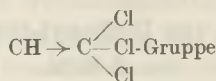
Für die Berechnung von Valenzwinkeln müssen die Momente der einzelnen funktionellen Gruppen bekannt sein²⁾. Die folgenden Gruppenmomente wurden für die Berechnungen verwendet:

¹⁾ Alle Messungen sind in Benzollösung ausgeführt worden.

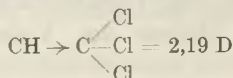
²⁾ Das Moment der C—H-Bindung wurde vernachlässigt.

C aliph \rightarrow C arom = 0,44 D	C arom \rightarrow OCH ₃ = 1,23 D
C arom \rightarrow Cl = 1,55 D	C arom \rightarrow OC ₂ H ₅ = 1,36 D
C arom \rightarrow Br = 1,55 D	C aliph \rightarrow Cl = 2,0 D ¹⁾

Das Moment der



in den Diphenyl-trichloräthanen kann aus dem p,p'-Ditoly- oder dem p,p'-Diäthyldiphenyl-trichloräthan entnommen werden, da die übrigen Gruppenmomente sich in diesen zwei Molekeln aufheben²⁾.



Aus diesem Gruppenmoment lässt sich der Winkel β zwischen den C-Cl-Valenzen berechnen. Setzt man das Moment der C-aliph \rightarrow Cl-Bindung zu 2,0³⁾, so folgt $\beta = 107^\circ 30'$.

Mit dem Cl-Cl-Abstand in der Trichlormethylgruppe beim p,p'-Dichlordiphenyl-trichloräthan (II)⁴⁾ von 2,89 Å.E. und dem Winkel $\beta = 107^\circ 30'$ folgt für den Kohlenstoff-Chlor-Abstand 1,79 Å.E. Zum Vergleich seien in Tabelle II die Cl-Cl und C-Cl-Abstände sowie die Winkel Cl-C-Cl von einigen Trichlormethanderivaten aufgeführt:

Tabelle II.

	Cl-Cl	C-Cl	β
CCl ₄	2,870 Å.E.	1,755 \pm 0,005 Å.E.	109° 28' ⁵⁾
CCl ₃	2,93 \pm 0,2 Å.E.	1,77 \pm 0,2 Å.E.	112° + 2' ⁵⁾
H ₂ CCl ₂	2,93 \pm 0,2 Å.E.	1,77 \pm 0,2 Å.E.	112° + 2' ⁵⁾
CH ₃ Cl	—	1,77 \pm 0,2 Å.E.	— ⁵⁾
CH ₃ -CCl ₃	—	—	111° 30' ⁶⁾
C ₆ H ₅ -CCl ₃	—	—	103° ⁷⁾
C ₆ H ₅ -CH-C ₆ H ₅	2,89 \pm 0,2 Å.E.	1,79	107° 30'
 CCl ₃		1,77	109° 28'

¹⁾ Vgl. P. C. Mahanti, Philos. Mag. [7] 20, 274 (1935) und L. G. Groves und S. Sugden, Soc. 1937, 1779, Momente von Alkylchloriden.

²⁾ Das Moment der C-H-Bindung wurde vernachlässigt.

³⁾ Vgl. P. C. Mahanti, Philos. Mag. [7] 20, 274 (1935) und L. G. Groves und S. Sugden, Soc. 1937, 1779, Momente von Alkylchloriden.

⁴⁾ Berechnet aus der Patterson-Analyse der Kristallstruktur des p,p'-Dichlordiphenyl-trichloräthans. Siehe: H. Wild und E. Brandenberger, Helv. 28, 1692 (1945).

⁵⁾ L. Pauling und L. O. Brockway, Am. Soc. 57, 2684 (1935) und L. E. Sutton und L. O. Brockway, Am. Soc. 57, 473 (1935). Aus Elektronenbeugungsversuchen.

⁶⁾ Berechnet aus dem Dipolmoment. $\mu_{\text{Dampf}} = 1,79$ mit $\mu_{\text{C-Cl}} = 2,0$; A. A. Maryott, M. E. Hobbs und P. M. Gross, Am. Soc. 63, 659 (1941). Vgl. auch L. E. Sutton, Proc. Roy. Soc. [A] 133, 668 (1931). $\mu = 1,57$ in Benzol. Mit diesem Moment würde $\beta = 113^\circ 30'$.

⁷⁾ A. Parts, Z. physikal. Ch. [B] 12, 323 (1931). $\mu = 2,15$ β berechnet mit $\mu_{\text{C-Cl}} = 2,0$; $\mu_{\text{C}_{\text{al}}-\text{C}_{\text{ar}}} = 0,44$.

Mit dem normalen Tetraederwinkel berechnet sich der C-Cl-Abstand zu 1,77 Å.E., ein Wert, der auch aus Elektronenbeugungsuntersuchungen an CHCl_3 , CH_2Cl_2 sichergestellt wurde¹⁾ (Tabelle II). Da infolge von Influenzwirkungen der einzelnen Bindungsmomente der aus dem Dipolmoment berechnete Valenzwinkel nicht immer der reelle zu sein braucht, scheinen uns der reguläre Tetraederwinkel und der C-Cl-Abstand von 1,77 Å.E. für die Trichlormethylgruppe der Diphenyl-trichloräthanderivate die wahrscheinlichen Werte zu sein²⁾.

Über die Valenzwinkel am Kohlenstoffatom, das zwischen den beiden Phenylkernen liegt, gibt Fig. 1 Aufschluss. α und γ beziehen sich auf folgende Winkel:

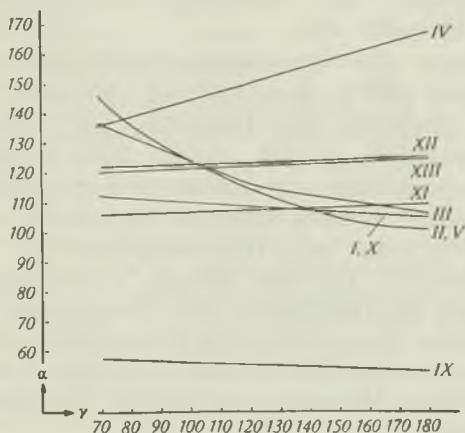
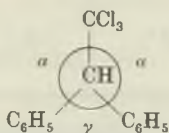


Fig. 1.

Die Winkel der Verbindungen I, II, III, V, VIII, X, XI, XII haben alle Werte, die zwischen 110° und 120° liegen.

Beim 2,2',5,5'-Tetramethyldiphenyl-trichloräthan (X) heben sich die Momente der beiden p-ständigen Methylgruppen auf, so dass diese Verbindung das gleiche Moment wie das Diphenyl-trichloräthan (I) haben muss.

In der Tabelle III seien zum Vergleich die Winkel am Brückenatom von einigen Verbindungen des Typus $\text{C}_6\text{H}_5\text{—R—C}_6\text{H}_5$ zusammengestellt:

¹⁾ L. Pauling, und L. O. Brockway, Am. Soc. 57, 2684 (1935) und L. E. Sutton und L. O. Brockway, Am. Soc. 57, 473 (1935). Aus Elektronenbeugungsversuchen.

²⁾ Beim CHCl_3 und CH_2Cl_2 führt der aus dem Dipolmoment berechnete Valenzwinkel zu falschen Werten. Vgl. L. E. Sutton und L. O. Brockway, loc. cit.

Tabelle III.

R	γ	R	γ
>CH_2	110 ^{0 1)}	$\text{>C} \begin{array}{l} \text{H} \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	116 ^{0 3)}
$\text{>C} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	111 ^{0 1)}	>O	128 ^{0 4)}
>C=O	>130 ^{0 1)}	>S	112 ^{0 1) 4)}
>C=CH_2	125 \pm 3 ^{0 2)}	>S=O	115 ^{0 5)}
$\text{>C} \begin{array}{l} \text{Cl} \\ \text{Cl} \end{array}$	106 ^{0 3)}	$\text{>S} \begin{array}{l} \text{O} \\ \text{O} \end{array}$	75 ^{0 1)}

Die Valenzwinkel der Diphenyl-trichloräthane ordnen sich diesem Schema zwanglos ein.

Die Berechnung der Valenzwinkel stellt sich bei den unsubstituierten und den nur in para-Stellung mit einer Gruppe, deren Moment in der Richtung der Drehachse der Phenylkerne liegt, substituierten besonders einfach, indem hier durch geometrische Addition der einzelnen Gruppenmomente zu dem gemessenen Moment die Winkel berechnet werden können. Es betrifft dies das p,p'-Dichlordiphenyl-(II), das p,p'-Dibromdiphenyl-(V) und das Diphenyl-trichloräthan (I). Bei den übrigen Verbindungen, deren Gesamtmoment durch die Drehbarkeit der Phenylkerne geändert wird, wurden bei Annahme einer vollständig freien Drehbarkeit die Winkel aus dem mittleren Moment der Molekel berechnet. Nach C. T. Zahn⁶⁾ lässt sich das mittlere Moment einer Molekel bei freier Drehbarkeit wie folgt berechnen:

$$\bar{\mu}^2 = \mu_0^2 + \sum_K \mu_K^2$$

wobei sich μ_0 aus den in den Drehachsen liegenden Komponenten und μ_K aus den zu den Drehachsen senkrecht stehenden Komponenten berechnet.

Im 2,2',4,4'-Tetramethyl-(IX) und im o,p'-Dichlor-diphenyl-trichloräthan (IV) treffen die erwähnten Voraussetzungen für eine vollständig freie Drehbarkeit der Phenylkerne offenbar nicht mehr zu;

¹⁾ A. Lüttringhaus, B. **73**, 141 (1940). Aus Ringschlussmethoden.

²⁾ Coates und L. E. Sutton, Soc. **1942**, 567. Aus Dipolmomenten.

³⁾ Bergmann, Z. physikal. Ch. [B] **17**, 81 (1932). Aus Dipolmomenten.

⁴⁾ L. E. Sutton, Soc. **1938**, 1871. Aus Dipolmomenten.

⁵⁾ L. E. Sutton, Proc. Roy. Soc. [A] **143**, 147 (1933). Aus Dipolmomenten.

⁶⁾ Phys. Z. **33**, 400 (1932).

eine Berechnung der Valenzwinkel würde zu ganz abnormalen Werten führen (Fig. 1).

Die übrigen Verbindungen erfüllen die Voraussetzungen und liefern Valenzwinkel zwischen 110° und 120° .

Das p,p'-Dianisyl- und das p,p'-Diphenetyl-trichloräthan haben am Phenylkern gewinkelte Substituenten. Für die Berechnung der Valenzwinkel wurde der Winkel des Gruppenmomentes der OCH_3 -, bzw. der OC_2H_5 -Gruppe mit der O—C-Bindung zu ca. 60° angenommen. Mit einem grössern Winkel, z. B. 70° , fallen die berechneten Valenzwinkel zu stark aus der Reihe. Für eine gehinderte freie Drehbarkeit besteht bei diesen zwei Substanzen kein Grund.

Ich danke Herrn Prof. Dr. W. D. Treadwell für eine wertvolle Diskussion.

Experimenteller Teil¹⁾.

Die Dielektrizitätskonstanten wurden mit einem Apparat der Firma *P. J. Kipp & Zonen*, Delft, gemessen. Als Eichsubstanz wurde reines Benzol verwendet; $\epsilon^{20^\circ} = 2,2825^2)$. Die Leerkapazität der Messzelle betrug 12,3 bzw. 1,6 cm. Die Genauigkeit der mit diesem Apparat bestimmten Kapazitätsunterschiede betrug $\pm 0,002$ cm, d. h. die Genauigkeit der Dielektrizitätskonstanten beträgt $\pm 0,0005$. Die Dichten der Benzollösungen wurden in Dilatometern von ca. 1 cm³ Inhalt bestimmt. Die Genauigkeit der Dichtebestimmung betrug $\pm 0,0001$ g/cm³. Die notwendige Temperaturkonstanz $\pm 0,02^\circ$ wurde mit einem Höpplerschen Thermostaten erreicht. Auf die Bestimmung der Brechungsindices (für die Berechnung von P_E) wurde verzichtet, da ein genügend genaues Refraktometer fehlte.

Berechnung der Dipolmomente: Die Molekularpolarisationen P_∞ wurden nach der Debyeschen Formel (in der bequemeren Form von *G. Hedestrand*³⁾) aus den experimentell bestimmten DK und Dichten berechnet. Auf eine experimentelle Bestimmung der Elektronenpolarisation P_E wurde, wie oben angeführt, verzichtet. Für P_E wurde jeweilen die aus den Eisenlohrschen Atomrefraktionen nach der chemischen Formel zu berechnende Molekularrefraktion eingesetzt. Die Atompolarisation wurde nicht berücksichtigt. Sie wird bei allen hier untersuchten Verbindungen ungefähr denselben Prozentsatz der Elektronenpolarisation ausmachen, so dass dadurch in die hier gemessenen Dipolmomente ein konstanter Fehler eingeht, der bei allen von der gleichen Grössenordnung sein wird⁴⁾. Die hier bestimmten Dipolmomente lassen streng genommen also nur einen Vergleich unter sich zu. Nach dem Obengesagten sind die in dieser Arbeit angegebenen Dipolmomente um ungefähr 0,1 D zu gross.

Lösungsmittel: Als Lösungsmittel für alle Messungen wurde Benzol verwendet.

$$\begin{aligned}d_1^{20} &= 0,8751 \\A &= 0,3422^5) \\B &= 14,59^5)\end{aligned}$$

Die Messungen wurden alle bei $20 \pm 0,02^\circ \text{C}$ ausgeführt.

Substanzen: Der grösste Teil der hier untersuchten Verbindungen wurde nach der bekannten Kondensation des entsprechenden Benzolderivates mit Chloral hergestellt. Zur Reinigung wurden sie aus Äthyl- oder Methylalkohol umkrystallisiert.

¹⁾ Mitbearbeitet von Hrn. A. Keller.

²⁾ Vgl. A. Eucken, Lehrbuch der chem. Physik (1938), S. 529.

³⁾ Z. physikal. Ch. [B] 2, 428 (1929). Vgl. auch H. Mohler, Helv. 20, 1447 (1937).

⁴⁾ Ein Fehler ähnlicher Art geht auch in die Dipolmomente ein durch die Verwendung der berechneten Molekularrefraktion an Stelle einer experimentell bestimmten.

⁵⁾ Die Bedeutung von A, B, $a \cdot \epsilon_1$, $b \cdot d_1$ siehe H. Mohler, Helv. 20, 1447 (1937).

Diphenyl-trichloräthan I wurde hergestellt durch Kondensation von Chloral und Benzol mit Monohydrat. Smp. 65°.

3,378 mg Subst. gaben 7,30 mg CO₂ und 1,19 mg H₂O

22,396 mg Subst. gaben 33,85 mg AgCl

C₁₄H₁₁Cl₃ Ber. C 59,0 H 3,8 Cl 37,2%
Gef. „ 58,97 „ 3,94 „ 37,39%

f ₂	d	ε	a · ε ₁	b · d ₁
0,00251	0,8777	2,3014	7,53	1,06
0,00425	0,8797	2,3085	6,12	1,08
0,00619	0,8821	2,3209	6,20	1,12
0,01271	0,8899	2,3624	6,28	1,16
0,01910	0,8963	2,3969	5,98	1,11

$$\overline{a \cdot \epsilon_1} = 6,14 \quad P_\infty = 153,65 \text{ cm}^3 \quad P_A + P_O = 79,35 \text{ cm}^3$$

$$\overline{b \cdot d_1} = 1,11 \quad P_E = 74,3 \text{ cm}^3 \quad \mu = 1,94 \text{ D}$$

p,p'-Dichlordiphenyl-trichloräthan II wurde analog I hergestellt. Smp. 110°

3,643 mg Subst. gaben 6,33 mg CO₂ und 0,87 mg H₂O

7,122 mg Subst. gaben 14,39 mg AgCl

C₁₄H₉Cl₅ Ber. C 47,6 H 2,5 Cl 49,9%
Gef. „ 47,42 „ 2,67 „ 49,98%

f ₂	d	ε	a · ε ₁	b · d ₁
0,00201	0,8778	2,2875	2,52	1,35
0,00354	0,8810	2,2894	1,96	1,66
0,00506	0,8825	2,2963	2,73	1,46
0,01023	0,8910	2,3080	2,49	1,56
0,01551	0,8990	2,3205	2,45	1,54

$$\overline{a \cdot \epsilon_1} = 2,43 \quad P_\infty = 110,5 \text{ cm}^3 \quad P_A + P_O = 26,5 \text{ cm}^3$$

$$\overline{b \cdot d_1} = 1,51 \quad P_E = 84,0 \text{ cm}^3 \quad \mu = 1,12 \text{ D}$$

p,m'-Dichlordiphenyl-trichloräthan III wurde nach der Synthese von H. L. Haller und Mitarbeiter¹⁾ von Hrn. Dr. H. Zaeslin hergestellt, Sdp._{0,3 mm} = 169—170°.

4,586 mg Subst. gaben 7,97 mg CO₂ und 1,13 mg H₂O

39,807 mg Subst. gaben 79,895 mg AgCl

C₁₄H₉Cl₅ Ber. C 47,6 H 2,5 Cl 49,9%
Gef. „ 47,43 „ 2,76 „ 49,65%

f ₂	d	ε	a · ε ₁	b · d ₁
0,00203	0,8782	2,2935	5,44	1,53
0,00356	0,8807	2,3003	4,98	1,57
0,00511	0,8828	2,3088	5,15	1,51
0,01027	0,8905	2,3369	5,29	1,50
0,01549	0,8998	2,3631	5,21	1,59

¹⁾ Am. Soc. 67, 1599 (1945).

$$\overline{a \cdot \varepsilon_1} = 5,21 \quad P_{\infty} = 150,2 \text{ cm}^3 \quad P_A + P_O = 66,2 \text{ cm}^3$$

$$\overline{b \cdot d_1} = 1,54 \quad P_E = 84,0 \text{ cm}^3 \quad \mu = 1,77 D$$

p,o'-Dichlordiphenyl-trichloräthan IV wurde nach der Synthese von Howard und Castler¹⁾ von Hrn. Dr. H. Zaeslin hergestellt. Smp. 75°.

3,197 mg Subst. gaben 5,56 mg CO₂ und 0,72 mg H₂O
12,084 mg Subst. gaben 24,35 mg AgCl

C₁₄H₉Cl₃ Ber. C 47,6 H 2,5 Cl 49,9%
Gef. „ 47,46 „ 2,52 „ 49,85%

f ₂	d	ε	a · ε ₁	b · d ₁
0,00202	0,8777	2,2974	7,38	1,29
0,00354	0,8785	2,3082	7,26	0,96
0,00503	0,8822	2,3187	7,20	1,41
0,01020	0,8872	2,3560	7,20	1,19
0,01549	0,8952	2,3981	7,47	1,30

$$\overline{a \cdot \varepsilon_1} = 7,30 \quad P_{\infty} = 190,3 \text{ cm}^3 \quad P_A + P_O = 106,3 \text{ cm}^3$$

$$\overline{b \cdot d_1} = 1,23 \quad P_E = 84,0 \text{ cm}^3 \quad \mu = 2,24 D$$

p,p'-Dibromdiphenyl-trichloräthan V, aus Brombenzol und Chloral. Smp. 140°.

3,289 mg Subst. gaben 4,60 mg CO₂ und 0,66 mg H₂O

C₁₄H₉Cl₃Br₂ Ber. C 37,9 H 2,05%
Gef. „ 38,17 „ 2,25%

f ₂	d	ε	a · ε ₁	b · d ₁
0,00080	—	2,2849	3,03	—
0,00121	—	2,2855	2,50	—
0,00161	0,8786	2,2914	5,48	2,15
0,00283	0,8816	2,2935	3,90	2,28
0,00405	0,8850	2,3056	3,55	2,44
0,00813	0,8950	2,3228	3,09	2,45
0,01235	0,9060	2,3381	2,81	2,50

$$\overline{a \cdot \varepsilon_1} = 3,00 \quad P_{\infty} = 120,1 \text{ cm}^3 \quad P_A + P_O = 30,3 \text{ cm}^3$$

$$\overline{b \cdot d_1} = 2,47 \quad P_E = 89,8 \text{ cm}^3 \quad \mu = 1,19 D$$

p,p'-Ditolyl-trichloräthan VI, hergestellt aus Toluol und Chloral. Smp. 89°.

3,981 mg Subst. gaben 8,94 mg CO₂ und 1,75 mg H₂O
22,396 mg Subst. gaben 33,85 mg AgCl

C₁₆H₁₅Cl₃ Ber. C 61,3 H 4,8 Cl 33,9%
Gef. „ 61,28 „ 4,92 „ 33,94%

¹⁾ Am. Soc. 57, 376 (1935).

f_2	d	ϵ	$a \cdot \epsilon_1$	$b \cdot d_1$
0,00228	0,8768	2,2960	5,90	0,73
0,00404	0,8793	2,3111	7,09	1,03
0,00586	0,8806	2,3251	7,26	0,93
0,01222	0,8874	2,3752	7,58	1,00
0,01755	0,8926	2,4165	7,64	1,00

$$\overline{a \cdot \epsilon_1} = 7,39 \quad P_\infty = 184,8 \text{ cm}^3 \quad P_A + P_O = 101,3 \text{ cm}^3$$

$$\overline{b \cdot d_1} = 0,996 \quad P_E = 83,5 \text{ cm}^3 \quad \mu = 2,19 \text{ D}$$

p,p'-Diäthylidiphenyl-trichloräthan VII, hergestellt aus Äthylbenzol und Chloral. Sdp. 0,2 mm = 180°¹⁾.

3,530 mg Subst. gaben 8,29 mg CO₂ und 1,85 mg H₂O

C₁₈H₁₉Cl₃ Ber. C 63,3 H 5,6%
Gef. „ 64,09 „ 5,86%

f_2	d	ϵ	$a \cdot \epsilon_1$	$b \cdot d_1$
0,00207	0,8780	2,2998	8,36	1,45
0,00372	0,8803	2,3133	8,28	1,42
0,00526	0,8827	2,3263	8,32	1,46
0,01075	0,8909	2,3671	7,87	1,48

$$\overline{a \cdot \epsilon_1} = 8,32 \quad P_\infty = 193,9 \text{ cm}^3 \quad P_A + P_O = 101,2 \text{ cm}^3$$

$$\overline{b \cdot d_1} = 1,45 \quad P_E = 92,7 \text{ cm}^3 \quad \mu = 2,19 \text{ D}$$

3,3',4,4'-Tetramethyldiphenyl-trichloräthan VIII, hergestellt aus o-Xylol und Chloral. Smp. 84°.

3,135 mg Subst. gaben 7,25 mg CO₂ und 1,56 mg H₂O

14,614 mg Subst. gaben 18,53 mg AgCl

C₁₈H₁₉Cl₃ Ber. C 63,3 H 5,6 Cl 31,1%
Gef. „ 63,11 „ 5,57 „ 31,37%

f_2	d	ϵ	$a \cdot \epsilon_1$	$b \cdot d_1$
0,00210	0,8774	2,3025	9,54	1,07
0,00368	0,8788	2,3173	9,43	0,99
0,00522	0,8809	2,3311	9,30	1,10
0,01064	0,8864	2,3865	9,78	1,06
0,01620	0,8919	2,4375	9,57	1,04

$$\overline{a \cdot \epsilon_1} = 9,52 \quad P_\infty = 223,7 \text{ cm}^3 \quad P_A + P_O = 131,0 \text{ cm}^3$$

$$\overline{b \cdot d_1} = 1,055 \quad P_E = 92,7 \text{ cm}^3 \quad \mu = 2,49 \text{ D}$$

2,2',4,4'-Tetramethyldiphenyl-trichloräthan IX, hergestellt aus m-Xylol und Chloral. Smp. 112°.

4,089 mg Subst. gaben 9,46 mg CO₂ und 2,03 mg H₂O

12,970 mg Subst. gaben 16,43 mg AgCl

C₁₈H₁₉Cl₃ Ber. C 63,3 H 5,6 Cl 31,1%
Gef. „ 63,13 „ 5,56 „ 31,34%

¹⁾ Diese Substanz enthielt Äthylenverbindung, da sich bei der Destillation etwas Chlorwasserstoff abgespalten hatte.

f_2	d	ε	$a \cdot \varepsilon_1$	$b \cdot d_1$
0,00212	0,8769	2,3017	9,04	0,83
0,00369	0,8783	2,3211	10,46	0,86
0,00528	0,8799	2,3312	9,22	0,91
0,01064	0,8862	2,3775	8,92	1,05
0,01615	0,8918	2,4259	8,87	1,03

$$\overline{a \cdot \varepsilon_1} = 9,30 \quad P_\infty = 223,9 \text{ cm}^3 \quad P_A + P_O = 131,2 \text{ cm}^3$$

$$\overline{b \cdot d_1} = 0,94 \quad P_E = 92,7 \text{ cm}^3 \quad \mu = 2,50 \text{ D}$$

2,2',5,5'-Tetramethyldiphenyl-trichloräthan X, hergestellt aus p-Xylol und Chloral. Dimorph: In der Kälte krystallisiert eine Verbindung mit Smp. = 88°, die sich mit der Zeit bei Zimmertemperatur in die Form mit Smp. 100° umwandelt.

3,719 mg Subst. gaben 8,62 mg CO₂ und 1,88 mg H₂O
 17,203 mg Subst. gaben 21,75 mg AgCl

C₁₈H₁₀Cl₃ Ber. C 63,3 H 5,6 Cl 31,1%
 Gef. „ 63,25 „ 5,66 „ 31,27%

f_2	d	ε	$a \cdot \varepsilon_1$	$b \cdot d_1$
0,00209	0,8773	2,2945	5,75	1,04
0,00368	0,8785	2,3039	5,81	0,93
0,00530	0,8800	2,3131	5,78	0,93
0,01070	0,8864	2,3479	6,10	1,06
0,01625	0,8917	2,3802	6,00	1,02

$$\overline{a \cdot \varepsilon_1} = 5,89 \quad P_\infty = 172,3 \text{ cm}^3 \quad P_A + P_O = 79,6 \text{ cm}^3$$

$$\overline{b \cdot d_1} = 0,996 \quad P_E = 92,7 \text{ cm}^3 \quad \mu = 1,94 \text{ D}$$

p,p'-Dianisyl-trichloräthan XI, aus Anisol und Chloral, Smp. 90°.

4,059 mg Subst. gaben 8,26 mg CO₂ und 1,65 mg H₂O

C₁₄H₁₂O₂Cl₃ Ber. C 55,6 H 4,4%
 Gef. „ 55,53 „ 4,55%

f_2	d	ε	$a \cdot \varepsilon_1$	$b \cdot d_1$
0,00208	0,8783	2,3106	13,48	1,54
0,00363	0,8801	2,3307	13,28	1,38
0,00521	0,8828	2,3468	12,34	1,47
0,01057	0,8897	2,4132	12,35	1,38
0,01595	0,8964	2,4715	11,85	1,33

$$\overline{a \cdot \varepsilon_1} = 12,7 \quad P_\infty = 261,3 \text{ cm}^3 \quad P_A + P_O = 174,4 \text{ cm}^3$$

$$\overline{b \cdot d_1} = 1,36 \quad P_E = 86,9 \text{ cm}^3 \quad \mu = 2,87 \text{ D}$$

p,p'-Diphenetyl-trichloräthan XII aus Phenetol und Chloral Smp. 108°.

4,059 mg Subst. gaben 8,58 mg CO₂ und 1,83 mg H₂O

14,297 mg Subst. gaben 16,32 mg AgCl

C₁₈H₁₉O₂Cl₃ Ber. C 57,8 H 5,1 Cl 28,5%
 Gef. „ 57,68 „ 5,05 „ 28,24%

f_2	d	ϵ	$a \cdot \epsilon_1$	$b \cdot d_1$
0,00192	0,8781	2,3084	13,50	1,58
0,00335	0,8799	2,3279	13,55	1,43
0,00484	0,8818	2,3581	15,65	1,39
0,00954	0,8875	2,4132	13,70	1,30
0,01478	0,8929	2,4836	13,61	1,50

$$\overline{a \cdot \epsilon_1} = 13,6 \quad P_\infty = 282,3 \text{ cm}^3 \quad P_A + P_O = 186,2 \text{ cm}^3$$

$$\overline{b \cdot d_1} = 1,43 \quad P_E = 96,1 \text{ cm}^3 \quad \mu = 2,97 \text{ D}$$

Die Mikroanalysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Fr. Dr. M. Schaerer) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Es wurden die Dipolmomente von 12 Derivaten des Diphenyl-trichloräthans gemessen.

Aus den Dipolmomenten konnten qualitative Angaben über die Winkel in der Trichlormethylgruppe und über die Winkel am Brückenkohlenstoff gemacht werden. Es wurde gezeigt, dass bei o-substituierten Diphenyl-trichloräthanen die freie Drehbarkeit der Phenylkerne aufgehoben ist.

Aus den wissenschaftlichen Laboratorien
der *J. R. Geigy AG.*, Basel.

71. Nachweis des Ytterbiums in Gemischen Seltener Erden

von G. Beck.

(22. II. 46.)

Unter den 17 Seltenen Erden liegen bis jetzt für Sc^1 , La^2), Ce und Eu^3) spezifische Nachweismethoden vor. Ein Nachweis für Ytterbium ist um so erwünschter, als es nicht wie andere Erden im sichtbaren Spektralbereich Absorptionsbanden aufweist. Während der Nachweis des Cers auf dessen Oxydierbarkeit zur vierwertigen Stufe beruht, gelingt er beim Europium auf Grund seiner Reduzierbarkeit zur zweiwertigen Stufe, in welcher Kakothelin tiefviolett gefärbt wird. Ytterbium lässt sich, wenn auch viel schwieriger, zu Yb^{2-} reduzieren. Dies ist nicht möglich mit Zink wie beim Europium, weshalb der Nachweis mit Kakothelin nicht gelingt. Die Reduktion erfolgt jedoch mit Magnesium oder besser mit Natriumamalgam.

¹) G. Beck, Mikroch. Acta 2, 9 (1937).

²) D. Krüger und E. Tschirch, B. 62, 2776 (1929).

³) G. Beck, Mikroch. Acta 3, 141 (1938).

Das hohe Reduktionspotential des Yb^{2+} -Ions lässt sich für einen Nachweis des Elementes verwenden, denn es gelingt damit, in gewissen organischen Säuren die Carboxyl- zu Aldehydgruppen zu reduzieren, die sich leicht durch Farbreaktionen nachweisen lassen. Oxalsäure wird in diesem Fall zu Glyoxylsäure reduziert, die durch Kondensation mit Naphtoresorcin an der auftretenden Rosafärbung sehr empfindlich nachgewiesen werden kann.

Für den Nachweis des Yb in Gemischen seltener Erden giesst man 1—2 cm^3 der zu untersuchenden Lösung, am besten als Sulfate in verdünnter Schwefelsäure, in einen kleinen Scheidetrichter, fügt zur Kühlung ein kleines Stück Eis hinzu, darauf ca. 0,5 cm^3 Natriumamalgam. (Dieses kann man leicht bereiten, indem man in ein Reagensglas 3—4 cm^3 Quecksilber einfüllt und ein etwa 0,5 cm^3 grosses Stück Natrium an einen dicken Glasstab befestigt und in das Quecksilber eintaucht. Die Vereinigung vollzieht sich meist nach dem Zerdrücken des Natriums unter leichtem Aufzischen.) Nach beendeter Reduktion wird das Amalgam abgelassen, dann gibt man sofort 3—4 Tropfen gesättigter und ausgekochter Oxalsäurelösung hinzu. Die Lösung soll noch soviel Säure enthalten, dass höchstens eine schwache Trübung entsteht. Darauf giesst man in ein Reagensglas, fügt eine Messerspitze Naphtoresorcin hinzu und das gleiche Volumen rauchender Salzsäure und erhitzt 1—2 Minuten zum Sieden, kühlt ab, verdünnt mit Wasser und extrahiert mit 1—2 cm^3 Äther. Eine Rosafärbung zeigt Ytterbium an. Europium gibt die Reaktion nicht, da dessen Reduktionspotential zu gering ist, um Oxalsäure in Glyoxylsäure überzuführen. Negativ verläuft die Reaktion mit folgenden Elementen, die zu den bezeichneten Ionisationsstufen reduziert werden: Ti^{2+} , Cr^{2+} , Mo^{3+} , Zr, Ta. Positiv fällt die Reaktion aus mit V^{2+} , U^{3+} , Nb^{3+} und Re^{3+} . Undeutlich ist die Reaktion mit Molybdän, da hier Nebenreaktionen eintreten und der Äther sich bräunlichrot färbt, und beim Wolfram, das nur schlecht reduziert wird. Oxydierende Säuren, wie Salpetersäure, stören die Reduktion mit Amalgam. Das Yb^{2+} -Ion ist sehr instabil und wird durch katalytische Einflüsse der Schwermetalle leicht oxydiert, selbst unter Luftabschluss¹⁾. Es tritt in diesem Fall Wasserstoffentwicklung ein. Deshalb müssen das Amalgam und die übrigen Reagentien sehr rein sein. Statt mit Naphtoresorcin und Salzsäure kann man die Reaktion auch mit Pyrogallol und Schwefelsäure ausführen, dagegen ist die Reaktion mit Tryptophan und Schwefelsäure weniger empfindlich. Nach der oben beschriebenen Reaktion lassen sich noch 1—2 γ Oxalsäure an der Rosafärbung des Äthers erkennen. Diese Menge würde im günstigsten Fall 3 γ Ytterbium entsprechen, doch wird wegen der oben erwähnten Schwierigkeiten diese Grenze kaum erreicht. Ist die Reaktion mit Kakothelin nach der Reduktion mit Zink und Salzsäure negativ, so ist der beschriebene Nachweis für Yb spezifisch.

Statt Oxalsäure kann man auch Phtalsäure-anhydrid verwenden, das in Phtalaldehydsäure übergeführt wird, und sich mit Naphtoresorcin ebenfalls zu einem roten Farbstoff kondensiert.

Bei der Prüfung von Ceriterden und einer Yttriumfraktion vom mittleren Atomgewicht 108 verlief der Nachweis für Ytterbium negativ, eine Gadoliniumfraktion mit wenig Erbinerden ergab ein schwach positives Resultat, sehr deutlich war der Nachweis, wie zu erwarten war, in den handelsüblichen Erbiumpräparaten.

Der *Stiftung zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung an der bernischen Hochschule* spreche ich für die Gewährung ihrer Mittel meinen besten Dank aus.

Bern, Mediz.-chem. Institut der Universität.

¹⁾ A. Brukl, Z. angew. Ch. 50, 25 (1937).

72. Einige Derivate der *d*-Galaktose und *d*-Fucose

von B. Iselin und T. Reihstein.

(23. II. 46.)

6-Tosyl-diaceton-*d*-galaktose (II)^a)^g)¹) liefert beim Erwärmen mit HCl in Methanol nach *Bell* u. *Williamson*¹⁾ 6-Tosyl- α -methyl-*d*-galaktosid-(1,5) (III); wir konnten die Ausbeute dieser Reaktion auf 88% steigern. Aus (III) entsteht bei der Acetonisierung in mässiger Ausbeute 6-Tosyl-3,4-isopropyliden- α -methyl-*d*-galaktosid-(1,5) (IV)^h)ⁱ), von dem wir ein amorphes Acetat (V) und ein kryst. Tosylat (VI) erhielten. Milde Hydrolyse von (VI) ergab das kryst. 2,6-Ditosyl- α -methyl-*d*-galaktosid-(1,5) (XII), das sich durch Acetonierung leicht wieder in (VI) überführen liess. Aus (V) entstand bei längerem Erhitzen mit NaJ in Aceton auf 120° das sirupöse Jodhydrin (VII), welches bei katalytischer Entjodung mit *Raney*-Nickel in alkalischer Lösung²⁾ unter gleichzeitiger Verseifung der Acetylgruppe 3,4-Isopropyliden- α -methyl-*d*-fucosid-(1,5) (IX) lieferte, das zwar nicht krystallisierte, aber in analysenreiner Form erhalten wurde. Aus (VI) entstand in analoger Weise über das sirupöse Jodhydrin (VIII) das kryst. 2-Tosyl-3,4-isopropyliden- α -methyl-*d*-fucosid-(1,5) (X).

Der Hauptzweck dieser Arbeit war, zu prüfen, ob sich die 2-ständige TsO-Gruppe in (X) durch CH₃S- ersetzen liesse. In diesem Falle hätte sich eine weitere Möglichkeit zur Bereitung von 2-Desoxyzuckern ergeben, da sich solche CH₃S-Verbindungen leicht katalytisch entschwefeln lassen³⁾⁴⁾. Beim Erhitzen von (X) mit NaSCH₃ in Methanol scheint aber (durch Umtosylierung?) lediglich (IX) zu entstehen, denn das sirupöse Rohprodukt war S-frei, destillierte wie (IX) und lieferte bei der Druckhydrierung⁵⁾ mit *Raney*-Nickel in Methanol in guter Ausbeute krystallisiertes α -Methyl-*d*-fucosid (XI). Die entsprechende *l*-Form ist von *Minsaas*⁶⁾ beschrieben. Auffallend ist die Abspaltung der Acetongruppe. Eine solche Reaktion ist unseres Wissens bei Druckhydrierungen mit *Raney*-Nickel bisher noch nie beobachtet worden. Sie hätte, wenn sie gut reproduzierbar wäre, ein gewisses präparatives Interesse. Die Prüfung, ob das zutrifft, musste aus Zeitmangel unterbleiben.

¹⁾ Die mit a)–k) bezeichneten Literaturzitate vgl. Formelseite.

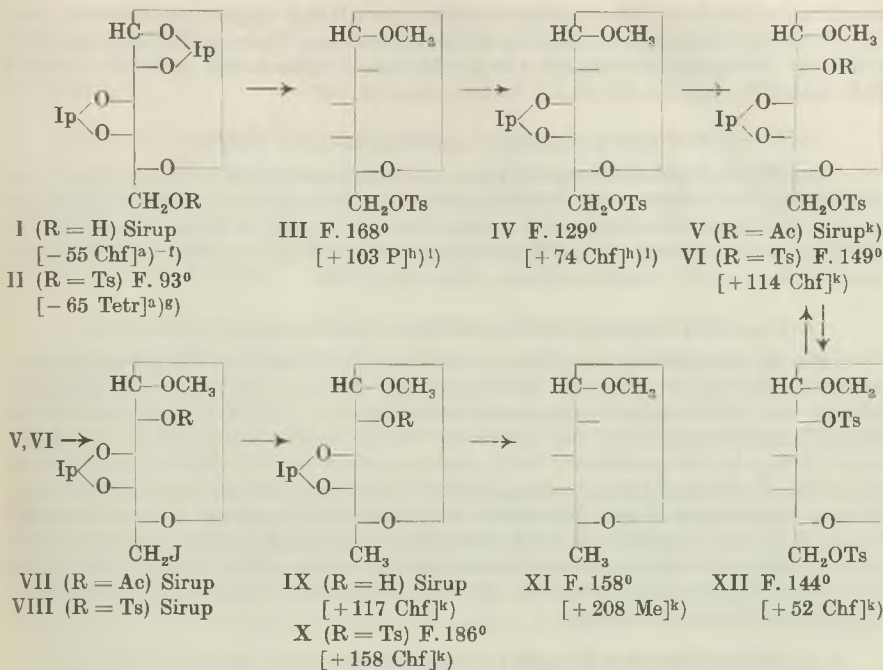
²⁾ Vgl. *P. A. Levene, J. Compton, J. Biol. Chem.* **111**, 325 (1935); *F. G. Young, R. C. Elderfield, J. Org. Chem.* **7**, 247 (1942).

³⁾ *J. Bougault, E. Cattelain, P. Chabrier, Bl. [5]*, **6**, 34 (1939); *C. r.* **208**, 657 (1939); *Bl. [5]*, **7**, 781 (1940).

⁴⁾ *R. Mozingo, D. E. Wolf, S. A. Harris, K. Folkers, Am. Soc.* **65**, 1013 (1943).

⁵⁾ Dieser Versuch wurde ausgeführt, bevor feststand, dass das Produkt S-frei war.

⁶⁾ *J. Minsaas, R.* **51**, 475 (1932).



Abkürzungen: Ac = CH₃CO—; Ts = p-CH₃C₆H₄SO₂—; Ip = Isopropyliden-. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: Chf = Chloroform; Tetr = Acetyltetrachlorid; P = Pyridin; Me = Methanol.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze ± 2°. Substanzproben durchwegs 2 Std. im Hochvakuum getrocknet, wenn keine andere Temperatur angegeben bei 80° zur Analyse und bei 60° zur Drehung. Übliche Aufarbeitung (mit CHCl₃) bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Äther (bzw. in CHCl₃), Waschen mit verd. HCl, Na₂CO₃ und H₂O, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen.

6-Tosyl-diaceton-*d*-galaktose-(1,5) (II)^{a)}g).

100 g *d*-Galaktose nach *Ohle* und *Berend*^{c)} acetoniert und nach *Glatthaar* u. *Reichstein*^{t)} aufgearbeitet. 28,7 g *d*-Galaktose blieben unverändert und wurden nochmals analog behandelt. Erhalten 15,7 g *d*-Galaktose und 97 g Diaceton-*d*-galaktose (I). In geringer Modifikation der Vorschrift von *Freudenberg* u. *Hixon*^{a)} 25 g im Hochvakuum

- a) *K. Freudenberg, R. Hixon, B. 56, 2119 (1923).*
- b) *K. Freudenberg, A. Doser, B. 58, 294 (1925).*
- c) *H. Ohle, G. Berend, B. 58, 2585 (1925).*
- d) *K. Freudenberg, K. Smeykal, B. 59, 100 (1926).*
- e) *K. Freudenberg, A. Noë, E. Knopf, B. 60, 238 (1927).*
- f) *C. Glatthaar, T. Reichstein, Helv. 20, 1537 (1937).*
- g) *K. Freudenberg, K. Raschig, B. 60, 1633 (1927).*
- h) *H. Ohle, H. Thiel, B. 66, 525 (1933).*
- i) *D. J. Bell, S. Williamson, Soc. 1938, 1196.*
- k) Vgl. exp. Teil dieser Arbeit.

destillierte (I) in 25 cm³ abs. Pyridin mit 27,5 g (= 1,5 Mol) reinem Tosylehlorid 1 Std. bei 0°, 15 Std. bei 15° und 1 Std. bei 40° stehen gelassen. Dann wenig H₂O zugesetzt. 1 Std. bei 15° stehen gelassen, mit 100 cm³ Methanol verdünnt und allmählich mit viel H₂O ausgefällt. Aus Alkohol 31,5 g Nadeln, Smp. 93—94°.

6-Tosyl- α -methyl-*d*-galaktosid-(1,5) (III)^b¹).

Aus (II) nach *Bell-Williamson*¹). Durch wiederholtes Erhitzen der jeweils erhaltenen Mutterlaugen mit 2-proz. HCl in Methanol konnte die Ausbeute auf 88% gesteigert werden. Die Reaktion verläuft auch langsam bei 18°. 5 g (II) in 50 cm³ 2-proz. HCl in Methanol stehen gelassen. Nach 2 Tagen beginnt Abscheidung von (III). Nach 4 Wochen waren 3,46 g (= 82%) auskristallisiert, Smp. 168—170°.

6-Tosyl-3,4-isopropyliden- α -methyl-*d*-galaktosid-(1,5) (IV)^b¹).

Bei der Acetonierung von (III) nach *Ohle* u. *Thiel*^b) blieb die Hauptmenge unverändert. Etwas besser verlief die Reaktion in der Wärme, wobei allerdings reichliche Mengen von Aceton-Kondensationsprodukten auftraten. 10 g (III) fein gepulvert in 500 cm³ Aceton suspendiert und mit 50 cm³ wasserfreiem CuSO₄ und 1,5 cm³ konz. H₂SO₄ 4 Tage bei 40° geschüttelt. CuSO₄ und unverändertes (III) abfiltriert, mit Aceton gewaschen. Tiefbraune Lösung mit gepulvertem K₂CO₃ geschüttelt (starke Aufhellung), filtriert, eingedampft. Kryst. Rückstand (6,8 g) mit wenig warmem Aceton behandelt. Ca. 1 g (III) blieb ungelöst und wurde abfiltriert. Eingedampfte Mutterlauge mit Petroläther verrieben. Unlösliche Anteile (4,8 g) gaben aus Aceton-Äther 3,36 g (= 30%) (IV) in farblosen Nadeln, Smp. 129—130°. Das nicht umgesetzte (III) liess sich dem CuSO₄ mit heissem Methanol entziehen.

2-Acetyl-6-tosyl-3,4-isopropyliden- α -methyl-*d*-galaktosid-(1,5) (V).

1 g 6-Tosyl-3,4-isopropyliden- α -methyl-*d*-galaktosid-(1,5) (IV), Smp. 129—130°, in 3 cm³ abs. Pyridin und 1 cm³ Acetanhydrid 30 Std. bei 30° stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung mit CHCl₃ gab 1,1 g leicht gelblichen Sirup.

2,6-Ditosyl-3,4-isopropyliden- α -methyl-*d*-galaktosid-(1,5) (VI).

1 g 6-Tosyl-3,4-isopropyliden- α -methyl-*d*-galaktosid-(1,5) (IV), Smp. 129—130°. und 2 g reines Tosylehlorid in 3 cm³ abs. Pyridin 48 Std. unter H₂O-Ausschluss bei 30° stehen gelassen. Mit 0,5 cm³ Eiswasser versetzt und 3 Std. bei 18° stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung mit Chloroform gab 1,41 g Rohprodukt. Aus Methanol 0,917 g feine Nadeln, Smp. 149—150°, $[\alpha]_D^{20} = +113,5^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,766$ in CHCl₃).

7,772 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{12} = +0,87^\circ \pm 0,02^\circ$

3,720 mg Subst. gaben 7,207 mg CO₂ und 1,870 mg H₂O

6,794 mg Subst. verbr. 5,120 cm³ 0,01-n. KOH (*Pregl*)

C ₂₄ H ₃₀ O ₁₀ S ₂ (542,60)	Ber. C 53,12	H 5,57	S 11,82%
	Gef. „ 52,87	„ 5,62	„ 12,08%

2,6-Ditosyl- α -methyl-*d*-galaktosid-(1,5) (XII).

2,6-Ditosyl-3,4-isopropyliden- α -methyl-*d*-galaktosid-(1,5) (VI), Smp. 149—150°, mit 10-facher Menge Methanol, das wenig *p*-Toluolsulfosäure enthält, erwärmt, bis alle Kristalle gelöst waren. Einengen im Vakuum und Zusatz von Äther gab lange Nadeln. Aus Aceton-Äther Smp. 144—145°, $[\alpha]_D^{20} = +52,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,997$ in Chloroform).

10,064 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +0,52^\circ \pm 0,02^\circ$

3,796 mg Subst. gaben 6,957 mg CO₂ und 1,815 mg H₂O

C ₂₁ H ₂₆ O ₁₀ S ₂ (502,54)	Ber. C 50,19	H 5,22%
	Gef. „ 50,01	„ 5,35%

Reacetonierung: 1 g (XII) in 30 cm³ Aceton, 5 g wasserfreies CuSO₄ und 0,1 cm³ konz. H₂SO₄, 45 Std. bei 18° geschüttelt. Filtriert, Filtrat mit gepulvertem K₂CO₃ geschüttelt. Filtriert, Filtrat eingedampft. Aus Aceton-Äther 1,02 g (VI), Smp. 149—150° (Mischprobe).

2-Acetyl-6-jod-3,4-isopropyliden- α -methyl-*d*-fucosid-(1,5) (VII).

1 g 2-Acetyl-6-tosyl-3,4-isopropyliden- α -methyl-*d*-galaktosid-(1,5) (V) (Sirup) und 0,7 g (2 Mol) NaJ in 5 cm³ trockenem Aceton im Einschlußrohr 6 Std. auf 120° erhitzt. Nach Erkalten ausgeschiedenes Na-Tosylat abfiltriert und mit Aceton u. Äther gewaschen. 0,361 g (= 80%). Übliche Aufarbeitung des roten Filtrats mit CHCl₃ gab 0,603 g (= 67%) gelblichen Sirup.

3,4-Isopropyliden- α -methyl-*d*-fucosid-(1,5) (IX).

0,6 g rohes 2-Acetyl-6-jod-3,4-isopropyliden- α -methyl-*d*-fucosid-(1,5) (VII) mit 3 cm³ Methanol und dem aus 0,5 g Ni-Al-Legierung frisch bereiteten und mit Methanol gewaschenen *Raney*-Nickel¹⁾ in H₂-Atmosphäre geschüttelt. Innerhalb einer Stunde wurden 18 cm³ 0,8-proz. NaOH in Methanol zugetropft. Gasaufnahme total nur 20,2 cm³ (ber. 38,7 cm³).

Nach Filtration wurde zur völligen Verseifung kurz erwärmt, mit CO₂ neutralisiert und im Vakuum eingedampft. Rückstand in Aceton aufgenommen, filtrierte Lösg. im Vakuum eingedampft. Rückstand in CHCl₃ aufgenommen, filtriert und Filtrat eingedampft. Rückstand (0,324 g) gab aus Äther-Petroläther 35 mg (IV), Smp. 129°. Mutterlauge im Molekularkolben destilliert. Bei 0,01 mm und 60° Badtemperatur destilliert die Hauptmenge als leichtflüssiges farbloses Öl. $[\alpha]_D^{21} = +116,8^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2,096$ in CHCl₃).

21,160 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = +2,45^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

4.238 mg Subst. gaben 8,533 mg CO₂ und 3,161 mg H₂O

C₁₀H₁₈O₅ (218,24) Ber. C 55,03 H 8,31%
Gef. „ 54,95 „ 8,35%

2-Tosyl-6-jod-3,4-isopropyliden- α -methyl-*d*-fucosid-(1,5) (VIII).

3 g 2,6-Ditosyl-3,4-isopropyliden- α -methyl-*d*-galaktosid-(1,5) (VI), Smp. 149—150°, mit 1,67 g (= 2 Mol) NaJ in 10 cm³ Aceton 6 Std. auf 120° erhitzt. Erhalten wurden 0,985 g (= 91%) Na-Tosylat. Aufarbeitung der Mutterlauge mit CHCl₃ gab 2,71 g Rohprodukt. Aus Äther-Petroläther 0,335 g kryst. Ausgangsmaterial (VI). Mutterlauge (2,36 g = 86%) wurde direkt zur Hydrierung verwendet.

2-Tosyl-3,4-isopropyliden- α -methyl-*d*-fucosid-(1,5) (X).

2,3 g rohes Jodhydrin (VIII) in 30 cm³ Methanol mit dem aus 1 g Ni-Al-Legierung bereiteten *Raney*-Nickel unter Zutropfen von 30 cm³ 0,8-proz. NaOH in Methanol innerhalb 1 Std. hydriert. H₂-Aufnahme 90 cm³ (ber. 115,3 cm³).

Nach Filtration Aufarbeitung wie bei (IX). 1,81 g Rohprodukt. Aus Methanol, dann aus Aceton-Äther 1,24 g Octaeder oder Prismen, Smp. 186—188°. $[\alpha]_D^{12} = +157,8^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,096$ in CHCl₃).

11,116 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{12} = +1,73^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,662 mg Subst. gaben 7,379 mg CO₂ und 2,173 mg H₂O

8,010 mg Subst. verbr. 4,265 cm³ 0,01-n. KOH (*Pregl*)

C₁₇H₂₄O₇S (372,42) Ber. C 54,82 H 6,50 S 8,61%
Gef. „ 54,99 „ 6,65 „ 8,53%

¹⁾ Wir danken Hrn. M. *Raney*, Chattanooga, U.S.A., für dieses Material.

²⁾ Am. Pat. 1 628 190; vgl. L. W. *Covert*, H. *Adkins*, Am. Soc. 54, 4116 (1932).

α -Methyl-*d*-fucosid (XI)¹).

0,15 g Natrium in 2 cm³ Methanol gelöst, auf 0° abgekühlt, 0,6 cm³ (2 Mol ber. auf Na) Methylmercaptan eingetragen und Überschuss durch Erwärmen auf 20° entfernt. 0,45 g 2-Tosyl-3,4-isopropyliden- α -methyl-*d*-fucosid-(1,5) (X), Smp. 186—188°, eingetragen, im Einschlussrohr 20 Std. auf 100° erhitzt. Na-Tosylat scheidet sich beim Erkalten ab. Übliche Aufarbeitung mit CHCl₃ gab 0,27 g gelblichen Sirup, im Hochvakuum bei 0,01 mm und 50° Badtemperatur fast vollständig destillierbar. Farbloses leichtbewegliches Destillat (247 mg = 93%, falls (IX) vorlag), S-frei.

240 mg dieses Destillats wurden in 10 cm³ Methanol mit Raney-Nickel aus 0,5 g Ni-Al-Legierung 3 Std. bei 80° und 170 Atm. Wasserstoff hydriert. Nach Filtration wurde im Vakuum eingedampft. Teilweise kryst. Produkt mit Äther digeriert; gelöst 72 mg Sirup (destilliert im Hochvakuum wie (IX)). Gut mit Äther gewaschene Krystalle (137 mg) im Molekularkolben bei 0,04 mm und 100° Badtemperatur sublimiert. Aus Aceton-Äther 116 mg dreieckige Blättchen, Smp. 158—159°; $[\alpha]_D^{21} = +207,8^\circ \pm 2,5^\circ$ ($c = 0,972$ in Methanol).

9,815 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = +2,02^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse über P₂O₅ getrocknet, im Schweinchen eingewogen.

3,744 mg Subst. gaben 6,461 mg CO₂ und 2,667 mg H₂O

C₇H₁₄O₅ (178,18) Ber. C 47,18 H 7,92%

Gef. ,, 47,09 ,, 7,97%

Die Substanz war leicht löslich in Wasser und Methanol, mässig in Aceton, fast unlöslich in Chloroform und Äther. Fehling'sche Lösung wurde nicht reduziert. Minsaas²) fand für die *l*-Form Smp. 157,5—158,5°; $[\alpha]_D^{20} = -197,45^\circ$ (in Wasser).

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

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

73. Über die stereoisomeren Dibenzoyl-äthylene und ihre Dihydroverbindungen

von H. Keller, R. Pasternak und H. v. Halban.

(1. III. 46.)

Im Zusammenhang mit unseren Untersuchungen über die Photochemie des Tetrabenzoyl-äthylens³) war es von Interesse, das optische und polarographische Verhalten der stereoisomeren Dibenzoyl-äthylene kennen zu lernen.

Bekanntlich wird das trans-Dibenzoyl-äthylen bei der Einwirkung von Licht in das cis-Dibenzoyl-äthylen verwandelt. Paal und Schulze⁴) haben auf präparativer Basis gezeigt, dass diese Um-

¹) Dieser Versuch wurde ausgeführt, um die TsO-Gruppe durch CH₃S— zu ersetzen. Die Acetonabspaltung trat wahrscheinlich bei der Druckhydrierung ein.

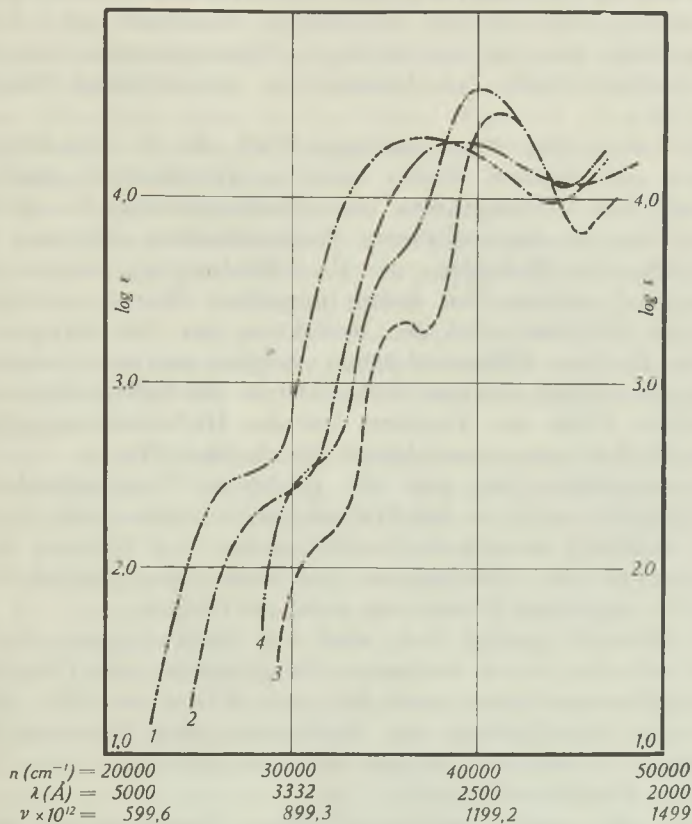
²) J. Minsaas, R. 51, 475 (1932).

³) Keller, H., und v. Halban, H., Helv. 28, 542 (1945) und die dort angeführten früheren Veröffentlichungen.

⁴) Paal, C., und Schulze, H., B. 35, 174 (1902).

lagerung quantitativ verläuft. Wir konnten auch auf spektrographischem Wege diese Beobachtung voll bestätigen.

Die Spektren der beiden stereoisomeren Dibenzoyl-äthylene (Kurve 1 und 2) unterscheiden sich ihrer Form nach nur wenig. Der räumlich verschiedene Bau der beiden Äthylene kommt in der Lichtabsorption durch eine Verschiebung des ganzen Spektrums nach längeren Wellen zum Ausdruck; es verschiebt sich das Spektrum der trans-Verbindung um ca. 45×10^{12} Frequenzeinheiten ins längerwellige Spektralgebiet gegenüber dem der cis-Verbindung.



- · — · — 1 = trans-Dibenzoyl-äthylene in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} + \text{HCl}$
- · — · — 2 = cis-Dibenzoyl-äthylene in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} + \text{HCl}$
- · — · — 3 = Dibenzoyl-äthan in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} + \text{HCl}$
- · — · — 4 = dimeres Dihydroderivat v. trans-Dibenzoyl-äthylene in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} + \text{HCl}$.

Fig. 1.

Cis- und trans-Dibenzoyl-äthylene lassen sich wechselseitig ineinander überführen; bemerkenswert ist dabei, dass die trans-Verbindung nur durch Licht in die cis-Verbindung verwandelt

werden kann, während umgekehrt die cis-Verbindung nur mit chemischen Reagenzien (welche bei der trans-Verbindung keinen Einfluss auszuüben vermögen) eine Umwandlung erleidet¹⁾. Wir haben auch diese Umwandlung von cis-Dibenzoyl-äthylen in die trans-Verbindung spektrographisch verfolgt. Dabei konnten wir feststellen, dass die Reaktion quantitativ verläuft.

Die polarographischen Untersuchungen der beiden stereoisomeren Dibenzoyl-äthylene ergaben ebenfalls einen deutlichen Unterschied zwischen den beiden Verbindungen.

Die beiden Dibenzoyl-äthylene zeigen bei der Reduktion an der tropfenden H_2 -Hg-Elektrode zwei Stufen. *Pasternak* und *v. Halban*²⁾ haben gezeigt, dass bei mehrstufigen Polarogrammen eine Zuordnung einzelner Stufen zu bestimmten reduzierbaren Bindungen möglich ist.

Wir haben hier einen analogen Fall: die in den Dibenzoyl-äthylenen auftretenden Stufen konnten wir ebenfalls durch Vergleich mit dem Polarogramm von Dibenzoyl-äthan in der Weise festlegen, dass die bei positiveren Potentialwerten gelegenen Stufen der Äthylene der Reduktion der C=C-Bindung zugewiesen werden konnten. Die zweiten, bei hohen negativen Werten auftretenden Stufen der Äthylene sind der Reduktion der CO-Gruppen zuzuschreiben, da beim Dibenzoyl-äthan, welches nur noch reduzierbare CO-Gruppen enthält, nur eine Stufe auftritt. Die Halbstufenpotentiale der zweiten Stufe der Äthylene und das Halbstufenpotential von Dibenzoyl-äthan zeigen annähernd die gleichen Werte.

Bemerkenswert ist, dass die räumliche Verschiedenheit der beiden Äthylene auch in den Halbstufenpotentialen zum Ausdruck kommt, so erfolgt sowohl die Reduktion der C=C-Bindung als auch die Reduktion der CO-Gruppen bei trans-Dibenzoyl-äthylen bei niedrigeren negativen Werten als beim cis-Derivat.

Wie *Herold*³⁾ gezeigt hat, wird bei Verbindungen, die Keto-Gruppen enthalten, durch bestimmte Substituenten eine Verschiebung des Absorptionsspektrums nach längeren Wellen bewirkt, während andere eine Verschiebung des Spektrums nach kürzeren Wellen hervorrufen. Er schliesst daraus auf eine Erhöhung bzw. Verringerung der Reaktionsfähigkeit.

Wenn wir unsere polarographischen Messergebnisse mit den Absorptionsspektren vergleichen, so können wir feststellen, dass die trans-Verbindung bei niedrigeren negativen Potentialen reduziert wird und im längerwelligen Spektralgebiet absorbiert als die cis-Verbindung, d. h. also, dass die reduzierbaren Gruppen (C=C- und CO-Bindungen) in der trans-Konfiguration gegenüber der H_2 -Hg-

¹⁾ *Paal, C., und Schulze, H., B. 35, 174 (1902).*

²⁾ *Pasternak, R., und v. Halban, H., Helv. 29, 190 (1946).*

³⁾ *Herold, W., Z. physikal. Ch. [B] 18, 265 (1932).*

Elektrode reaktionsfähiger sind als in der cis-Anordnung. Wir haben hier also eine Bestätigung der Ansichten von *Herold*, da die spektrographischen und polarographischen Messergebnisse zum gleichen Resultate führen.

Neben den Unterschieden in den Halbstufenpotentialen zwischen cis- und trans-Dibenzoyl-äthylen ist der Unterschied in den Stufenhöhen¹⁾ der untersuchten Verbindungen höchst bemerkenswert. Die erste Stufe, welche der Reduktion der C=C-Bindung zugeschrieben werden kann, ist bei beiden Äthylenen gleich, während die CO-Stufe bei trans-Äthylen nur halb so gross ist wie bei cis-Äthylen. Wir sind vorderhand nicht in der Lage, diese Versuchsergebnisse zu deuten, denn eine Verringerung der Stufenhöhe bei trans-Äthylen würde auf eine partielle Reduktion der Keto-Gruppen hinweisen, etwa in der Weise, dass nur eine CO-Gruppe reduziert würde. Wir beabsichtigen, weitere Versuche zur Abklärung dieser Frage durchzuführen.

Weiter haben wir die beiden stereoisomeren Äthylene katalytisch (mit Pt als Katalysator) reduziert, wobei wir verschiedene Hydroprodukte isolieren konnten. Bei der Reduktion der cis-Verbindung erhielten wir Dibenzoyl-äthan, während bei der Reduktion von trans-Dibenzoyl-äthylen je nach den Versuchsbedingungen verschiedene Reduktionsprodukte isoliert wurden. Unsere Versuche decken sich hier mit den von *Weygand* und Mitarbeitern²⁾ gemachten Erfahrungen.

Unter diesen Hydrierungsprodukten des trans-Dibenzoyl-äthylens existiert eine Verbindung, die die gleiche Bruttozusammensetzung aufweist wie das Dibenzoyl-äthan, aber doppeltes Molekulargewicht besitzt, also offensichtlich ein dimeres Derivat darstellt. Diese Verbindung entsteht bei der Reduktion unter Aufnahme von einem Mol Wasserstoff. Von *Weygand* und *Meusel*²⁾ wurde die Vermutung geäussert, dass es sich um 1,2-Dioxy-1,2-diphenyl-4,5-dibenzoyl-cyclohexan handeln könnte.

Die Spektren der beiden Dihydroderivate unterscheiden sich voneinander in derselben Art wie die zugehörigen cis- und trans-Äthylene, d. h. ihre Form ist im wesentlichen gleich, nur ihre Lage ist verschieden. Es ist auch das Spektrum des Dihydroproduktes, welches aus trans-Dibenzoyl-äthylen hergestellt wurde, gegenüber demjenigen von cis-Äthylen, dem Dibenzoyl-äthan, ins langwellige Spektralgebiet verschoben, und zwar um ungefähr gleichviel Frequenzeinheiten wie bei den cis- und trans-Äthylenen.

¹⁾ Unter Stufenhöhen sind hier die ungefähren relativen Werte der Stufenhöhen der einzelnen Verbindungen zu verstehen, und zwar bei gleichen Versuchsbedingungen und gleicher Konzentration der Lösungen. Es handelt sich für uns nur um einen qualitativen Vergleich.

²⁾ *Weygand, C.*, und *Lanzendorf, W.*, J. pr. [2] **151**, 213 (1938); *Weygand, C.*, und *Meusel, W.*, B. **76**, 498 (1943).

Bemerkenswert ist, dass das ϵ des Dihydroproduktes (im Maximum) von trans-Äthylen ($\epsilon = 3,99 \times 10^4$) doppelt so gross ist wie das ϵ des trans-Dibenzoyl-äthylens ($\epsilon = 2,14 \times 10^4$); dieser Befund spricht ebenfalls für eine Dimerisierung.

Die polarographischen Aufnahmen von Dibenzoyl-äthan und dem dimeren Dihydroprodukt weisen je eine Stufe auf, welche der Reduktion der CO-Gruppe zugeschrieben werden kann. Die Stufenhöhe von Dibenzoyl-äthan und dem Dihydroderivat von trans-Äthylen ist gleich, d. h. es sind in beiden Verbindungen je zwei CO-Gruppen reduziert worden. Auch diese Tatsache kann als Stütze für die von Weygand und Mitarbeitern¹⁾ vorgeschlagene Formulierung gelten, denn nach der genannten Formulierung können nur zwei CO-Gruppen reduziert werden. Weiter konnten wir aktiven Wasserstoff nachweisen, allerdings sind unsere Werte zu niedrig. Wir werden versuchen, diese Unstimmigkeiten aufzuklären; erfahrungsgemäss liefern tertiär gebundene OH-Gruppen öfters zu niedrige Werte. Es sei noch erwähnt, dass die Acetylierung der Verbindung negativ verlief.

Die Halbstufenpotentiale beider Dihydroprodukte unterscheiden sich voneinander und zeigen ungefähr Übereinstimmung mit denjenigen der CO-Bindungen der entsprechenden cis-trans-Äthylene, wie folgende Übersicht zeigt.

Substanz	Halbstufenpotentiale		Stufenhöhe	
	CO-Bindg.	C-C-Bindg.	C=C-Bindg.	CO-Bindg.
Dibenzoyl-äthylen				
cis . . .	-1,90 Volt	-0,75 Volt	1	2
trans . .	-1,54 Volt	-0,46 Volt	1	1
Dihydroderivat von Dibenzoyl-äthylen				
trans . .	-1,54 Volt			2
Dibenzoyl-äthan . . .	-1,70 Volt			2

Bruni²⁾ führt aus, dass bei Äthylenisomeren nur die stabilere Form imstande ist, mit der entsprechenden gesättigten Verbindung Mischkrystalle zu bilden. Wir haben Dibenzoyl-äthan mit trans-Dibenzoyl-äthylen innig vermischt und erwärmt. Dabei ergab sich keine Schmelzpunktserniedrigung, sondern an der homogenen Schmelze konnten wir eindeutig die Bildung von Mischkrystallen beobachten. Das genau gleiche Verhalten zeigt eine Schmelze von trans-Dibenzoyl-äthylen mit dem dimeren Dihydroderivat, wie die im polarisierten Licht aufgenommenen Mikrophotos zeigen (Fig. 2-5).

¹⁾ Weygand, C. und Lanzendorf, W., J. pr. [2] 151, 213 (1938); Weygand, C., und Meusel, W., B. 76, 498 (1943).

²⁾ Bruni, G., siehe Ahrens, F. B., Sammlung chem. und chem.-techn. Vorträge, VI, 461 (1900).



Fig. 2.
Dibenzoyl-äthan.



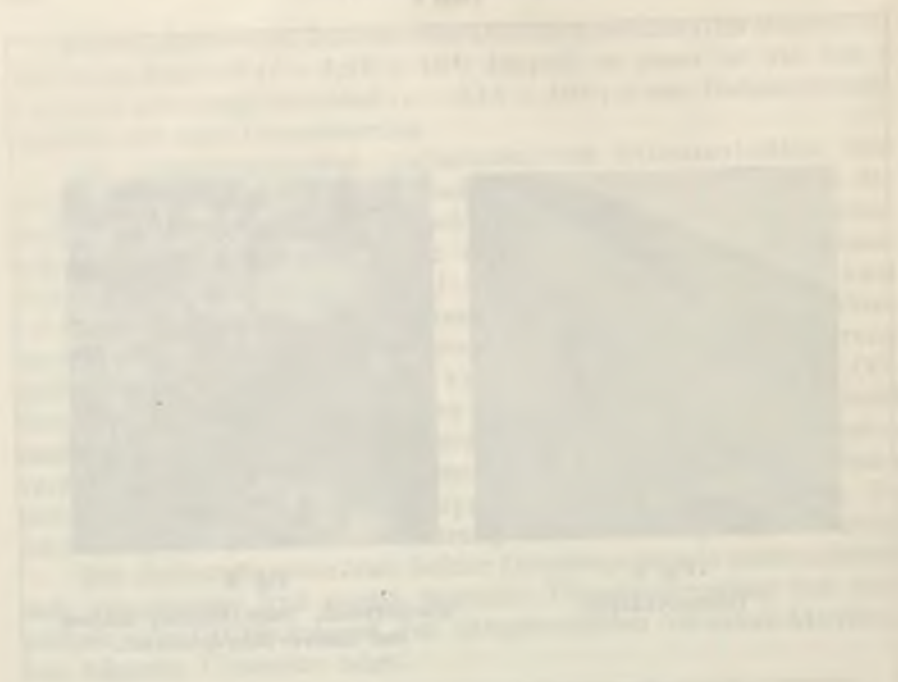
Fig. 3.
Mischkrystall, trans-Dibenzoyl-äthylen
und dimeres Dihydroderivat.



Fig. 4.
trans-Dibenzoyl-äthylen.



Fig. 5.
Mischkrystall, trans-Dibenzoyl-äthylen
und Dibenzoyl-äthan.



Below the graphs, there is a block of text, likely a caption or a description of the data. The text is very faint and difficult to read, but it appears to contain several lines of descriptive information.

meren
Schme

I
Fugant
per Au
G₂

Sim
reduz
die Met

I g
eride
ang
eride

Ar w
weg
er we
G₂

Dare
965 mg
arschif
-Kritial
Zerpunk
angef
1,0, Be
G

1,3 g
arschif
Kry
e Schme
-Benzoy
G₂

9 Weg
1) Kell
1) Bas
4) Xu

Cis-Dibenzoyl-äthylen mit Dibenzoyl-äthan oder mit dem dimeren Dihydroderivat erwärmt, ergibt deutlich wahrnehmbare Schmelzpunktserniedrigungen.

Experimenteller Teil.

Darstellung von trans-Dibenzoyl-äthylen.

Die Darstellung von trans-Dibenzoyl-äthylen wurde nach einer Vorschrift von *Weygand* und *Lanzendorf*¹⁾ vorgenommen. Aus Alkohol umkrystallisiert erhielten wir in guter Ausbeute gelbe Nadeln vom Smp. 111°.

$C_{16}H_{12}O_2$	Ber. C 81,33	H 5,12	akt. H 0,00%	Mol.-Gew. 236,26
	Gef. „ 81,25	„ 5,06	„ „ 0,04%	„ 235 ± 2%

Sämtliche Molekulargewichte wurden nach der von uns etwas modifizierten²⁾ kryoskopischen Molekulargewichts-Bestimmungsmethode von *Rast*³⁾ ausgeführt. Wo andere Methoden herangezogen werden mussten, sind diese speziell vermerkt.

Darstellung von cis-Dibenzoyl-äthylen.

2 g trans-Dibenzoyl-äthylen wurden in 100 cm³ Alkohol gelöst und in einer Krystallierschale so lange unter einer Hg-Dampflampe (Philora 5000 Lumen) belichtet, bis die Lösung nicht mehr gelb war. Die alkoholische Lösung wurde eingeeengt, die ausfallenden Krystalle abgentscht und nochmals aus Alkohol umkrystallisiert. Smp. 135°.

$C_{16}H_{12}O_2$	Ber. C 81,33	H 5,12%	Mol.-Gew. 236,26
	Gef. „ 81,28	„ 5,18%	„ 236 ± 1%

Zur weiteren Identifizierung wurde die cis-Verbindung mit Hydrazinhydrat in Eisessig umgesetzt, das entstandene Produkt konnte als 3,6-Diphenyl-pyridazin identifiziert werden. Smp. 221°.

$C_{16}H_{12}N_2$	Ber. C 82,73	H 5,21	N 12,06%	Mol.-Gew. 232,27
	Gef. „ 82,51	„ 5,10	„ 11,98%	„ 231 ± 2%

Darstellung vom Dihydroderivat von trans-Dibenzoyl-äthylen.

995 mg trans-Dibenzoyl-äthylen wurden in Eisessig mit Pt als Katalysator hydriert. Wasserstoffaufnahme gef. 95 cm³, ber. 93,55 cm³. Aus Alkohol umkrystallisiert. Farblose Krystalle, Smp. 163°. Mischschmelzpunkt mit trans-Dibenzoyl-äthylen gibt keine Schmelzpunktserniedrigung, sondern Mischkrystallbildung. Mischschmelzpunkt mit cis-Dibenzoyl-äthylen: Smp. 112° (Schmelzpunktserniedrigung).

$C_{32}H_{28}O_4$	Ber. C 80,65	H 5,92	akt. H 0,42%	Mol.-Gew. 476,54
	Gef. „ 80,45	„ 5,73	„ „ 0,19; 0,23%	„ 460 (<i>Barger-Rast</i>) ⁴⁾

Darstellung von Dibenzoyl-äthan.

1,2 g cis-Dibenzoyl-äthylen wurden in Essigäther mit Pt als Katalysator hydriert. Wasserstoffaufnahme gef. 110 cm³, ber. 112,8 cm³. Das hydrierte Produkt gab aus Alkohol farblose Krystalle, Smp. 145—46°. Mischschmelzpunkt mit trans-Dibenzoyl-äthylen gibt keine Schmelzpunktserniedrigung, sondern Mischkrystallbildung. Mischschmelzpunkt mit cis-Dibenzoyl-äthylen: Smp. 101° (Schmelzpunktserniedrigung).

$C_{16}H_{14}O_2$	Ber. C 80,65	H 5,92	akt. H 0,00%	Mol.-Gew. 238,27
	Gef. „ 80,64	„ 5,90	„ „ 0,05%	„ 240 ± 1%

1) *Weygand, C.*, und *Lanzendorf, W.*, J. pr. [2] 151, 204 (1938).

2) *Keller, H.*, und *v. Halban, H.*, Helv. 27, 1439 (1944).

3) *Rast, K.*, B. 55, 1051, 3727 (1922).

4) Nur zwei Messungen.



Das entstandene Produkt ist identisch mit dem aus Tetrabenzoyl-äthylen hergestellten Präparat¹⁾, Mischschmelzpunkt zeigt keine Erniedrigung. Es wurden noch zwei weitere Präparate zur Identifizierung hergestellt. Dibenzoyl-äthan gibt, mit rauchender Salzsäure erwärmt, 2,5-Diphenyl-furan, Smp. 91°. Mit Schwefelsäure gibt das Furan eine grüne Lösung, welche beim Erwärmen nach rotbraun umschlägt und blaugrün fluoresziert. Mit Hydrazinhydrat wurde das 3,6-Diphenyl-pyridazin-dihydrid hergestellt. Smp. 202°.

$C_{16}H_{14}N_2$	Ber. C 82,02	H 6,023	N 11,96%	Mol.-Gew. 234,29
	Gef. „ 81,95	„ 6,10	„ 12,02%	„ 235 ± 1%

Dieses Derivat erweist sich als identisch mit dem Dihydroderivat des aus cis-Dibenzoyl-äthylen hergestellten 3,6-Diphenyl-pyridazin. Die Reduktion des 3,6-Diphenyl-pyridazins zum Dihydroderivat erfolgte mit Natrium und Alkohol.

Zur Aufnahme der Polarogramme.

Sämtliche polarographischen Aufnahmen wurden mit einem in unserem Institut von Hrn. Mechanikermeister *Gerber* hergestellten Polarographen, zum Teil in direkter subjektiver Auswertung der Stromspannungsdiagramme (*Pasternak*), zum Teil vollautomatisch objektiv mit Hilfe der photographischen Registriermethode aufgenommen. Wir verzichten auf eine nähere Beschreibung der Aufnahmetechnik, da unsere Anordnung im wesentlichen nach den Methoden von *Heyrovsky*²⁾ arbeitet. Die nach den beiden Methoden erhaltenen Werte der Halbstufenpotentiale unterscheiden sich zum Teil (siehe Diss. *Pasternak*). Die Unterschiede sind aber in keinem Falle so gross, dass sie in der oben gegebenen Diskussion der Ergebnisse berücksichtigt werden müssten. (Die in der Arbeit aufgeführten Werte sind mit der objekt. photographischen Registriermethode erhalten worden.)

Konzentration der Lösungen:

Zusatzelektrolyt	0,01-n. $(CH_3)_4NBr$
Substanz	1×10^{-3} molar
Lösungsmittel	80-proz. Alkohol

Zur Aufnahme der Absorptionsspektren.

Sämtliche Absorptionsspektren wurden mit einer Anordnung, die in den Arbeiten von *H. v. Halban*, *G. Kortüm* und *B. Szigeti*; *H. v. Halban* und *M. Litmanowitsch*³⁾ beschrieben worden ist (vgl. auch Diss. von *B. Szigeti*⁴⁾), aufgenommen. Als Lösungsmittel wurde absoluter, spektralreiner Alkohol verwendet.

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der E.T.H. (Hr. *W. Manser*) ausgeführt.

Den Frl. *U. Lauchenauer* und *C. Ebnöther* sind wir für ihre experimentelle Mitarbeit zu Dank verpflichtet.

Das für die Mikroaufnahmen verwendete Polarisationsmikroskop verdanken wir einer Zuwendung der *Jubiläumsspende für die Universität Zürich*.

Zürich, Physikalisch-Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ Vgl. *Keller, H.*, und *v. Halban, H.*, *Helv.* **27**, 1266 (1944).

²⁾ Vgl. *Heyrovsky, J.*, *Polarographie* (1941).

³⁾ *v. Halban, H.*, *Kortüm, G.*, und *Szigeti, B.*, *Z. El. Ch.* **42**, 628 (1936); *v. Halban, H.*, und *Litmanowitsch, M.*, *Helv.* **24**, 44 (1940).

⁴⁾ *Szigeti, B.*, *Diss. Univ. Zürich* (1937).

74. Un dosage colorimétrique des fluorures

par D. Monnier, Y. Rusconi et P. Wenger.

(6 III 46)

Principe. Le fer(III) forme avec l'acide sulfo-5-salicylique un complexe soluble de coloration violette. Une analyse colorimétrique utilise ce phénomène¹).

Lorsqu'on introduit dans une telle solution, du fluorure de sodium, on observe un affaiblissement de la coloration. Le fer(III) est masqué par le fluorure avec lequel il forme le complexe $[\text{FeF}_6]'''$, plus stable que le complexe fer(III)-acide sulfosalicylique. Or, si l'on ajoute des quantités croissantes de fluorure de sodium à une solution de chlorure de fer(III) de titre connu, il se produit un affaiblissement régulier de la coloration. Nous tenons à dire tout de suite que le phénomène ne suit pas la loi de Beer, il est donc nécessaire d'établir une courbe d'étalonnage au moyen de laquelle il sera possible d'effectuer le dosage des fluorures de la manière suivante: on prend une solution type de chlorure de fer(III)-acide sulfosalicylique et l'on ajoute un volume mesuré de la solution à analyser contenant l'ion fluorhydrique jusqu'à affaiblissement sensible, mais pas trop grand, de l'intensité de la coloration; on fait alors une mesure au colorimètre et l'on se reporte à la courbe d'étalonnage. Dans ces conditions, on se trouve dans la partie de la courbe la plus adéquate à un dosage satisfaisant.

Complexe fer(III)-acide sulfosalicylique. Nous avons préparé trois solutions types en nous inspirant des expériences effectuées par les auteurs déjà cités. Pourtant, nous avons constaté qu'en introduisant un excès d'acide sulfosalicylique (comme on le fait dans l'analyse du fer), la coloration parfaitement stable en l'absence de fluorure, perd cette propriété par l'addition de fluorure; l'affaiblissement n'est plus fonction seulement de la concentration des ions F' , mais d'autres facteurs interviennent. De plus, avec le temps, l'intensité de la coloration tend à se rétablir, comme si le masquage du fer par les anions fluorhydriques se faisait de moins en moins sentir. Par contre, on obtient des résultats reproductibles si l'on s'en tient à la quantité d'acide sulfosalicylique qui donne avec le fer(III) l'intensité maximum de la coloration caractéristique. Pour déterminer cette valeur, la formule exacte du complexe fer(III)-acide sulfosalicylique n'étant pas connue, nous avons procédé aux essais suivants, à l'aide du photomètre de *Pulfrich* en utilisant le filtre 4.

¹) Voir von Alten, H. Wieland et E. Hille, Z. anorg. Ch. **215**, 81 (1933), et P. Urech, Helv. **22**, 12 (1939).

Essais	1	2	3	4
cm ³ de FeCl ₃ à 0,11%	2	2	2	2
cm ³ d'acide sulfosalicylique . . .	0,6	0,7	0,75	0,85
Volume total (par ad. d'eau) . . .	22,85	22,85	22,85	22,85
K	0,92	1,2	1,5	1,5

$$E = \log \frac{100}{T}$$

$$T = \frac{\text{Intensité du faisceau lumineux le plus faible}}{\text{Intensité du faisceau lumineux le plus fort}}$$

$$K = \frac{E}{\text{long. de la cuve (en cm.)}}$$

L'examen du tableau montre que la quantité minimum d'acide sulfosalicylique nécessaire à la complexion du fer(III) dans 2 cm³ de chlorure de fer(III) à 0,11% est comprise entre 0,7 cm³ et 0,75 cm³ (essais 2 et 3).

Calculs faits, on constate que, pour l'essai 2, 135 mol. de FeCl₃ correspondent à 138 mol. d'acide sulfosalicylique.

Pour l'essai 3, 135 mol. de FeCl₃ correspondent à 148 mol. d'acide sulfosalicylique.

Un second essai a été entrepris avec une autre solution de chlorure de fer(III).

Essais	1	2	3	4	5	6	7	8
cm ³ de FeCl ₃ à 0,11%	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
cm ³ d'ac. sulfosalicylique à 0,5%	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50
Volume total	20,7	20,7	20,7	20,7	20,7	20,7	20,7	20,7
K	0,54	0,70	0,81	0,9	0,88	0,9	0,9	0,9

La valeur cherchée est comprise entre 0,25 et 0,30 cm³ (essais 3 et 4).

Pour l'essai 3, 540 mol. de FeCl₃ correspondent à 492 mol. d'acide sulfosalicylique.

Pour l'essai 4, 540 mol. de FeCl₃ correspondent à 540 mol. d'acide sulfosalicylique.

Ces résultats confirment l'impression que le complexe fer(III)-acide sulfosalicylique se forme par liaison d'un fer(III) avec une molécule d'acide sulfosalicylique. Nous n'avons pas les données suffisantes pour prouver d'une façon définitive la composition de ce complexe. Cependant, des expériences comparatives avec l'acide salicylique-Fe(III) nous redonnent les résultats indiqués dans la littérature, soit un Fe(III) pour 2 molécules d'acide salicylique. Conclusion: les 2 complexes fer(III)-acide sulfosalicylique et fer(III)-acide salicylique ne doivent pas présenter une constitution analogue.

Solutions types.

Dans tous les essais effectués, nous avons travaillé avec des solutions au p_H 3. Trois solutions types nous ont permis d'établir trois courbes d'étalonnage.

Solution A	Solution B	Solution C
2 cm ³ de FeCl ₃ à 0,11%	5 cm ³ de FeCl ₃ à 0,11%	10 cm ³ de FeCl ₃ à 0,11%
0,8 cm ³ NH ₄ Cl N	2 cm ³ NH ₄ Cl N	2 cm ³ NH ₄ Cl N
HCl 2 N jusqu'au p _H 3	HCl jusqu'au p _H 3	HCl jusqu'au p _H 3
0,75 cm ³ d'ac. sulfosalicylique	1,9 cm ³ d'ac. sulfosalicylique	4 cm ³ d'ac. sulfosalicylique
Volume total 20 cm ³	Volume total 25 cm ³	Volume total 25 cm ³

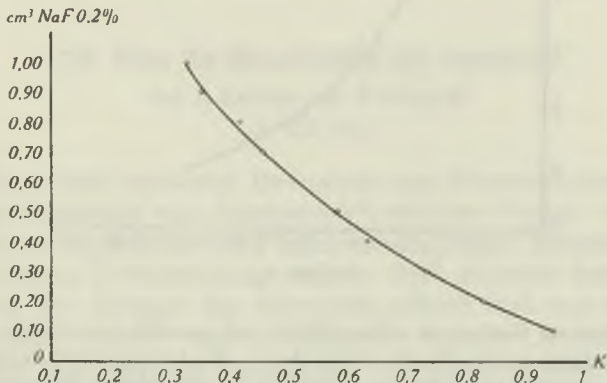
Pour établir les 3 courbes d'étalonnage, nous avons introduit dans les solutions types A, B et C, des volumes croissants d'une solution de fluorure de sodium à 0,2% et déterminé dans chaque cas, au filtre 4, le coefficient d'extinction K (volume total de la solution restant constant).

Les résultats obtenus figurent dans les tableaux suivants:

Courbes d'étalonnage.

Solution type A.

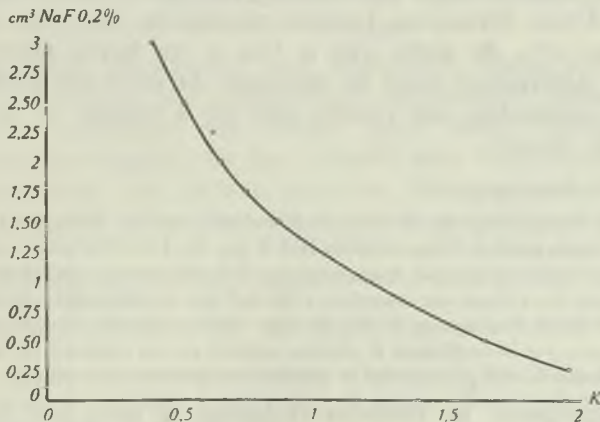
$\text{cm}^3 \text{NaF à } 0,2\%$	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1
K	0,945	0,825	0,730	0,630	0,580	—	0,455	0,415	0,350	0,325



Courbe A.

Solution type B.

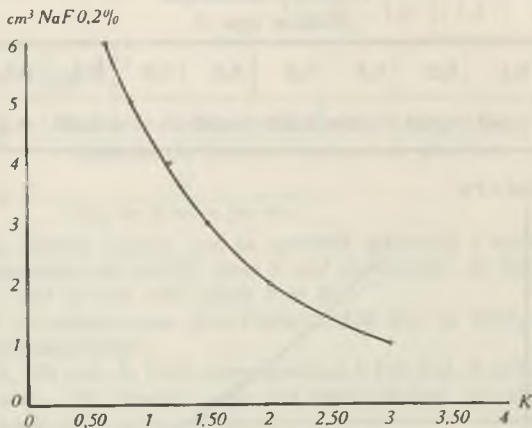
$\text{cm}^3 \text{NaF à } 0,2\%$	0,25	0,50	1,00	1,50	1,75	2,00	2,25	2,50	3,00
K	1,95	1,63	1,20	0,86	0,74	0,65	0,62	0,51	0,39



Courbe B.

Solution type C.

cm ³ NaF à 0,2%	1	2	3	4	5	6
K	3,05	2,07	1,51	1,18	0,86	0,65



Courbe C.

La solution de fluorure de sodium (0,2%) est ramenée au voisinage du p_H 3 par addition de quelques gouttes d'acide chlorhydrique. Il est recommandé de faire la mesure dans le temps minimum (3 à 4 heures), la stabilité de cette solution dépendant de facteurs qui varient facilement.

En examinant l'allure de la courbe, on se rend compte que son utilisation serait aléatoire soit au début, soit à la fin surtout, c.-à-d. aux extinctions les plus grandes et les plus petites, raison pour laquelle nous avons indiqué au début de ce travail qu'il faut atteindre une diminution sensible, mais pas trop grande, de la coloration.

Nous avons effectué un certain nombre d'analyses qui nous permettent d'arriver aux conclusions suivantes: Avec des solutions exemptes d'ions étrangers, l'erreur maximum que l'on commet ne dépasse pas 5%, de sorte que si l'on a un faible pourcentage de fluorure à déterminer dans un mélange, la méthode peut être parfaitement applicable, par contre, elle est à rejeter, si la teneur en fluorure est élevée.

Exemple d'une analyse:

Dans un ballon jaugé de 25 cm³, on introduit 5 cm³ de FeCl₃ (0,11%), 2 cm³ de NH₄Cl N, quelques gouttes d'une solution HCl N (p_H 3), 1,9 cm³ d'acide sulfosalicylique, puis un volume tel de la solution à analyser, que l'on observe un affaiblissement sensible de la coloration. Le volume est complété à 25 cm³ par de l'eau distillée. On mesure au photomètre *Pulfrich*, l'extinction E (échelle log). Cette valeur est divisée par la longueur de la cuve (en cm.) et le coefficient K obtenu, reporté sur les abscisses de notre courbe B. L'ordonnée donne la composition de la solution en fluorure de sodium.

En conclusion, les données ci-dessus ne sont que les premiers résultats d'une série de recherches que nous avons l'intention de

continuer. En effet, divers facteurs doivent être pris en considération et étudiés, notamment la présence de substances étrangères, l'influence de la concentration, de la température, de la dilution, etc. Nous tenons simplement à prendre date estimant que cette méthode peut avoir un intérêt pratique assez grand.

Genève, Laboratoire de Chimie analytique et
de microchimie de l'Université.

75. Über die Konstitution des Aucubins

von P. Karrer und H. Schmid.

(8. III. 46.)

Im Jahre 1902 isolierten *Bourquelot* und *Hérissey*¹⁾ im Anschluss an eine Beobachtung von *Champenois*²⁾ aus den Samen von *Aucuba japonica* einen krystallisierten Pflanzenstoff, den sie Aucubin nannten. Bei der näheren Untersuchung stellten diese Autoren fest, dass das Aucubin zu der Gruppe der Glucoside gehört und aus den beiden Komponenten Glucose und Aucubigenin besteht. Es gelang allerdings bisher nie, den Aglykonteil des Aucubins in reinem Zustand zu gewinnen; vielmehr erhielt man bei der Abspaltung des Zuckers, gleichgültig ob diese mit Säuren oder mit Emulsion vorgenommen wird, stets nur dunkel gefärbte Zersetzungsprodukte.

Schon viel früher hat *Ludwig*³⁾ in *Rhinantus crista galli* L. (Scrophulariaceae) ein Glucosid entdeckt, das er als Rhinantin bezeichnete. Das Rhinantin gleicht in seinen Eigenschaften weitgehend dem Aucubin. Seine Identität mit dem letzteren haben im Jahre 1922 *Bridel* und *Braecke*⁴⁾ erkannt.

Das Aucubin (Rhinantin) oder Aucubosid, wie es auch genannt wird, bildete ferner den Gegenstand zahlreicher Arbeiten meist französischer Botaniker, aus denen seine weite Verbreitung im Pflanzenreich hervorgeht. So hat *Lebas*⁵⁾ sein Vorkommen in zahlreichen Varietäten von *Aucuba japonica*, *Hérissey* und *Lebas*⁶⁾ sein Auftreten in vielen Arten der Gattung *Garrya* nachgewiesen. *Bour-*

¹⁾ C. r. **134**, 1441 (1902); **138**, 1114 (1904); Ann. chim. physique [8] **4**, 289 (1905).

²⁾ C. r. **133**, 885 (1901).

³⁾ Arch. Pharm. **136**, 64 (1856); **142**, 199 (1868); s. auch *Mirande*, C. r. **145**, 439 (1907).

⁴⁾ C. r. **173**, 414 (1921); **174**, 1403 (1922); **175**, 640, 533, 990 (1922); Bl. Soc. chim. biol. **4**, 407 (1922); **5**, 10 (1923); **6**, 665 (1925); J. pharm. chim. [7] **27**, 103, 131 (1923).

⁵⁾ J. pharm. chim. [6] **30**, 390 (1909).

⁶⁾ J. pharm. chim. [7] **2**, 490 (1910).

dier¹⁾ isolierte das Aucubin ferner aus zahlreichen Vertretern der Familie der Plantaginaceae (Spitzwegerichgewächse).

Aus neueren Untersuchungen geht sein Vorkommen in *Plantago maritima* L. und *Plantago carinata*²⁾, in *Globularia nudicaulis* L.³⁾, in *Lathraea claudestrina* L.⁴⁾ hervor.

Die Tatsachen, dass Aucubin in den erwähnten Pflanzen stets und in relativ grosser Menge (etwa 1—1,5%) aufgefunden wurde und dass ferner der Gehalt der einzelnen Pflanzen an Aucubin zur Blütezeit am grössten ist und mit zunehmendem Alter der Pflanze abnimmt, haben *Braecke*⁵⁾ veranlasst, das Aucubin als Reservestoff anzusprechen. Interessant ist ferner die Feststellung, dass viele der Aucubin enthaltenden Pflanzen auch heute noch in der Volksmedizin eine gewisse Bedeutung als Heilmittel besitzen.

In diesem Zusammenhang mag schliesslich noch das sog. „blaue“ Brot Erwähnung finden. Dieses blau gefärbte Brot wird dann erhalten, wenn Mehl, welches *Rhinantus*- oder *Melampyrum*-Samen enthält, zum Backen verwendet wird. Das in diesen Samen enthaltene *Rhinantin* (Aucubin) gibt durch Einwirkung der während des Teig-Gärprozesses entstehenden Milchsäure zu dieser Farbreaktion Anlass⁶⁾.

Der grossen Zahl rein pflanzenphysiologischer Untersuchungen über Aucubin stehen die wenig zahlreichen chemischen Arbeiten gegenüber. Das Glucosid Aucubin zeichnet sich gegenüber anderen Glucosiden durch die bereits erwähnte Bildung dunkel gefärbter Zersetzungsprodukte aus, die aus dem Aglykonteil der Molekel bei der Abspaltung der Glucose entstehen. Wird die Hydrolyse mit verdünnter Mineralsäure vorgenommen, so beobachtet man stets vor der Abscheidung dieser Zersetzungsprodukte das Auftreten einer violetten Farbreaktion. Auch bei der Einwirkung organischer Säuren treten ähnliche Farberscheinungen auf, mit Essigsäure z. B. entsteht eine blaugrüne Färbung. Längere Einwirkungsdauer führt auch hier zur Verharzung.

Die erste chemische Untersuchung über das Aucubin stammt von *Bourquelot* und *Hérissey*⁷⁾; nach ihren Arbeiten besitzt Aucubin den Smp. 181°, die Bruttoformel $C_{13}H_{19}O_8 + H_2O$ und die spezifische Drehung $-164,9^\circ$. Für das bereits erwähnte *Rhinantin* wurden

¹⁾ *J. pharm. chim.* [6] **26**, 454 (1907); s. dort auch weitere Literatur sowie bei *Bergmann* und *Michalis*, *B.* **60**, 935 (1927).

²⁾ *Hérissey* und *Gravat*, *J. pharm. chim.* [8] **22**, 537 (1935); *Hérissey*, *J. pharm. chim.* [8] **16**, 513 (1932).

³⁾ *Zellner*, *Arch. Pharm.* **272**, 601 (1934).

⁴⁾ *Bridel*, *Bl. Soc. chim. biol.* **11**, 620 (1929).

⁵⁾ *Bl. Soc. chim. biol.* **7**, 155 (1925).

⁶⁾ *Nestler*, *Z. Unters. Lebensm.* **39**, 41 (1920); *Ber. dtsch. bot. Ges.* **38**, 117 (1920).

⁷⁾ *C. r.* **134**, 1441 (1902); **138**, 1114 (1904); *Ann. chim. physique* [8] **4**, 289 (1905).

s. Zt. die Bruttoformeln $C_{29}H_{52}O_{20}$ oder $C_{32}H_{56}O_{20}$ diskutiert¹⁾. In einer späteren Arbeit gelangten *M. Bergmann* und *Michalis*²⁾ zur Aufstellung einer neuen Summenformel für das Aucubin, nämlich $C_{15}H_{24}O_{10}(C_{15}H_{22}O_9 + H_2O)$. Die wasserstoffreichere Formel $C_{15}H_{24}O_9 + H_2O$ liess sich dabei nicht mit Sicherheit ausschliessen. Die neue Bruttoformel wurde gestützt durch Überführung des Aucubins in das bei 127° schmelzende Hexa-acetyl-aucubin der Formel $C_{15}H_{16}O_9(COCH_3)_6$. Dieses Hexa-acetylderivat nimmt in methanolischer Lösung rasch 1 Mol Brom auf, wobei unter Abspaltung von 1 HBr ein Gemisch zweier isomerer Monobrom-hexa-acetyl-aucubine vom Smp. 181° bzw. 127° entsteht. Aucubin selbst verbraucht unter ähnlichen Bedingungen 4 Bromatome, wobei wiederum 2 davon als HBr vorgefunden werden. Die genannten Aucubinderivate sind gegenüber Säuren ebenfalls instabil.

Im Laufe einer späteren Untersuchung haben *Kariyone* und *Kondo*³⁾ dem Aucubin die Zusammensetzung $C_{15}H_{24}O_9$ zuerteilt und vor allem die katalytische Hydrierung dieses Stoffes näher untersucht. Wenn das Glucosid in neutraler $PtCl_4$ -Lösung mit Wasserstoff geschüttelt wird, werden rasch 4 Mole Wasserstoff absorbiert. Dabei sollen 2 Mole zur Reduktion von zwei Doppelbindungen, 1 Mol zur Reduktion einer Hydroxylgruppe und 1 Mol für die Abspaltung des Glucoserestes verbraucht werden. Das gebildete, mit Äther isolierbare Produkt wird von den japanischen Autoren als Tetrahydro-desoxy-aucubigenin angesprochen und ihm die Bruttoformel $C_9H_{18}O_2$ zugeteilt. Das Produkt stellt ein farbloses Öl vom Sdp._{8 mm} 154—160° dar. Bei der Hydrierung des Aucubins mit Platinoxid in Alkohol bei 50° und ½ Atm. Druck sollen dagegen nur 3 Mole Wasserstoff aufgenommen und keine Glucose abgespalten werden. Der erhaltene Sirup wird als Hydro-aucubin bezeichnet und gibt mit Säuren keine dunkel gefärbten Zersetzungsprodukte.

In qualitativer Weise haben schliesslich *Janot* und *Tomesco*⁴⁾ das Verhalten des Aucubins gegenüber *Raney-Nickel* und Wasserstoff untersucht. In wässriger Lösung wird Aucubin bei Atmosphärendruck mit oder ohne Zusatz von Natronlauge sowohl reduziert als auch gespalten. Eine nähere Untersuchung der Reaktionsprodukte erfolgte aber nicht. Nach *Ramart-Lucas* und *Rabate*⁵⁾ weist Aucubin im U.V. bis zu einer Wellenlänge von 2300 Å keine definierte Absorption auf. Weitere Veröffentlichungen über das Glucosid lagen nicht vor.

Da durch die bisherigen Untersuchungen sich noch kein Einblick in den konstitutionellen Bau des Aucubins gewinnen lässt,

¹⁾ C. r. **173**, 414 (1921); **174**, 1403 (1922); **175**, 640, 533, 990 (1922); Bl. Soc. chim. biol. **4**, 407 (1922); **5**, 10 (1923); **6**, 665 (1925); J. pharm. chim. [7] **27**, 103, 131 (1923).

²⁾ B. **60**, 935 (1927).

⁴⁾ C. r. **204**, 504 (1937).

³⁾ C. **1927**, I, 2746.

⁵⁾ Bl. [5] **2**, 1596 (1935).

haben wir die Bearbeitung des Problems erneut aufgenommen. Das für unsere Untersuchung benötigte Aucubin haben wir aus den Samen von *Plantago lanceolata* (Spitzwegerich) gewonnen. Die Isolierung ist im experimentellen Teil näher beschrieben. Das reine Aucubin besitzt den Smp. 182—183° und $[\alpha]_D^{15} = -162^\circ$, während *Bergmann* und *Michalis*¹⁾ 181° für den Schmelzpunkt und für die Drehung $[\alpha]_D^{21} = -170^\circ$ angeben.

Wir haben zunächst die Spaltung dieses Glucosids näher untersucht, konnten dabei aber die Befunde der früheren Bearbeiter nur bestätigen: das Aglykon, das sog. Aucubigenin, ist nicht existenzfähig. Selbst mit milde wirkenden Spaltungsmitteln, wie Aceton und wasserfreier Salzsäure oder Kupfersulfat²⁾ oder mit verdünnter abs. methanolischer Salzsäure, tritt stets, gleichgültig ob das Aucubin selbst oder sein Hexa-acetylderivat der Hydrolyse unterworfen wird, Verharzung des Aglykanteiles ein. Erwähnt sei noch, dass dabei flüchtige Aldehyde oder Ketone höchstens in Spuren gebildet werden. Auch die enzymatische Spaltung mit Emulsin, selbst wenn Luft-sauerstoff sorgfältig ausgeschlossen und Calciumcarbonat zugesetzt wird, verläuft unter Zersetzung. Der grossen Säureempfindlichkeit des Aucubins steht seine Beständigkeit gegen Alkalien gegenüber. So wird es durch stundenlanges Kochen mit heiss gesättigter Barytlauge nicht angegriffen. Diese Eigenschaften des Aucubins haben seine genauere Untersuchung nicht unwesentlich erschwert.

Zahlreiche Analysen unserer Aucubinpräparate bestätigen die von *Bergmann* und *Michalis*³⁾ aufgestellte Summenformel $C_{15}H_{22}O_9$ für das wasserfreie bzw. $C_{15}H_{24}O_{10}$ für das wasserhaltige Produkt. Auch die Analysen unseres Aucubin-hexa-acetates (Smp. 128°) stimmen besser für die wasserstoffärmere Formel $C_{15}H_{16}O_9(COCH_3)_6$. Nach dem Verseifen des Acetats mit methanolischer Barytlauge wird das unveränderte Aucubin (mit 1 Mol Krystallwasser) wieder zurück-erhalten.

Auf Grund der Bruttoformel des Aucubins ($C_{15}H_{22}O_9$) kommt dem hypothetischen Aucubigenin die Summenformel $C_9H_{12}O_4$ zu. Aus der Existenz des Aucubin-hexa-acetats geht hervor, dass zwei der vier Sauerstoffatome des Aucubigenins in Form von primären oder sekundären Hydroxylgruppen vorliegen müssen, da vier acetylierbare Hydroxylgruppen sich im Zuckeranteil des Aucubins befinden. Das dritte Sauerstoffatom entspricht der im Aucubin glucosidisch gebundenen Hydroxylgruppe. Gegen das Auftreten des vierten O-Atoms in einer tertiären Hydroxylgruppe spricht die negativ verlaufende *Zerewitinoff*-Bestimmung. Da Aucubin ammoniakalische Silbernitrat- oder *Fehling*'sche Lösung nicht reduziert,

¹⁾ B. 60, 935 (1927).

²⁾ *Mannich* und *Siewert*, B. 75, 737 (1942).

selbst in der Hitze nicht mit Hydrazinhydrat reagiert und auch Aucubin-hexa-acetat mit Hydroxylaminacetat keine Umsetzung eingeht, kann das vierte Sauerstoffatom auch nicht in einer Aldehyd- oder Ketogruppe vorhanden sein. Aus diesen Gründen schliessen wir, dass im Aucubin bzw. Aucubigenin noch ein ätherartig gebundenes Sauerstoffatom enthalten sein muss.

Die zwei im Aglykonteil des Aucubins sitzenden Hydroxylgruppen können, wie schon erwähnt, primärer oder sekundärer Natur sein. Eine Entscheidung dieser Frage hofften wir durch Tritylierung des Aucubins zu erzielen. Bei der Einwirkung von 2 Molen Tritylchlorid auf eine Lösung von Aucubin in Pyridin erhielt man nach der Nachacetylierung ein amorphes Produkt, aus dem sich durch chromatographische Reinigung ein Stoff abtrennen liess, dessen Analysen auf ein Di-trityl-tetraacetyl-aucubin stimmen. Daneben lassen sich aber, allerdings in geringer Menge, Stoffe isolieren, die ungefähr auf ein Mono-trityl-pentaacetyl- und ein Tri-trityl-triacetylaucubin passende Analysenwerte zeigen. Dieser uneinheitlich verlaufende Versuch sowie die Tatsache, dass besonders in den mehrere Hydroxylgruppen enthaltenden Molekeln nicht nur primäre Hydroxylgruppen mit Tritylchlorid reagieren können¹⁾, lassen unserer Ansicht nach den Schluss, dass im Aucubin — ausser der im Glucoserest sitzenden primären Hydroxylgruppe — noch eine weitere vorhanden ist, als höchst zweifelhaft erscheinen. Leider liess sich eine andere Prüfungsmöglichkeit, die im Umsatz des Hexatosyl-aucubins mit Natriumjodid bestehen würde, nicht realisieren, da das Aucubin bei der Einwirkung von p-Tosylchlorid in Pyridin vollständig verharzte.

Eine andere Schwierigkeit bestand in der exakten Festlegung der Zahl der im Aucubin enthaltenen Doppelbindungen. Bei der Mikrohydrierung des Aucubins oder seines Hexa-acetates findet man nämlich eine Wasserstoffaufnahme, die je nach der Art des Katalysators, des Lösungsmittels und der Konzentration zwischen 2—4 Molen schwankt. Bei den Versuchen, bei welchen mehr als 2½ bis 3 Mole Wasserstoff aufgenommen werden, beobachtet man stets eine Abspaltung der Glucose. Bei der Titration mit Phtalmonopersäure verbraucht Hexa-acetyl-aucubin rasch 1 Mol, während die Aufnahme eines zweiten auch nach 30 Tagen noch nicht ganz vollständig ist. Schon jetzt sei darauf hingewiesen, dass nach *Wettstein* und *Miescher*²⁾ Sylvan ein analoges Verhalten gegenüber Phtal-

¹⁾ S. z. B. *J. W. H. Aldham* und *J. K. Rutherford*, *Am. Soc.* **54**, 366 (1932); *C. D. Hurd*, *C. O. Mack*, *E. M. Filachione* und *J. C. Sowden*, *Am. Soc.* **59**, 1952 (1937); *A. J. Watters*, *R. C. Hickett* und *C. S. Hudson*, *Am. Soc.* **61**, 1528 (1939), dort auch weitere Literatur.

²⁾ *Helv.* **26**, 788 (1943). Ferner haben wir festgestellt, dass auch das α -Vinyl-furan mit Phtalmonopersäure ganz entsprechend reagiert.

monopersäure aufweist. Wenn man Aucubin in wässriger Lösung mit *Raney-Nickel* unter Druck hydriert und dann acetyliert oder wenn das Aucubin-hexa-acetat mit Palladium oder Platin der katalytischen Hydrierung unterworfen wird, so erhält man neben anderen Produkten einen schön krystallisierten Stoff vom Smp. 157° , $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -55,5^{\circ}$, dessen Analysen und Acetylbestimmung gut auf das Tetrahydro-aucubin-hexa-acetat der Formel $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_9(\text{COCH}_3)_6$ stimmen. Unter den Bedingungen der Mikrohydrierung erweist sich dieser Stoff als vollkommen gesättigt; auch die Probe mit Tetranitromethan verläuft, im Gegensatz zum Ausgangsmaterial, negativ. Beim Erwärmen mit Säuren tritt nunmehr keine Abscheidung von dunkeln Zersetzungsprodukten auf. Die daraus folgende Annahme, dass im Aucubin-hexa-acetat und damit im Aucubin selbst zwei Doppelbindungen enthalten sein müssen, wird ferner durch die

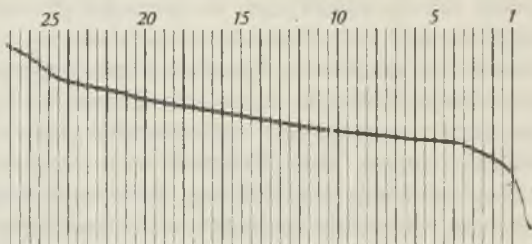


Fig. A.

Polarogramm des Dihydro-dioxy-aucubin-octacetates.
 Grundlösung Tetramethylammoniumbromid 0,01-n.
 Lösungsmittel 80-proz. Alkohol.
 Konzentration: $1,004 \times 10^{-3}$ m.

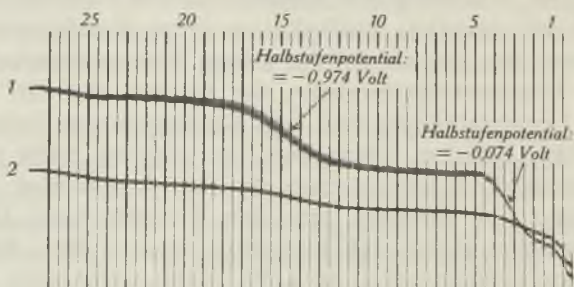


Fig. B.

Polarogramm von Aucubin-hexa-acetat (Kurve 1) und Tetrahydro-aucubin-hexa-acetat (Kurve 2).

Halbstufenpotential von (1) = $-0,97$ und $-0,07$ Volt (gegen n. Kalomel = 0)

Grundlösung Tetramethylammoniumbromid 0,01-n.

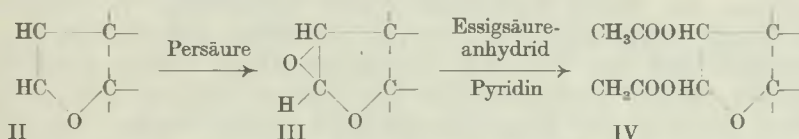
Lösungsmittel 80-proz. Alkohol.

Konzentration von (1): $1,017 \times 10^{-3}$ m.

„ (2): $1,003 \times 10^{-3}$ m.

polarographische Untersuchung der betreffenden Verbindungen bestätigt. Während Tetrahydro-aucubin-hexa-acetat entsprechend seiner vollständig gesättigten Natur keine Stufen erkennen lässt, zeigt Aucubin-hexa-acetat sehr schön zwei, den beiden Doppelbindungen entsprechende Stufen bei dem Halbstufenpotential $-0,074$ Volt und $-0,974$ Volt.

Über die Lage der beiden Kohlenstoffdoppelbindungen und ihre Verknüpfung mit dem Äthersauerstoff des Aucubigenins geben die folgenden Versuche näheren Bescheid: Aus dem Hexa-acetyl-aucubin (II) erhält man mit 1 Mol Phtalmonopersäure ein Epoxyd (III) als amorphes Pulver, das sich nicht zur Krystallisation bringen lässt. Hingegen entsteht bei der aufspaltenden Acetylierung dieses Oxydes mit Essigsäure-anhydrid in Pyridin ein bei 98° schmelzendes Dihydro-dioxy-octa-acetyl-aucubin (IV) ($[\alpha]_D^{15} = -137^{\circ}$) der Zusammensetzung $C_{31}H_{40}O_{19}$. Die polarographische Untersuchung bestätigt das Vorliegen noch einer Doppelbindung. Sowohl das Epoxyd (III) als auch das Acetat (IV) zeigen, nach kurzem Aufkochen mit Wasser, gegenüber *Tollens*-Reagens starke Reduktionswirkung. Im Falle des Acetates (IV) ist dieses Verhalten nur dann verständlich, wenn zumindest eine Acetylgruppe als leicht abspaltbares Halbacetal-acetat vorliegt. Damit ist aber bewiesen, dass die mit Phtalmonopersäure leicht reagierende Doppelbindung mit einem Sauerstoffatom verbunden sein muss. Da Aucubin weder in wässriger noch in alkoholischer Lösung mit Eisen(III)-chlorid eine Farbreaktion zeigt, sich auch nicht in methanolischer Lösung mit Diazomethan methylieren lässt, kann es keine enolische oder phenolische Hydroxylgruppe enthalten. Die unter milden Bedingungen verlaufende Überführung von (III) in (IV) veranlasst weiter zur Annahme, dass die beiden im Dihydro-dioxy-aucubin-octa-acetat (IV) neu eingetretenen Acetylgruppen mit 2 (neuen) sekundären Hydroxylgruppen verestert sein müssen. Damit ergibt sich, dass eine der zwei im Aucubin-hexa-acetat (II) vorhandenen Doppelbindungen von einem C-Atom ausgeht, an welches auch der Aglykonäthersauerstoff gebunden ist, wie es in der Partialformel (II) zum Ausdruck kommt.



Bei der Ozonisierung des Aucubin-hexa-acetats (II) erhält man nach der katalytischen Spaltung des Ozonids ein amorphes Mono-p-nitrophenylhydrazon, das auf Grund der Analyse noch die gleiche Zahl von Kohlenstoffatomen besitzen muss wie das Ausgangsmaterial; entsprechend werden wasserdampf-flüchtige Carbonylverbindungen in nachweisbarer Menge nicht gebildet. Beim Verkochen des Ozonids

mit Wasser lassen sich geringe Mengen von Ameisensäure (als S-Benzylthiuroniumsalz) isolieren. Auch dieser Befund ist nur verständlich, wenn die mit Ozon reagierende Doppelbindung — die zweite scheint sich nicht oder nur sehr träge umzusetzen — an einer Seite mit einem Sauerstoffatom verbunden ist.

Über die Lage der zweiten Doppelbindung erhalten wir durch die nachstehend aufgeführten Beobachtungen näheren Bescheid: Bereits *Bergmann* und *Michalis*¹⁾ haben bei der direkten Bromierung von Aucubin-acetat zwei isomere Bromsubstitutionsprodukte (Va und Vb) vom Smp. 182° bzw. 127° erhalten können. Das erste entsteht, wie wir festgestellt haben, in geringer Menge auch mit N-Brom-succinimid bei Gegenwart katalytisch wirkender Mengen von Dibenzoyl-peroxyd. In diesen Bromiden ist das Halogen gegenüber Silber- oder Kaliumacetat in Eisessig und gegenüber 2-n. Lauge auch beim Erhitzen beständig; es weist also ausgesprochen „aromatischen“ Charakter auf.

Auch Bleitetraacetat bildet mit Aucubin-hexa-acetat ein Substitutionsprodukt der Formel $C_{29}H_{36}O_{17}$ vom Smp. 193—194°, $[\alpha]_D^{15} = -87^\circ$, das als Acetoxy-aucubin-hexa-acetat (VI) zu bezeichnen ist. Ein Additionsprodukt haben wir bei dieser Reaktion nicht beobachten können. Die erwähnten Substitutionsprodukte haben ihre Empfindlichkeit Säuren gegenüber nicht verloren, wenn diese auch bei den Bromiden etwas abgeschwächt erscheint. Im Acetoxy-aucubin-hexa-acetat (VI) hat zudem das Aucubin seine Stabilität gegenüber Alkalien eingebüsst. Die uns allein möglich erscheinende Erklärung für die Bildung dieser Substitutionsprodukte ist die, dass im Aucubin ein „aromatischer“ Kern enthalten sein muss. Zusammen mit den früher besprochenen Befunden und auf Grund der Bruttoformel des Aucubigenins ergibt sich dann zwangsläufig, dass dieser aromatische Teil nur ein Furanring sein kann, wodurch die Lage der zweiten Doppelbindung in ihrer Stellung zur ersten und zum Äthersauerstoff festgelegt ist.

Die Annahme eines Furanringes im Aucubin steht in Übereinstimmung mit vielen Reaktionen dieser Verbindung: So erscheint seine starke Säureempfindlichkeit mit den hiebei auftretenden Farbreaktionen und die Stabilität gegenüber Alkali verständlich. Die bekannte leichte Bromierbarkeit des Furans spiegelt sich in der glatten Bildung der Brom-aucubin-hexa-acetate wieder, wie auch das Verhalten des Aucubin-hexa-acetats gegenüber Phtalmonopersäure und Bleitetraacetat in demjenigen des Sylvans eine Parallele findet. Sylvan verbraucht nämlich, wie wir gefunden haben, ebenfalls 1 Mol Bleitetraacetat. Auch die Hydrierergebnisse beim Aucubin und seinem Acetat finden dadurch eine Erklärung. Unter milden

¹⁾ B. 60, 935 (1927).

Bedingungen werden nur die zwei Doppelbindungen hydriert, während unter energischeren Verhältnissen noch der Furanring aufgesprengt und der Zucker abgespalten werden kann. Das einmal gebildete Tetrahydroprodukt ist aber, in Übereinstimmung mit zahlreichen Erfahrungen in dieser Reihe, gegen katalytisch erregten Wasserstoff weitgehend stabil.

Für die Auffassung des Aucubins als Furanderivat sprechen ferner die für diese Verbindung charakteristischen Farbreaktionen mit *p*-Dimethylamino-benzaldehyd und Antimontrichlorid bei Gegenwart von Essigsäure-anhydrid, bei denen Aucubin eine intensive blauviolette bzw. blaue Farbe gibt. Die Farbreaktionen, über die im experimentellen Teil Näheres ausgeführt ist, treten in der Kälte erst allmählich, nach stundenlangem Stehen, rascher aber beim Erwärmen auf, während einfache Furanabkömmlinge auch in der Kälte diese Reaktionen sofort zeigen. Bekanntlich weisen aber Furane je nach der Zahl, der Art und der Anordnung der Substituenten sehr schwankende Reaktionsfähigkeiten auf¹). Interessant ist, dass auch das Epoxy-aucubin-hexa-acetat (III) und das Dihydro-dioxy-aucubin-octa-acetat (IV), allerdings erst beim Erwärmen, die Furan-Farbreaktionen geben; die Rückbildung des energetisch begünstigten Furanringes ist hier durch Abspaltung von Wasser bzw. Essigsäure leicht möglich. Das Tetrahydro-aucubin-hexa-acetat, das Ozonid des Aucubin-hexa-acetats sowie das später zu besprechende Tetrahydro-anhydro-aucubigenin geben diese Reaktionen natürlich nicht mehr.

Mit der verschiedenartigen Reaktionsfähigkeit der Furanabkömmlinge hängt offenbar auch die Tatsache zusammen, dass Aucubin-hexa-acetat mit Maleinsäure-anhydrid unter milden Bedingungen keine Diensynthese einzugehen vermag. Dieses Verhalten findet in mehreren Beispielen der Literatur eine Parallele²).

Furan und seine Derivate zeigen keine selektive Absorption im sichtbaren und U.V.-Gebiet bis auf etwa zu 2300 Å herunter. Der „aromatische“ Charakter des Aucubinspektrums steht mit dieser Forderung im besten Einklang (Fig. C, S. 534).

Nachdem das Vorhandensein eines Furanringes im Aucubin durch die voranstehend geschilderten Versuche sichergestellt war, haben wir uns bemüht, durch den oxydativen Abbau des Aucubins oder seiner ungesättigten Derivate einen näheren Einblick in seine Konstitution zu erhalten. Bei der Oxydation des Aucubins mit Kaliumpermanganat konnte als einziges Oxydationsprodukt Oxalsäure gefasst werden. Auch die Chromsäure-oxydation des hydrierend aufgespaltenen Aucubin-acetat-ozonids führte zu keinen definierten

¹) *H. Gilman* und *G. F. Wright*, *Chem. Reviews* 11, 324 (1932).

²) Vgl. *K. Alder* in „Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie“, Berlin 1943, S. 348.

Reaktionsprodukten. Das Epoxy-aucubin-hexa-acetat verbrauchte zwar erwartungsgemäss 1 Mol Bleitetraacetat, einheitliche Verbindungen konnten wir aber auch hier nicht isolieren.

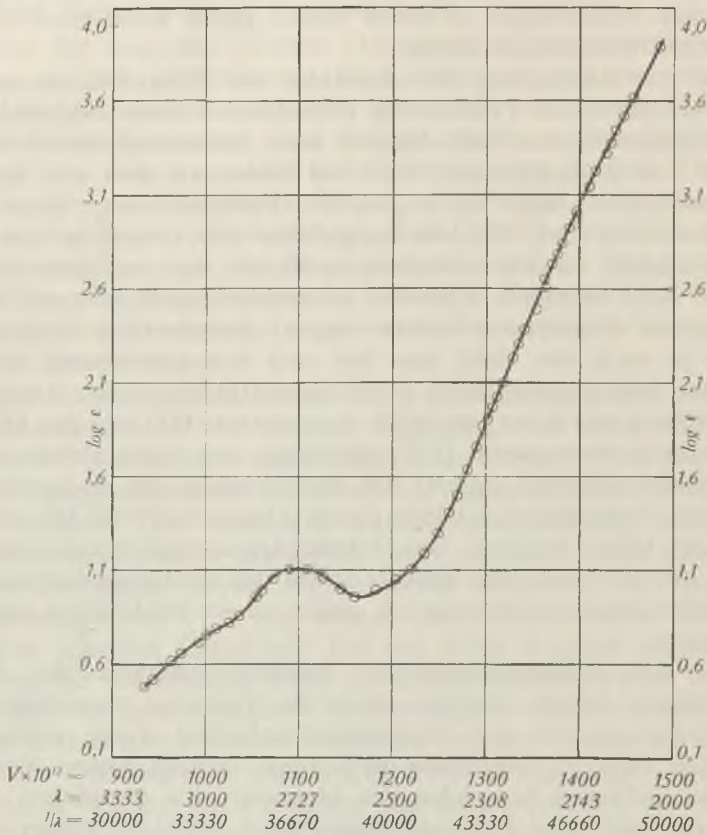
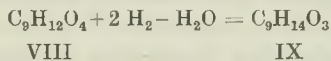


Fig. C.

Aucubin in Wasser

Schliesslich waren auch Abbauversuche — ausgehend vom Tetrahydro-aucubin-hexa-acetat (VII) — wenig erfolgreich. Nach der Abspaltung der Acetylgruppen mit methanolischer Barytlauge entstand ein Öl, das, gegen Emulsin ziemlich beständig, mit Säure leicht der Glucosidspaltung unterliegt. Das entstandene Aglukon liess sich weder zur Krystallisation bringen, noch konnte es im Hochvakuum ohne Zersetzung destilliert werden. Auch nach der Benzoylierung und chromatographischen Reinigung erhielt man keine krystallisierte Verbindung; eine Molekulargewichtsbestimmung deutete vielmehr darauf hin, dass bei der Säurespaltung extramolekulare Kondensationsreaktionen stattgefunden haben müssen.

Einen besseren Erfolg hatten wir bei der katalytischen Druckhydrierung des Aucubins mit Platinoxid als Katalysator. In 40- bis 50-proz. Ausbeute entstand dabei nach der Abspaltung der Glucose mit verdünnter Salzsäure ein neutrales, im Hochvakuum bei 110° übergehendes Produkt vom Smp. 90,5° und der Drehung $[\alpha]_D^{25} = +51,6^\circ$ (Wasser). Derselbe Körper wird in allerdings viel geringerer Ausbeute auch bei der Hydrierung mit Raney-Nickel oder mit Palladiumkatalysator gebildet. Er besitzt die Bruttoformel $C_9H_{14}O_3$ und erweist sich unter den Bedingungen der Mikrohydrierung (Platinoxid, Eisessig) und gegenüber Brom als gesättigt. Die oben beschriebenen Furanfarbreaktionen treten erwartungsgemäss nicht auf. Eines der drei Sauerstoffatome liegt als Hydroxylgruppe vor, denn mit Essigsäure-anhydrid erhält man ein öliges Monoacetat ($C_{11}H_{16}O_4$) und ein in gelben Blättchen bei 132° schmelzendes p-Nitrobenzoat ($C_{16}H_{17}O_6N$). Bestimmungen der aktiven H-Atome in der Verbindung selbst sowie in ihrem Nitrobenzoat sprechen gegen die Anwesenheit einer weiteren Hydroxylgruppe. Mit Carbonylreagenzien tritt keine Reaktion ein. Endlich verlief auch die Lactontitration negativ, weshalb für die beiden restlichen Sauerstoffatome nur eine ätherartige Anordnung übrigbleibt. Da der Stoff vom Smp. 90,5° Methoxyl-frei ist, im (hypothetischen) Aucubigenin (VIII) aber nur ein Äthersauerstoff vorhanden ist, kann der zweite Äthersauerstoff nur durch Wasserabspaltung zwischen zwei im Aucubigenin stehenden Hydroxylgruppen zustande gekommen sein. Der neue Stoff ist demnach als Tetrahydro-anhydro-aucubigenin (IX) zu bezeichnen:



Das Tetrahydro-anhydro-aucubigenin (IX) reagiert nicht mit Tritylchlorid; die sekundäre Natur der Hydroxylgruppe wird durch eine milde Chromsäure-Oxydation bewiesen, wobei ein Keton entsteht, das wir als p-Nitrophenylhydrazon vom Smp. 233° ($C_{15}H_{17}O_4N_3$) gefasst haben. (IX) enthält kein C-Methyl; Kaliumpermanganat-Oxydation in alkalischer Lösung lässt nur Oxalsäure entstehen. Auch die weitere Oxydation mit Chromsäure verläuft sehr uneinheitlich: neben dem Keton und unverändertem Ausgangsmaterial entsteht ein Gemisch von hochsiedenden Ketocarbonsäuren, dessen Auftrennung in einheitliche Verbindungen uns leider nicht gelang. Von Interesse ist hierbei noch die Beobachtung, dass wasserdampf-flüchtige Säuren oder Carbonylverbindungen höchstens in Spuren gebildet werden. Bei der Salpetersäure-Oxydation bildet sich neben anderen uneinheitlichen Produkten Bernsteinsäure. Die Kalischmelze des Tetrahydro-anhydro-aucubigenins (IX) führt zu den folgenden Stoffen:

1. Einem neutralen, leicht flüchtigen Öl von starkem, an Pfefferminz erinnernden Geruch. Seine übrigen Eigenschaften und die Analyse deuten mit grosser Wahrscheinlichkeit auf 2-Äthyl-tetrahydro-furan hin. Eine sichere Identifizierung war der geringen Mengen wegen nicht möglich. 2. Zu Bernsteinsäure und Oxalsäure. Das Auftreten dieser Dicarbonsäuren bei der Kalischmelze ist unserer Ansicht nach nur dann verständlich, wenn im Tetrahydro-anhydro-aucubigenin (IX) die Gruppierungen $-O-C-CH_2-CH_2-C-O-$ und $-O-C-C-O-$ vorliegen.

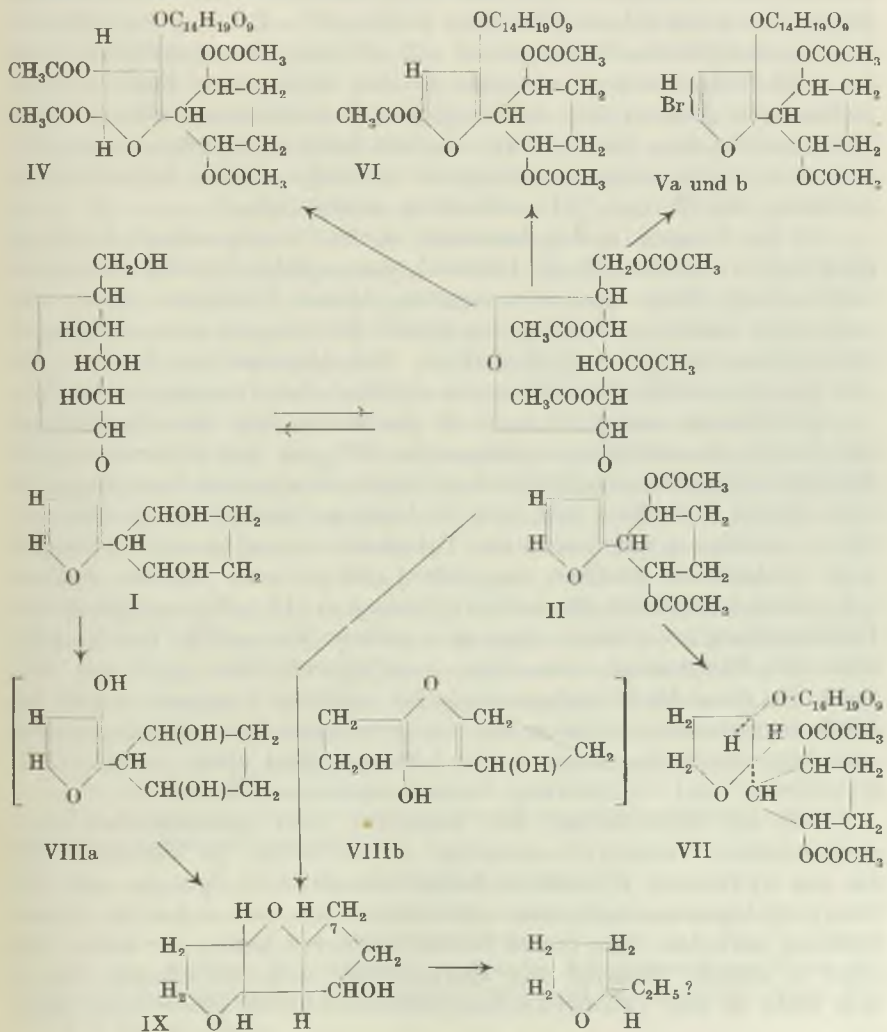
Diese mitgeteilten Befunde erlauben nunmehr, unter Berücksichtigung der Summenformel eine Aussage über die Konstitution des Tetrahydro-anhydro-aucubigenins. Unter der Voraussetzung, dass bei der katalytischen Hydrierung keine Umlagerung des Kohlenstoffgerüsts des Aucubins stattgefunden hat, muss der im Aucubin früher nachgewiesene Furanring in der Verbindung (IX) als Tetrahydro-furanring vorkommen. Auch der zweite Äthersauerstoff kann nur in einem gesättigten Ring angeordnet sein, der zudem auf Grund der Stabilität von (IX) und seiner glatten Bildung nur ein 5er- oder 6er-Ring sein kann. Aus der Bruttoformel und der gesättigten Natur von (IX) folgt dann, dass ausser diesen beiden heterocyclischen Ringen noch ein carbocyclischer 4er- oder 5er-Ring vorhanden ist. Wenn wir den 4er-Ring von vorneherein als sehr wenig wahrscheinlich ausserhalb unserer Betrachtungen stellen, so ergibt sich, dass auch der zweite heterocyclische Ring als Tetrahydro-furan anwesend ist.

Es stellt sich nun die Frage, wie die drei 5er-Ringe im Tetrahydro-anhydro-aucubigenin miteinander kondensiert sind. Die Auswahl unter den zahlreichen möglichen Formeln wird durch Berücksichtigung der nachstehenden Tatsachen eingeschränkt. 1. Im Hinblick auf den im Aucubin nachgewiesenen Furanring, der in (IX) in seiner hydrierten Form vorliegt, können die vier Kohlenstoffatome des letzteren nicht quaternärer Natur sein.

2. Der zweite Äthersauerstoff in (IX) muss mindestens an ein sekundäres Kohlenstoffatom gebunden sein, da ja wenigstens eine der beiden im Aucubin ursprünglich vorhandenen sekundären Hydroxylgruppen an dieser Ätherbildung beteiligt ist. 3. Die beiden Äthersauerstoffe können nicht in einer Acetalgruppierung vorliegen, da Tetrahydro-anhydro-aucubigenin sich gegenüber heissen, verdünnten Mineralsäuren als vollständig stabil erweist.

Unter Zugrundelegung dieser Auffassung ist für das Tetrahydro-anhydro-aucubigenin nur die Formel (IX) in Betracht zu ziehen. Wie man sich leicht überzeugen kann, erfüllt einzig diese Struktur alle oben genannten Bedingungen. Das Auftreten von 2-Äthyl-tetrahydro-furan bei der Kalischmelze ist nach dieser Formel ohne weiteres verständlich, ebenso die Bildung von Bernsteinsäure und Oxalsäure.

Aucubigenin (VIII) unterscheidet sich von (IX) durch den Mindergehalt von vier H-Atomen und durch den Mehrgehalt eines Mols H_2O . Beim formelmässigen Übergang (IX) \rightarrow (VIII) muss, im Sinne früherer Ausführungen, diese Veränderung so vorgenommen werden, dass in (VIII) ein Furanring und zwei sekundäre oder eine sekundäre und eine primäre Hydroxylgruppe enthalten sind. Damit stehen für das Aucubigenin nurmehr die zwei Formelbilder (VIIIa) und (VIIIb) zur Wahl. Ganz abgesehen davon, dass die Formel (VIIIb) im Widerspruch zur früher abgeleiteten Partialformel (II) steht, bietet sie keine Möglichkeit für Substitutionen am Furankern. Sie ist daher abzulehnen. Einzig die Formel (VIIIa) vermag alle am Aucubin gemachten Beobachtungen befriedigend zu erklären.



Im Aucubin selbst kann die Glucose nur mit der am Furankern haftenden Hydroxylgruppe veräthert sein. Andernfalls müsste das Aucubin eine enolische Hydroxylgruppe besitzen, was aber, wie erwähnt, nicht der Fall ist. Auch die stabilisierende Wirkung des Glucoserestes auf das Aucubigenin (VIIIa) — dieses ist ja nicht existenzfähig — wäre bei einer anderen Verknüpfung unverständlich. Damit ist für das Aucubin die Formel (I) sehr wahrscheinlich gemacht.

Man ist jetzt auch imstande, über die Struktur seiner Derivate Genaueres auszusagen. Dem Aucubin-hexa-acetat kommt die Formel (II) und dem Dihydro-dioxy-aucubin-octa-acetat die Formel (IV) zu. Ungewiss bleibt die Stellung der Bromatome (α oder β) in den Bromaucubin-hexa-acetaten (Va) und (Vb) und der Sitz der Acetoxylgruppe im Acetoxylaucubin-hexa-acetat (VI). Es ist zwar bekannt, dass α -substituierte Furane einen neu eintretenden Substituenten in die α' -Stellung drängen; hingegen ist der dirigierende Einfluss einer β -ständigen Äthergruppe bis heute noch nicht untersucht worden. Die Tatsache, dass das Acetoxylaucubin-hexa-acetat eine gewisse Reduktionswirkung zeigt, begünstigt die Annahme, diesem Substituenten im Sinne der Formel (VI) α -Stellung zuzuweisen.

In der Formel (I) des Aucubins ist die Glucose mit einem Enol-Hydroxyl veräthert. Es ist bekannt, dass solche Enoläther äusserst leicht durch Säure gespalten werden. Dieses Verhalten finden wir auch beim Aucubin: bereits ganz kurzes Kochen mit sehr verdünnter Mineralsäure genügt zur Hydrolyse. Der abgespaltene Zucker gibt sich unschwer durch Reduktion von *Fehling'scher* Lösung zu erkennen.

Wir können uns jetzt auch ein genaueres Bild über die Bildung des Tetrahydro-anhydro-aucubigenins (IX) bei der Hydrierung des Aucubins (I) und der nachfolgenden Säurehydrolyse machen: Zunächst wird durch Aufnahme von vier H-Atomen Tetrahydro-aucubin gebildet, welches mit Säure in das Tetrahydro-aucubigenin verwandelt wird. Unter dem Einfluss von Säure erfolgt dann wie bei anderen 1,5- und 1,6-Glykolen die Anhydrisierung zu (IX). Eine eingehendere Untersuchung hat gezeigt, dass eine geringe Menge (IX) bereits während der Hydrierung, also ohne nachfolgende Säurespaltung, entsteht. Da diese Hydrierungen stets bei erhöhter Temperatur (90° bis 100°) vorgenommen werden, ist eine Hydrolyse bzw. Alkoholyse des Aucubins durch das angewandte Lösungsmittel allein verständlich. Hydrierung und Cyclisierung werden dann zu (IX) führen.

Bei der Hydrierung des Aucubins sind grundsätzlich zwei stereoisomere Tetrahydro-aucubine zu erwarten, je nachdem sich die am hydrierten Furankern befindliche Hydroxylgruppe und der Dioxy-cyclopentan-Seitenrest zueinander in cis- oder in trans-Stellung befinden. Von diesen beiden Isomeren haben wir bisher nur eines in reinem Zustand (als Hexa-acetat) isolieren können. Da es sich nicht in das Tetrahydro-anhydro-aucubigenin überführen lässt.

muss diesem bereits früher erwähnten Tetrahydro-aucubin-hexa-acetat (VII) die Transform zukommen (Formel VII).

In diesem Zusammenhang sei noch erwähnt, dass für die Stellung der in (IX) befindlichen sekundären Hydroxylgruppe evtl. noch das Kohlenstoffatom 7 in Betracht gezogen werden könnte. Dann müssten aber im Aucubin zwei zueinander benachbarte Hydroxylgruppen vorhanden sein, die in üblicher Weise mit Bleitetraacetat der Glykospaltung unterworfen würden. An Hand einer vergleichenden Titration von Aucubin, Aucubin-hexa-acetat und α -Methylglucosid haben wir festgestellt, dass dies nicht der Fall ist. Der Mehrverbrauch von 1 Mol Bleitetraacetat des Aucubins gegenüber dem Methylglucosid wird durch die parallel verlaufende Substitution am Furankern gedeckt.

Entsprechend der Formel I stellt das Aucubin ein Glucosid eines β -Oxyfurans dar und besitzt demnach einen völlig neuartigen Aufbau. Auch einfachere β -Oxyfurane sind heute noch kaum bekannt. Nach den beim Aucubin gemachten Erfahrungen ist allerdings zu erwarten, dass diese Körper nur eine sehr geringe Beständigkeit aufweisen dürften. Die im Vergleich zu anderen Furanderivaten grosse Säureempfindlichkeit des Aucubins ist zwar auffällig, kommt aber nicht unerwartet. Bei der Einwirkung von Säuren auf Furane entstehen als Zwischenprodukte Oxoniumsalze, deren Instabilität oder grosses Reaktionsvermögen Anlass zu den nachfolgenden Zersetzungsreaktionen gibt. Die Tendenz zur Bildung dieser Oxoniumsalze und damit die relative Unbeständigkeit der Furanderivate wird um so grösser sein, je leichter das einsame Elektronenpaar des Furansauerstoffs sich mit einem Proton der Säure zum Oxoniumkation zu verbinden mag. Substituenten, die Elektronen-Akzeptoreigenschaften besitzen, werden die Neigung des Sauerstoffatoms zur Bildung der Oxoniumsalze abschwächen, während Elektronendonatoren das Gegenteil bewirken. Zur ersten Gruppe gehören z. B. die NO_2 -, COH -, COOH -, SO_3H -Gruppen, und es ist bekannt, dass ihre Einführung in den Furanring dessen Säurebeständigkeit ganz beträchtlich erhöht. Zur zweiten Gruppe von Substituenten sind z. B. die $-\text{NH}_2$ -, $-\text{OH}$ -, $-\text{OR}$ -, in geringerem Ausmass auch Alkylreste zu zählen. Furane, die diese Gruppen tragen, müssen daher stark säureempfindlich und instabil sein. Hieher gehört auch das Aucubin.

Der *Stiftung für wissenschaftliche Forschung an der Universität Zürich* danken wir bestens für die Unterstützung dieser Arbeit.

Ferner danken wir Hrn. Dr. *Hermann Keller* für die spektrographischen und polarographischen Aufnahmen verbindlichst.

Experimenteller Teil.

Isolierung des Aucubins aus den Samen von *Plantago lanceolata*
(Spitzwegerich).

Das von *Bergmann* und *Michalis*¹⁾ angewandte Isolierungsverfahren haben wir teilweise wie folgt abgeändert: 2 kg möglichst frische und fein zermahlene Samen von

¹⁾ B. 60, 935 (1927).

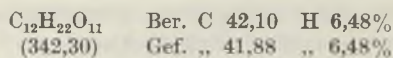
Plantago lanceolata werden unter Zusatz von Calciumcarbonat mit 6 Liter 90-proz. Alkohol unter öfterem Durchschütteln 6 Stunden lang ausgekocht. Sodann wird scharf abgesaugt und mit 2 Liter Alkohol nachgewaschen. Das Filtrat dampft man nach Zugabe von Calciumcarbonat bei 60° im Vakuum ein. Hierauf wird der Rückstand in 1½ Liter Wasser aufgenommen und mit reichlichen Mengen Petroläther ausgeschüttelt. Die Petrolätherauszüge wäscht man einmal mit Wasser und versetzt die vereinigten wässrigen Anteile so lange mit einer 20-proz. Bleiacetatlösung, als noch eine Fällung entsteht. Diese Fällung wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Filtrat die überschüssigen Bleionen durch Einleiten von Schwefelwasserstoff ausgefällt. Das abfiltrierte Bleisulfid wäscht man mit warmem Wasser, bis eine Probe des Filtrates beim Erhitzen mit Mineralsäure nur noch eine geringe Verfärbung zeigt. Die nun fast farblosen Aucubin-haltigen Filtrate werden vereinigt und nach Zusatz der berechneten Menge Calciumcarbonat (zur Neutralisation der Essigsäure) im Vakuum eingedampft. Man nimmt den Rückstand in wenig Methanol auf, verreibt mit viel Seesand und extrahiert nach dem Trocknen im Exsikkator in einem *Soxhlet*-Apparat mit reinem Aceton, dem 5% Alkohol und 1% Wasser zugesetzt sind. Nach einigen Stunden wird die Extraktion unterbrochen und das meist ölig abgeschiedene Aucubin durch Reiben mit einem Glasstab zur Krystallisation gebracht. Ausbeute etwa 19—20 g.

Setzt man die Extraktion mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch fort, so lassen sich weitere Mengen von Aucubin gewinnen, das sich aber infolge von mitextrahiertem Rohrzucker nicht ohne weiteres in krystalliner Form abscheiden lässt. Um aus derartigen Extrakten noch reines Aucubin zu gewinnen, muss man sie in Wasser aufnehmen und mit überschüssigem, frisch gelöschtem Kalk 3 Stunden schütteln. Hierauf wird abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und das Filtrat nach dem Einleiten von Kohlendioxyd zur Trockene gebracht. Den Eindampfrückstand unterwirft man nach dem Verreiben mit Seesand in der oben geschilderten Weise erneut der Extraktion im *Soxhlet*-Apparat.

Einfacher gestaltet sich aber die Aufarbeitung von nicht krystallisierbaren Aucubinextrakten auf das gut krystallisierende Aucubin-hexa-acetat: die meist dunkelgefarbten Extrakte werden im Vakuum sorgfältig getrocknet und mit Essigsäure-anhydrid und Pyridin durch 24-stündiges Stehenlassen bei 30° acetyliert. Dabei muss öfters gut umgeschwenkt werden. Die Hauptmenge des im Acetylierungsgemisch schwer löslichen Rohrzuckers bleibt unter diesen Bedingungen unangegriffen und kann leicht abgetrennt werden. Die Lösung wird dann im Vakuum bis zum Sirup eingedampft und eine halbe Stunde mit Eiswasser stehen gelassen. Hierauf nimmt man in einem Gemisch von Essigester/Äther (1:1) auf und wäscht diesen Auszug der Reihe nach mit einer Natriumhydrogencarbonatlösung, 1-proz. wässriger Salzsäure, Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser. Nach dem Filtrieren wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Durch Zusatz von Petroläther lässt sich das Aucubin-hexa-acetat leicht krystallisiert abscheiden. Aus 2 kg Spitzwegerichsamen werden ausser den 19—20 g Aucubin auf diese Weise noch etwa 8 g bereits recht reines Aucubin-hexa-acetat erhalten. Die Gesamtausbeute an Aucubin beträgt demnach etwa 1,4%. Diese Menge kann aber, wie wir festgestellt haben, je nach Alter und Herkunft der Samen beträchtlichen Schwankungen unterworfen sein.

Nachweis von Rohrzucker in den Samen von *Plantago lanceolata*.

Aus einem späteren Extrakt des oben beschriebenen Seesandanteils schieden sich farblose Krystalle aus. Man befreite durch Auskochen mit absolutem Alkohol vom begleitenden Öl und krystallisierte aus wässrigem Alkohol und absolutem Methanol. Smp. 183—184,5° (Zersetzung).



$$[\alpha]_D^{22} = \frac{+9,6 \times 100}{1 \times 1,014 \times 1,374} = +68,9^{\circ} \text{ (Wasser)}$$

Zur näheren Charakterisierung wurden 0,172 g dieser Krystalle mit 1 cm³ absolutem Pyridin und 1 cm³ Essigsäure-anhydrid auf dem Wasserbad erwärmt. Nach 24-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur zersetzte man mit Wasser und krystallisierte das ausgeschiedene Produkt mehrmals aus Methanol-Wasser-Gemisch um. Smp. 70°, keine Schmelzpunktserniedrigung mit dem Octa-acetat der Saccharose.

$C_{28}H_{38}O_{19}$	Ber. C 49,56	H 5,65%
(678,59)	Gef. „ 49,67	„ 5,79%

Reinigung des Aucubins: Das rohe Aucubin wird mehrmals aus 90-proz. Alkohol und aus Methanol/Essigester-Gemisch, evtl. unter Zusatz von Norit, umkrystallisiert. Smp. 182° (Zersetzung). Das lufttrockene Präparat zeigt nach Überprüfung der Gewichtskonstanz in einem Calciumchloridexsikkator ohne Vakuum die folgenden Analysenwerte:

$C_{15}H_{22}O_9 + 1 H_2O$	Ber. C 49,45	H 6,60%
(364,20)		

$C_{15}H_{24}O_9 + 1 H_2O$	Ber. „ 49,15	„ 7,15%
(366,21)	Gef. „ 49,33; 49,48; 49,19	„ 6,77; 6,66; 6,90%

$[\alpha]_D^{15} = -162,0^{\circ}$ ($c = 1,988$, Wasser). Ein anderes Präparat gab $[\alpha]_D^{15} = -162,3^{\circ}$ ($c = 1,128$, Wasser). *Bourquelot* und *Hérissey* geben $-164,9$, *Bergmann* und *Michalis* $[\alpha]_D^{21} = -171,4^{\circ}$ an.

Zur Bestimmung des Krystallwasser-Gehaltes wird das Aucubinhydrat bis zur Erreichung der Gewichtskonstanz im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd auf 70–80° erhitzt.

$C_{15}H_{22}O_9 + 1 H_2O$	Ber. 1 H ₂ O 4,94%
(364,20)	Gef. „ 4,28%

Das wasserfreie Aucubin gibt dann die folgenden Analysen:

$C_{15}H_{22}O_9$	Ber. C 52,02	H 6,40%
(346,18)		

$C_{15}H_{24}O_9$	Ber. „ 51,96	„ 6,94%
(348,19)	Gef. „ 51,87	„ 6,47%

Aucubin-hexa-acetat haben wir nach den Angaben von *Bergmann* und *Michalis*¹⁾ hergestellt. Schmelzpunkt nach dem Umlösen aus Methanol/Wasser und Toluol/Petrol-äthergemisch 128°. Zur Analyse wird mehrere Stunden bei 100° im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet.

$C_{27}H_{34}O_{15}$	Ber. C 54,18	H 5,73%
(598,27)		

$C_{27}H_{36}O_{15}$	Ber. „ 53,97	„ 6,04%
(600,29)	Gef. „ 54,08; 54,11; 53,79; 54,08	„ 5,93; 6,11; 5,92; 5,95%

1 akt. H	Ber. 0,167%
	„ Gef. 0,05%

$[\alpha]_D^{15} = -156,6^{\circ}$ ($c = 3,012$; Chloroform). *Bergmann* und *Michalis*¹⁾ geben $[\alpha]_D^{18} = -154,9^{\circ}$ (Tetrachloräthan) an.

Mikrohydrierungen.

8,132 mg Aucubin-hexa-acetat in 5 cm³ absolutem Alkohol verbrauchen, mit 15 mg 30-proz. Palladium-Tierkohle und Wasserstoff geschüttelt, bei 26,5° und 726 mm Druck 1,35 cm³ H₂, was einer Aufnahme von 3,86 Molen entspricht.

8,909 mg Aucubin-hexa-acetat, 5 cm³ Alkohol, 6 mg Palladiumkatalysator; Aufnahme bei 25,8° und 730 mm Druck 1,35 cm³ H₂, d. s. 3,55 Mole.

157,3 mg Aucubin-hexa-acetat, 5 cm³ Eisessig, 14 mg Platinoxid; Verbrauch bei 728 mm und 18,8° 18,45 cm³ H₂, d. s. 2,82 Mole.

56,50 mg Aucubin-monohydrat, 5 cm³ Eisessig, 10 mg Platinoxid; Verbrauch bei 732 mm Druck und 20,8° 11,10 cm³ H₂, d. s. 2,85 Mole.

11,753 mg Aucubin-monohydrat, 5 cm³ Alkohol, 20 mg Platinoxid; Verbrauch bei 18,1° und 731 mm Druck 2,3 Mole H₂.

¹⁾ B. 60, 935 (1927).

Titration von Aucubin-hexa-acetat mit Phtalmonopersäure.

1,0481 g reines Aucubin-hexa-acetat werden in 8,00 cm³ absolutem Benzol gelöst und nach dem Abkühlen mit 20,00 cm³ einer auf -15° abgekühlten ätherischen Lösung von Phtalmonopersäure versetzt. Gleichzeitig setzt man unter denselben Bedingungen eine Blindprobe mit 8,00 cm³ absolutem Benzol und 20,00 cm³ Persäurelösung an. Beide Lösungen werden in gut schliessenden Schliffkölbchen bei 0° aufbewahrt. Von Zeit zu Zeit werden die beiden Proben auf -15° abgekühlt, mit der gleichen Pipette aliquote Teile entnommen und in diesen der Gehalt an unverbrauchter Persäure jodometrisch ermittelt. Im Vergleich zur Blindprobe hat dabei das Aucubin-hexa-acetat die folgenden Mengen an Persäure verbraucht:

nach	4 Tagen	: 1,2	Mole
..	7 ..	: 1,3	..
..	10 ..	: 1,4	..
..	20 ..	: 1,5	..
..	30 ..	: 1,61	..

Titration mit Bleitetraacetat.

Um zu erfahren, ob die beiden im Agluconteil des Aucubins sitzenden Hydroxylgruppen zueinander benachbart angeordnet sind oder nicht, haben wir eine vergleichende Titration von a) Aucubinmonohydrat, b) Aucubin-hexa-acetat, c) α -Methylglucosid und d) einer Blindprobe wie folgt ausgeführt:

a) 0,2219 g analysenreines Aucubinhydrat werden in 3,00 cm³ absolutem Methanol gelöst, mit 43,00 cm³ einer genau eingestellten Bleitetraacetatlösung versetzt und mit absolutem Benzol auf 50,00 cm³ aufgefüllt. Die Bleitetraacetatlösung stellt eine nicht ganz kalt gesättigte Lösung dieses Reagens in absolutem Benzol, das 8% reinsten, über Chromtrioxyd destillierten Eisessig enthielt, dar.

b) 0,3645 g Aucubin-hexa-acetat, 3,00 cm³ absolutes Methanol, 43,00 cm³ Bleitetraacetatlösung mit Benzol auf 50 cm³ aufgefüllt.

c) 0,1183 g α -Methylglucosid (über Phosphorperoxyd getrocknet), 3,00 cm³ absolutes Methanol, 43,00 cm³ Bleitetraacetatlösung mit Benzol auf 50 cm³ aufgefüllt¹⁾.

d) Blindprobe: 3,00 cm³ absolutes Methanol, 43,00 cm³ Bleitetraacetatlösung, mit Benzol auf 50 cm³ aufgefüllt.

Die 4 Proben werden bei 20° aufbewahrt und nach bestimmten Zeiten aliquote Teile entnommen und in ihnen in üblicher Weise der Gehalt an unverbrauchtem Bleitetraacetat bestimmt. Nach 17 Stunden haben wir im Vergleich zur Blindprobe verbraucht:

a (Aucubinhydrat)	3,18	Mole	Bleitetraacetat
b (Aucubin-hexa-acetat)	0,71
c (α -Methylglucosid)	2,09

Nach 26 Stunden:

a (Aucubinhydrat)	3,32
b (Aucubin-acetat)	0,94
c (α -Methylglucosid)	2,19

Nach 50 Stunden:

a (Aucubinhydrat)	3,52
b (Aucubin-acetat)	1,26
c (α -Methylglucosid)	2,28

In einem gesonderten Versuch haben wir noch festgestellt, dass auch Sylvan (α -Methyl-furan) unter ähnlichen Bedingungen mit Bleitetraacetat reagiert: 0,240 g Sylvan, gelöst in 3 cm³ Methanol werden mit 85,0 cm³ Bleitetraacetatlösung (1,840 g Bleitetra-

¹⁾ Nach *Hockett* und *McClenahan* weisen α - und β -Methylglucopyranosid gegenüber Bleitetraacetat keinen Unterschied auf. Beide Glucoside verbrauchen etwas mehr als 2 Mole dieses Reagens. *Am. Soc.* **61**, 1667 (1939).

acetat in 85 cm³ Benzol, das 10% Eisessig enthält) versetzt, mit absolutem Benzol auf 100 cm³ aufgefüllt und 30 Stunden bei 30° stehen gelassen. Im Vergleich zu einer entsprechend angesetzten Blindprobe sind dann vom Sylvan 0,96 Mole Bleitetraacetat verbraucht worden.

Acetoxyl-aucubin-hexa-acetat.

0,880 g Aucubin-hexa-acetat werden mit 1,500 g Bleitetraacetat, gelöst in 90 cm³ Benzol, das 10% Eisessig enthält, nach der Zugabe von 3 cm³ Methanol solange bei 30° stehen gelassen, bis 1 Mol des Bleitetraacetats verbraucht ist. Hierauf wird mit etwas Äther verdünnt, mit einer Lösung von 10 g Kaliumjodid und 125 g Natriumacetat in 250 cm³ Wasser und sofort anschliessend mit einer verdünnten Natriumthiosulfatlösung gründlich gewaschen. Man wiederholt diesen Prozess und wäscht hierauf mehrere Male mit Wasser, Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat filtriert man und dampft im Vakuum ein. Der ölige Rückstand wird in heissem Methanol aufgenommen. Beim Abkühlen scheiden sich farblose Krystalle aus (0,33 g). Aus der eingeeengten Mutterlauge lassen sich nach der Zugabe von wenig Petroläther weitere Mengen desselben Stoffes gewinnen, den man zur Reinigung aus Essigester/Äther-Gemisch umkrystallisiert. Schmelzpunkt des Acetoxyl-aucubin-hexa-acetats 193—194° (Zers.).

$C_{29}H_{36}O_{17}$ Ber. C 53,03 H 5,53%
(656,29) Gef. „ 53,21 „ 5,80%

$[\alpha]_D^{15} = -87^{\circ}$ (c = 1,007, Chloroform)

Die Substanz wird beim Erwärmen mit alkoholischer Natronlauge rasch braun und reduziert ammoniakalische Silbernitratlösung beim Kochen.

Verseifung des Aucubin-hexa-acetats.

1,41 g Aucubin-hexa-acetat, gelöst in 20 cm³ Methanol, werden mit 50 cm³ einer 0,64-n. methanolischen Bariumhydroxydlösung 12 Stunden bei 30° aufbewahrt. Nach dem Versetzen mit Wasser wird mit CO₂ gesättigt, das Bariumcarbonat abzentrifugiert und mit wenig Wasser nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate bringt man im Vakuum zur Trockene und dampft nach dreimaliger Zugabe von absolutem Alkohol ein. Der Rückstand wird solange mit Essigester, dem 15% absolutes Methanol zugesetzt sind, ausgekocht, bis eine Probe des Rückstandes beim Erwärmen mit Salzsäure nur eine geringe Verfärbung aufweist. Die klar filtrierten Essigesterauszüge dampft man im Vakuum ein und krystallisiert den Rückstand aus Alkohol um. Man erhält das Aucubin in fast quantitativer Ausbeute. Schmelzpunkt nach nochmaligem Umkrystallisieren aus 90-proz. Alkohol 182°. Keine Schmelzpunktserniedrigung mit einer Vergleichsprobe.

$C_{15}H_{22}O_9 + 1 H_2O$ Ber. C 49,45 H 6,60%
(364,20) Gef. „ 49,08 „ 6,77%

Bromierung mit Brom-succinimid.

0,50 g Aucubin-hexa-acetat werden mit 0,15 g N-Brom-succinimid und einigen mg Dibenzoyl-peroxyd in 5 cm³ Tetrachlorkohlenstoff zum gelinden Sieden erwärmt. Nach 1 Stunde war alles Brom-succinimid verbraucht. Man verdünnt mit Äther und wäscht der Reihe nach mit Wasser, Kaliumjodidlösung, Natriumthiosulfatlösung, Wasser, Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser. Nach dem Trocknen wird die Lösung im Vakuum abgedampft und der Rückstand unter Zusatz von Norit aus Methanol umkrystallisiert. Schmelzpunkt der farblosen Nadelchen 179°. Keine Schmelzpunktserniedrigung mit dem durch direkte Bromierung des Aucubin-hexa-acetats erhaltenen Monobromid vom Smp. 181°.

Einwirkung von Tritylchlorid auf Aucubin.

0,47 g entwässertes Aucubin werden in 3 cm³ trockenem Pyridin gelöst und mit 0,756 g (2 Mole) frisch im Hochvakuum destilliertem Tritylchlorid versetzt. Nach 16-

stündigem Stehen bei 20° erwärmt man 2 Stunden auf 40°. Hierauf wird unter Kühlung mit Wasser zersetzt, das ausgeschiedene Produkt in Essigester aufgenommen und dieser Auszug der Reihe nach mit 1-proz. wässriger Salzsäure, Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat dampft man das Lösungsmittel im Vakuum ab. Da der feste Rückstand sich nicht krystallisieren lässt, wird mit 4 cm³ Pyridin und 3 cm³ Essigsäure-anhydrid durch 16-stündiges Stehenlassen bei 20° und 1-stündiges Erwärmen auf 50° acetyliert. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man ein amorphes Pulver, aus dem sich durch Umkrystallisieren kein einheitlicher Stoff herausarbeiten lässt. Man adsorbiert daher 840 mg des rohen Tritylierungsproduktes, gelöst in 50 cm³ Benzol, an 80 g Aluminiumoxyd (*Brockmann*). Man wäscht mit Benzol nach und fängt 16 Fraktionen zu je 50 cm³ auf. Aus den Fraktionen 3 und 4 scheiden sich wenige mg von farblosen Krystallen aus, die nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Benzol/Petroläther-Gemisch den unscharfen Schmelzpunkt von 205° (Zersetzung) besitzen und deren Analysenresultate ungefähr auf ein Tri-trityl-triacetyl-aucubin stimmen. Beim Erhitzen mit Mineralsäure tritt Zersetzung ein.

$C_{78}H_{70}O_{12}$	Ber. C 78,10	H 5,89%
(1198,57)	Gef. ,, 78,89	,, 6,00%

Aus den Fraktionen 6 und 7 wird nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Alkohol ein mikro-krystallines Pulver vom unscharfen Smp. 123—125° erhalten. Mit Säure bilden sich dunkle Zersetzungsprodukte. Es handelt sich um das Di-trityl-tetraacetyl-aucubin.

$C_{61}H_{58}O_{13}$	Ber. C 73,31	H 5,86%
(998,47)	Gef. ,, 72,97	,, 6,06%

Die restlichen Benzolelate enthalten nur sehr wenig Substanz. Nun wird mit Benzol/Äther (10:1) eluiert, wobei man 5 Fraktionen zu je 100 cm³ auffängt. Aus den Fraktionen 2—5 gewinnt man nach dem Umlösen aus Alkohol (Norit!) eine geringe Menge eines bei 118—120° schmelzenden Stoffes, dessen Analysen für ein Monotrityl-pentaaacetyl-aucubin sprechen. Mit Säuren tritt wiederum Zersetzung ein.

$C_{14}H_{16}O_{14}$	Ber. C 66,14	H 5,81%
(798,37)	Gef. ,, 66,68	,, 5,71%

Mit Benzol/Äther (7:3) ist praktisch nichts mehr eluierbar. In der Säule selbst befindet sich etwas Triphenylcarbinol (bestimmt durch Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt.)

Versuche, das Aucubin mit Pyridin und Tosylchlorid in das Hexatosyl-aucubin überzuführen, scheiterten an der Säureempfindlichkeit des Aucubins.

Epoxy-aucubin-hexa-acetat.

2,00 g Aucubin-hexa-acetat werden in 50 cm³ Benzol und 10 cm³ Äther gelöst und mit 15 cm³ einer ätherischen Lösung von Phtalmonopersäure (1 cm³ = 2,3 × 10⁻⁴ Mole) 3 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen (Ber. für 1 Mol = 14,49 cm³ Persäurelösung). Nach der Filtration haben wir die Lösung im Vakuum bei 20° eingedampft und den Rückstand in 15 cm³ Benzol aufgenommen. Nach längerem Stehen bei 5° dampft man die filtrierte Flüssigkeit im Vakuum bei 30° ein. Es hinterbleibt ein farbloses, amorphes Pulver, das sich nicht zur Krystallisation bringen lässt. Ausbeute 2,124 g.

Eine Probe des Epoxyds wird in wenig Benzol gelöst, mit Petroläther bis zur eben auftretenden Fällung versetzt und zentrifugiert. Die überstehende Flüssigkeit hebert man ab. Die auf neuerlichen Petrolätherzusatz anfallende ölige Fällung wird abermals zentrifugiert, mit Petroläther nachgewaschen und zur Analyse 10 Stunden bei 60° im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet.

$C_{27}H_{34}O_{15}$	Ber. C 52,74	H 5,58%
(614,27)	Gef. ,, 51,90	,, 5,75%

Das Epoxyd reduziert nach dem Aufkochen mit Wasser sofort *Tollens'*-Reagens. In Eisessiglösung verbraucht es ziemlich genau ein Mol Bleitetraacetat. Ein krystallisiertes

Abbauprodukt liess sich dabei nicht fassen; bei der Destillation mit Wasserdampf entstand keine mit p-Nitrophenylhydrazin nachweisbare Carbonylverbindung. Dem dunkel gefärbten Rückstand kann mit Petroläther in sehr geringer Menge ein gelb gefärbtes, in Lauge lösliches Öl entzogen werden, das in Schwefelkohlenstoff Absorptionsbanden bei 493, 483 und 476 μ zeigt. Ebenso sind Versuche, durch katalytische Hydrierung zu kristallisierten Abbauprodukten zu gelangen, nicht erfolgreich.

Dihydro-dioxy-aucubin-octa-acetat: 0,700 g Epoxy-aucubin-hexa-acetat werden mit einer Mischung von 2,0 cm³ trockenem Pyridin und 2,0 cm³ frisch destilliertem Essigsäure-anhydrid 4 Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen. Dabei tritt Rotbraunfärbung auf. Nach der Zugabe von 1 cm³ Pyridin wird mit Eiswasser verrieben, wobei das zunächst ölig ausfallende Produkt langsam erstarrt. Man filtriert ab, wäscht gründlich mit Wasser und trocknet im Hochvakuum bei Zimmertemperatur. Durch Umkrystallisieren aus Essigester-Petroläther (Norit!) erhält man 0,355 g Dihydro-dioxy-aucubin-octa-acetat vom Smp. 90—92°; dieser steigt nach öfterem Umkrystallisieren auf 97—98°.

$C_{31}H_{40}O_{10}$	Ber. C 51,94	H 5,63%
(716,32)	Gef. „ 51,93	„ 5,87%

$[\alpha]_D^{15} = -137^{\circ}$ (c = 0,729, Chloroform)

Eine alkoholische Lösung der Substanz färbt sich auf Zusatz von Lauge bräunlich; sie reduziert nach dem Kochen mit Wasser *Tollens'*-Reagens deutlich. Mit warmer, verdünnter Mineralsäure erfolgt Zersetzung.

Ozonisierung des Aucubin-hexa-acetates.

3,00 g Aucubin-hexa-acetat, gelöst in 45 cm³ trockenem Essigester, werden bei -5° mit 53 Liter eines Ozonsauerstoffgemisches behandelt (angewandte Menge 8 Mol Ozon). Das Lösungsmittel wird im Vakuum bei 30° unter sorgfältigem Wasserausschluss abgedampft. Nach dem Anreiben mit Petroläther erhält man das Ozonid als amorphes Pulver.

0,88 g Ozonid werden mit 15 cm³ sauerstofffreiem Wasser 12 Stunden stehen gelassen und dann der Destillation mit Wasserdampf unterworfen.

Destillat I (7 cm³) keine Reaktion mit p-Nitrophenylhydrazinacetat; verbraucht 4,9 cm³ 0,1-n. Lauge zur Neutralisation.

„ II (5 cm³) keine Reaktion mit p-Nitrophenylhydrazinacetat; verbraucht 11,8 cm³ Lauge zur Neutralisation.

„ III (1,5 cm³) Spuren eines amorphen Nitrophenylhydrazons. Sauer.

Das Destillat I wird im Vakuum eingedampft und mit 0,11 g S-Benzylthiuroniumchlorid in bekannter Weise in die Thiuroniumsalze übergeführt. Umkrystallisation aus sehr wenig Wasser liefert ein Präparat vom Smp. 131° (Essigsäure). Die Mutterlauge haben wir im Vakuum bei 20° eingedampft, mit sehr wenig Eiswasser zerrieben und abgesaugt. Der Rückstand zeigte nach dem Umkrystallisieren aus Methanol/Äther-Gemisch den Smp. 143,5°. Misch-Schmelzpunkt mit dem S-Benzylthiuroniumsalz der Ameisensäure 146—146,5°. Aus dem Destillationsrückstand liessen sich nur Spuren einer krystallisierenden Verbindung isolieren.

0,27 g Ozonid werden in wenig Alkohol gelöst und mit einer wässerigen Lösung von 0,64 g Semicarbazidhydrochlorid und 0,5 g Kaliumacetat versetzt. Nach längerem Stehen scheiden sich wenige farblose Nadeln ab, die, aus Wasser umkrystallisiert, bei 163—164° schmelzen. Die Verbindung leitet sich vom Zuckeranteil des Aucubins ab und wurde deshalb nicht näher untersucht.

$C_{15}H_{21}O_{11}N_3$	Ber. C 42,94	H 5,05	N 10,02%
(419,19)	Gef. „ 43,29	„ 5,37	„ 9,63%

0,95 g Ozonid, gelöst in 10 cm³ reinem Essigester, werden mit 20 mg vorhydriertem Palladiumkatalysator und Wasserstoff geschüttelt. Nach 4 Stunden beträgt die Absorption bei 20°/720 mm etwa 30 cm³ Wasserstoff, was ungefähr 1 Mol entspricht. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators haben wir die Lösung im Vakuum sorgfältig einge-

dampft und nach dem Aufnehmen in wenig Alkohol mit einer Lösung von 0,3 g p-Nitrophenylhydrazin-hydrochlorid in 5 cm³ Wasser versetzt. Nach einiger Zeit schied sich ein Öl ab, das beim Verreiben mit Wasser fest wurde. Das amorphe Pulver haben wir nach dem Trocknen aus Äther bez. Äther/Petroläther-Gemisch umgelöst. Drei verschiedene Fraktionen liefern die folgenden Stickstoffwerte:

$C_{33}H_{39}O_{18}N_3$	Ber. N 5,5%
(765)	Gef. „ 5,14; 4,98; 5,71%

Tetrahydro-aucubin-hexa-acetat.

6,6 g Aucubinhydrat, gelöst in 70 cm³ Wasser, werden mit platinierem Raney-Nickel (aus 6 g Legierung) und einer Spatelspitze Soda bei 30 Atm. mit Wasserstoff geschüttelt. Zunächst lässt man die Reaktion eine halbe Stunde in der Kälte, danach 6 Stunden bei 124° vor sich gehen. Hierauf filtriert man den Katalysator ab, wäscht mit heissem Wasser nach und dampft das Filtrat im Vakuum völlig ein. Da Krystallisationsversuche negativ verliefen, wird das amorphe Hydrierungsprodukt nach dem Trocknen im Hochvakuum mit 50 cm³ trockenem Pyridin und 42 cm³ Essigsäure-anhydrid acetyliert. Nach 48-stündigem Stehen bei 30° dampft man im Vakuum bis zum Sirup ein und verrührt anschliessend eine halbe Stunde lang mit Eiswasser. Man nimmt das ausgeschiedene Öl in einem Gemisch von Essigester/Äther auf und wäscht diesen Auszug der Reihe nach mit Natriumhydrogencarbonatlösung, 1-proz. wässriger Salzsäure, Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung. Nach dem Trocknen wird im Vakuum abgedampft und der ölige Rückstand in Äther aufgenommen. Bald setzt Krystallisation ein, die man durch Stehenlassen im Eisschrank vervollständigt. Ausbeute 2,24 g Tetrahydro-aucubin-hexa-acetat. Weitere 0,32 g lassen sich aus der eingengten Mutterlauge gewinnen. Zur Reinigung wird die Substanz mehrmals aus Essigester/Petroläther umkrystallisiert. Smp. 157°.

$C_{27}H_{36}O_{15}$	Ber. C 53,91	H 6,36%
(602,31)	Gef. „ 54,03	„ 6,63%

Mol.-Gew. nach Rast (Campher) 558.

$$[\alpha]_D^{20} = -55,5^\circ \quad (c = 0,555 \text{ in Chloroform})$$

Zur Acetylbestimmung werden 0,1805 g Substanz in 10 cm³ absolutem Alkohol in der Wärme gelöst und mit 30 cm³ 0,1-n. Lauge in einem verschlossenen Gefäss 10 Stunden bei 30° stehen gelassen. Gleichzeitig setzt man eine Blindprobe an. Nach dieser Zeit hat die eingesetzte Substanz 17,89 cm³ 0,1-n. Lauge verbraucht; für Tetrahydro-aucubin-hexa-acetat berechnen sich 17,89 cm³ 0,1-n. Lauge.

Die nach der Abtrennung des Tetrahydro-aucubin-hexa-acetats anfallende Mutterlauge wird weiter eingengt und mit Petroläther versetzt. Nach längerem Stehen im Eisschrank erhält man 2,03 g farblose Krystalle, die nach dem Umkrystallisieren aus Essigester/Petroläther und Methanol/Petroläther-Gemisch bei 98—99° schmelzen und Hexa-acetyl-*d*-sorbit darstellen.

$C_{18}H_{26}O_{12}$	Ber. C 49,75	H 6,04%
(434,39)	Gef. „ 49,86	„ 6,07%

Die Acetylbestimmung wird in der oben angegebenen Weise ausgeführt. 0,1666 g Subst. verbrauchten 22,39 cm³ 0,1-n. Lauge; ber. für Hexa-acetyl-*d*-sorbit 23,01 cm³.

Aus der Mutterlauge des Hexa-acetyl-*d*-sorbits lassen sich nach dem Verseifen und nach 3-stündigem Erwärmen mit 3-proz. wässriger Salzsäure auf die bei der Gewinnung des Tetrahydro-anhydro-aucubigenins angegebene Weise neben uneinheitlich destillierenden Ölen geringe Mengen des zuletzt erwähnten Stoffes gewinnen.

Das Tetrahydro-aucubin-hexa-acetat wird, allerdings in schlechterer Ausbeute (aus 1,7 g Aucubin-hexa-acetat entstehen 0,20 g Tetrahydro-aucubin-hexa-acetat), auch erhalten, wenn man Aucubin-acetat in Alkohol mit Platinoyd der Druckhydrierung bei 21 Atm. und 95—98° unterwirft. Besser sind die Ausbeuten, wenn die Hydrierung des Acetats mit Palladium-Norit in Alkohol bei 30° und gewöhnlichem Druck vorgenommen wird. Aus 0,945 g Aucubin-hexa-acetat, 0,15 g 30-proz. Palladium-Tierkohle lassen sich

bei einer Wasserstoffaufnahme von 115 cm³ (30° und 720 mm Druck) 235 mg des Tetrahydro-Produktes gewinnen.

Spaltungsversuche am Tetrahydro-aucubin-hexa-acetat. 1,5 g des oben erwähnten Stoffes werden in der üblichen Weise mit methanolischer Barytlauge in der Kälte verseift. Nach dem Versetzen mit etwas weniger als der berechneten Menge n. Schwefelsäure erhält man nach dem Abzentrifugieren des Bariumsulfats schliesslich das acetylfreie Produkt als glasige amorphe Masse, die sich nicht zur Krystallisation bringen lässt. Wir haben daher das Glucosid durch Erwärmen mit 3-proz. wässriger Salzsäure gespalten und einen Teil der Lösung nach dem Neutralisieren und dem Sättigen mit Kochsalz erschöpfend mit Äther extrahiert. Das nach dem Abdampfen des Äthers erhaltene Öl lässt sich auch im Hochvakuum nicht ohne Zersetzung (Temperatur über 200°) destillieren. Die Bildung des krystallisierenden Tetrahydro-anhydro-aucubigenins konnte dabei nicht beobachtet werden.

Der Rest der bei der Hydrolyse erhaltenen Lösung wird im Vakuum völlig eingedampft, öfters mit Methanol und Benzol nachverdampft und schliesslich erschöpfend mit Essigester, dem 20% absoluten Alkohol zugesetzt werden, ausgekocht. Die Essigesterazüge dampft man im Vakuum ein und unterwirft den getrockneten Rückstand in Pyridinlösung der Benzoylierung. Das nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene, von der Benzoessäure durch wiederholtes Auskochen mit Petroläther befreite Benzoat lässt sich nicht zur Krystallisation bringen. Bei der Adsorptionsanalyse an Aluminiumoxyd erhält man beim Waschen mit Benzol etwa 50 mg farblose Krystalle, die nach dem Umkrystallisieren mit Äther bei 139,5—141° schmelzen. Die Konstitution dieser Verbindung konnte noch nicht ermittelt werden. Auf Grund ihres niedrigen Wasserstoffgehaltes kann es sich aber nur um ein Derivat der Glucose handeln. (Gef. C 69,95 H 4,83%).

Die Hauptmenge des Benzoates findet sich in den ersten mit Benzol/Äther-Gemisch (7:3) gewonnenen Eluaten. Das amorphe Produkt widersteht Krystallisationsversuchen. Zur Reinigung wird daher aus Äther/Petroläther-Mischung fraktioniert umgefällt. Gef. C 69,34 H 5,73%; eine andere Fraktion gibt gef. C 69,58 H 5,83%. Mol.-Gew. nach *Rast* (Campher) 905.

Einige Eigenschaften des Aucubins.

Aucubin reagiert beim 8-stündigen Erhitzen auf 110—120° nicht mit Hydrazinhydrat (Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt). Beim Umsatz mit Hydroxylaminhydrochlorid tritt bei 30° vollständige Zersetzung ein. Mit Diazomethan wird in methanolischer Lösung kein Methyläther gebildet. Auch die Einwirkung von Benzaldehyd in absoluter alkoholischer Lösung, die 3 Tropfen Pyridin enthält, führt nur zu unverändertem Ausgangsmaterial.

Aucubin-hexa-acetat setzt sich in benzolischer Lösung mit 1 Mol frisch sublimiertem Maleinsäure-anhydrid auch nach wochenlangem Stehen bei 25° nicht um.

Farbreaktionen von Aucubin und seinen Derivaten.

Auf die Färbungen, die Aucubin mit Säure gibt, haben wir schon im theoretischen Teil hingewiesen. Von den für Furan und seine Derivate charakteristischen Farbreaktionen hat sich beim Aucubin die *Ehrlich'sche* Probe (mit Dimethylamino-benzaldehyd und Salzsäure) nach der Vorschrift von *Reichstein*¹⁾ sowie diejenige mit Antimontrichlorid und Essigsäure-anhydrid nach *Wettstein* und *Miescher*²⁾ gut bewährt.

Beide Farbreaktionen treten mit Aucubin in der Kälte erst nach stundenlangem Stehen auf. Rascher erfolgt die Reaktion, wenn kurz erwärmt wird. In einem Beispiel haben wir die Verhältnisse näher untersucht: Lösung A enthält 20 mg Aucubin und 1 cm³ Alkohol. Lösung B enthält 20 mg Aucubin, 50 mg p-Dimethylamino-benzaldehyd in 1 cm³ Alkohol. Beide Lösungen werden im selben Moment mit 0,5 cm³ Alkohol, der einen Tropfen konz. Salzsäure enthält, versetzt und in ein Wasserbad von 75° gestellt. Während

1) *Helv.* 15, 1110 (1932).

2) *Helv.* 26, 799 (1943).

die Lösung A nach 25 Sekunden nur schwach grün gefärbt war, zeigte die Lösung B nach dieser Zeit eine intensive blauviolette Färbung. Bei 50° tritt mit Lösung B die blaue Farbreaktion nach etwa 70 Sekunden auf, um bei 90 Sekunden intensiv zu werden. Wenn im ersten Versuch die Lösung A nach 25 Sekunden sofort abgekühlt und mit 50 mg p-Dimethylamino-benzaldehyd in wenig Alkohol versetzt wird, so ist keine Farbänderung bemerkbar; die blauviolette Farbe tritt erst nach dem Erwärmen (bei 75° nach 21 Sekunden) auf.

Die Farbreaktion mit Antimontrichlorid und Essigsäure-anhydrid und diejenige mit Dimethylamino-benzaldehyd sind sehr empfindlich und die Farbe ist tagelang haltbar. Sie könnten zur kolorimetrischen Bestimmung des Aucubins verwendet werden.

Bei den Derivaten des Aucubins verlaufen die Farbreaktionen prinzipiell in der gleichen Weise, nur muss hier u. U. noch längere Zeit erwärmt werden. Einige Resultate sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

	Farbreaktion mit Dimethylamino- benzaldehyd	Farbreaktion mit Antimontrichlorid und Essigsäure- anhydrid
Aucubin	blauviolett	blau
Aucubin-hexa-acetat	„	„
Brom-aucubin-hexa-acetat	„	„
Acetoxy-aucubin-hexa-acetat	schmutzigrün	blaugrün
Dihydro-aucubin-octa-acetat	blauviolett	blau
Tetrahydro-aucubin-hexa-acetat	gelblich	farblos
Tetrahydro-anhydro-aucubigenin	„	„
Glucose	„	„
Blindprobe	„	„

Tetrahydro-anhydro-aucubigenin.

5,2 g reines Aucubin werden in 80 cm³ reinem Alkohol (oder Wasser) gelöst und unter einem Druck von 19—20 Atm. bei 80—90° mit 400 mg Platinoxid 8 Stunden geschüttelt. Falls nach dieser Zeit eine Probe des Hydrierergutes beim Erwärmen mit verdünnter Mineralsäure noch eine stärkere Harzbildung gibt, wiederholt man die Hydrierung nach Zusatz von 200 mg frischem Katalysator. Nach beendeter Hydrierung wird vom Katalysator abfiltriert, mit warmem Alkohol nachgewaschen und schliesslich das Lösungsmittel über einem Fraktionieraufsatz im Vakuum bei 40° entfernt. Den Rückstand erwärmt man mit 3-proz. wässriger Salzsäure 3 Stunden am Wasserbad, wobei sich nur noch eine sehr geringe Menge dunkler Zersetzungsprodukte abscheidet. Nun wird die Lösung mit Natriumhydrogencarbonat schwach alkalisiert, mit Kochsalz gesättigt und im Extraktor erschöpfend mit Äther ausgezogen, der Äther abgedampft und der ölige, dunkel gefärbte Rückstand der Destillation im Hochvakuum im Kugelhöhrchen unterworfen. Bei einem Druck von 0,03 mm erhält man die folgenden Fraktionen:

sehr geringer ölicher Vorlauf bis 110° (Luftbadtemperatur)

Hauptmenge, vollständig durchkrystallisierendes Öl, 110—150°

uneinheitliches Öl, 170—190°

etwas dunkel gefärbter, harziger Rückstand.

Die Hauptmenge stellt nach nochmaliger Destillation im Hochvakuum, bei der etwas höher siedendes Öl abgetrennt wird, bereits ziemlich reines Tetrahydro-anhydro-aucubigenin dar. Ausbeute nach Umlösen aus Äther und wenig Petroläther 1,30 g, d. s. 53% der Theorie. Im Durchschnitt von 4 Versuchen liegt die Ausbeute bei 40—45%. Das reine Produkt schmilzt nach mehrmaliger Umkrystallisation aus Äther bei 90,5°. Zur Analyse

destillierten wir nochmals im Hochvakuum. Leicht löslich in Wasser, Methanol und Chloroform, schwerer in Äther, sehr schwer in Petroläther.

$C_9H_{14}O_3$	Ber. C 63,51	H 8,29	akt. H 0,59%
(170,20)	Gef. ,, 63,36; 63,68	,, 8,35; 8,44	,, ,, 0,49%
$[\alpha]_D^{24} = +51,6^{\circ}$ (c = 1,726, Chloroform)			

Die Substanz ist methoxylfrei und liefert bei der C-Methylbestimmung nach *Kuhn-Roth* nur Spuren von Essigsäure (1 C-Methyl Ber. 8,8% Gef. 1,3%).

Wird nach der Spaltung des hydrierten Glucosids mit 3-proz. Salzsäure ohne zu neutralisieren sofort mit Äther extrahiert, so erhält man nach analoger Aufarbeitung bei der Destillation im Hochvakuum einen geringen, bis 110° (Luftbadtemperatur) übergehenden Vorlauf, der, wie der folgende Versuch zeigt, zum grössten Teil aus Lävulinsäure besteht: der ölige Vorlauf, bei 0,01 mm redestilliert, ergibt die Fraktion Sdp. 85—90° (92 mg). Diese 92 mg werden in wenig wässrigem Alkohol gelöst und mit 0,05-n. Natronlauge und Phenolphthalein als Indikator titriert. Verbrauch 11,7 cm³. Man dampft im Vakuum ein, dampft nach zweimaligem Zusatz von absolutem Alkohol wiederholt ein und kocht den Rückstand dreimal mit absolutem Äther aus. Dann löst man ihn in 3,8 cm³ absolutem Alkohol und erhitzt mit 0,163 g p-Bromphenacylbromid 1½ Stunden am Wasserbad. Nach Zugabe von wenig Wasser scheiden sich beim Abkühlen farblose Nadelchen aus, die nach dem Umkrystallisieren aus wässrigem Alkohol und aus Äther bei 88° schmelzen. Im Gemisch mit dem p-Bromphenacylester der Lävulinsäure keine Schmelzpunktserniedrigung.

$C_{13}H_{13}O_4Br$	Ber. C 49,86	H 4,19	Br 25,52%
(316,16)	Gef. ,, 49,71	,, 4,27	,, 24,97%

Ein Versuch, bei welchem eine dem Aucubin äquimolekulare Menge Rohrzucker der gleichen Behandlung mit 3-proz. Salzsäure unterworfen wird, lässt gleichfalls Lävulinsäure entstehen. Dadurch ist es sehr unwahrscheinlich, dass die Lävulinsäure aus dem Agluenteil der Aucubigeninmolekel stammt.

Aus den bei der Hochvakuumdestillation des rohen Tetrahydro-anhydro-aucubigenins anfallenden, höher siedenden Nachläufen lässt sich kein einheitlicher Stoff isolieren. Nach mehrmaliger Hochvakuumdestillation erhält man zwar eine geringe Menge eines bei 150—160° und 0,03 mm übergehenden Öles (Gef. C 61,28 H 9,21), aus dem sich aber kein krystallisierendes p-Nitrobenzoat herstellen lässt.

Zur Prüfung der Frage, ob das Tetrahydro-anhydro-aucubigenin schon während der Hydrierung des Aucubins oder erst während der nachfolgenden Säurebehandlung des hydrierten Produktes entsteht, haben wir den folgenden Versuch angestellt: 0,948 g Aucubin werden in 20 cm³ Alkohol gelöst und unter Normaldruck mit 0,876 g 30-proz. Palladium-Norit-Katalysator und Wasserstoff geschüttelt. Unter zeitweiligem Erwärmen auf etwa 50° werden insgesamt fast 3 Mole Wasserstoff aufgenommen. Man filtriert vom Katalysator ab, wäscht mit Alkohol nach und entfernt das Lösungsmittel über einem Fraktionieraufsatz. Der ölige Rückstand, der *Fehling'sche* Lösung deutlich reduziert, wird in 5 cm³ Wasser gelöst und erschöpfend mit Äther extrahiert. Aus dem Ätherextrakt erhält man nach der Destillation im Hochvakuum ein bei 110—120° (Luftbad) übergehendes Produkt, das nach dem Umkrystallisieren aus Äther/Petroläther-Mischung bei 87° schmilzt und im Gemisch mit Tetrahydro-anhydro-aucubigenin keine Schmelzpunktserniedrigung aufweist. Ausbeute 54 mg.

Der wässrige Teil der Reaktionslösung wird mit Salzsäure versetzt, so dass eine 5-proz. Chlorwasserstoff-Lösung entsteht, 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt, mit Kochsalz gesättigt und mit Äther extrahiert. Nach analoger Aufarbeitung erhält man weitere 87 mg Tetrahydro-anhydro-aucubigenin (Schmelz- und Mischschmelzpunkt 88°). Die Gesamtausbeute an diesem Hydrierungsprodukt beträgt demnach 141 mg, d. s. 32% der Theorie.

Weitere Eigenschaften des Tetrahydro-anhydro-aucubigenins:

Der erwähnte Stoff ist beständig gegen verdünnte siedende Mineralsäure, beständig gegen Bromwasser und nimmt auch unter den Bedingungen der Mikrohydrierung mit Platinoxyd oder Palladium-Norit in Eisessig keinen Wasserstoff auf. Mit Tetranitromethan tritt keine Farbreaktion ein. Bei der Lactontitration mit n. Natronlauge wird keine Lauge verbraucht. Tetrahydro-anhydro-aucubigenin lässt sich daher aus alkalischer Lösung mit Äther extrahieren. Mit Hydroxyl-aminacetat oder mit p-Nitrophenylhydrazin in verdünnter Essigsäure tritt gleichfalls keine Umsetzung ein. Dagegen lassen sich ein öliges Monoacetyl- und ein kristallisiertes p-Nitrobenzoylderivat herstellen:

Tetrahydro-anhydro-aucubigenin-acetat: 60,0 mg Tetrahydro-anhydro-aucubigenin werden mit 0,3 cm³ absolutem Pyridin und 0,3 cm³ frisch destilliertem Essigsäure-anhydrid 14 Stunden bei 15° stehen gelassen. Nach halbstündigem Erwärmen auf 50° setzt man zur Lösung 2,5 cm³ Wasser, verreibt das Reaktionsgemisch, bringt es im Vakuum zur Trockene und destilliert den öligen Rückstand im Hochvakuum aus einem Kugelhörnchen. Das Tetrahydro-anhydro-aucubigenin-acetat destilliert bei 90–100° (Luftbadtemperatur) unter einem Druck von 0,02 mm. Ausbeute 72,2 mg (96% der Theorie). Zur Analyse wird nochmals destilliert:

C ₁₁ H ₁₆ O ₄	Ber. C 62,24	H 7,60%
(212,14)	Gef. „ 61,98	„ 7,80%, kein akt. H

Tetrahydro-anhydro-aucubigenin-p-nitrobenzoat: 97 mg reines Tetrahydro-anhydro-aucubigenin werden in 2 cm³ Pyridin gelöst und 30 Stunden mit 0,32 g p-Nitrobenzoylchlorid stehen gelassen. Man erwärmt eine halbe Stunde auf 35°, zersetzt nach dem Abkühlen mit Wasser, schüttelt mit Äther aus und wäscht den Ätherauszug mit 5-proz. wässriger Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers erhält man gelbliche Plättchen, die, aus Äther umkristallisiert, den Smp. 131–132° zeigen.

C ₁₆ H ₁₇ O ₅ N	Ber. C 60,18	H 5,37	N 4,39%
(319,31)	Gef. „ 60,01	„ 5,33	„ 4,65, akt. H 0,058%

Für 1 akt. H-Atom würden sich 0,314% berechnen. Mol.-Gewicht nach *Rast* (Campher) Gef. 345.

Wenn man das Tetrahydro-anhydro-aucubigenin in Pyridinlösung mit 1 Mol frisch destilliertem Tritylchlorid 16 Stunden bei 22° und dann noch 2 Stunden bei 40° stehen lässt, tritt keine Reaktion ein, denn nach dem Zersetzen mit Wasser erhält man in fast quantitativer Ausbeute Triphenylcarbinol. Schmelz- und Mischschmelzpunkt 162°.

Tetrahydro-anhydro-aucubigenin lässt sich mit 30-proz. Palladium-Norit bei 200 bis 280° nicht dehydrieren. Mit Acetyl bromid tritt eine heftige Reaktion ein. Das als Hauptprodukt entstehende, im Hochvakuum bei 125° übergehende Öl stellt aber, wie die Analyse und die nachfolgende Verseifung zeigen, im wesentlichen Tetrahydro-anhydro-aucubigenin-acetat dar. Ringaufsprengung hat also höchstens in sehr untergeordnetem Masse stattgefunden.

Oxydationsversuche mit Tetrahydro-anhydro-aucubigenin.

1. Dieser Stoff lässt sich nach *Oppenauer* mit Aluminium-tertiärbutylat und Aceton in benzolischer Lösung nicht oxydieren.

2. 0,326 g Tetrahydro-anhydro-aucubigenin werden in 3 cm³ Wasser gelöst, mit 10 cm³ 3-proz. Kalilauge versetzt und mit einer 3-proz. wässrigen Kaliumpermanganatlösung portionenweise bei 15° oxydiert. Nach der Zugabe der 6,3 Sauerstoffatomen entsprechenden Permanganatlösung bleibt die rotviolette Farbe einige Zeit stabil. Man saugt vom Braunstein ab und wäscht diesen mit heissem Wasser, das etwas Kaliumchlorid und Kalilauge gelöst enthält, nach. Das Filtrat wird im Vakuum auf 10 cm³ eingengt, mit Salzsäure zur kongoblauen Reaktion angesäuert, mit Kaliumchlorid gesättigt und mit Äther erschöpfend extrahiert. Das nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleibende Produkt sublimiert man unter 0,01 mm Druck. Die Hauptmenge geht bei

80—90° (Luftbadtemperatur) über. Vorlauf ist keiner, Nachlauf nur in Spuren vorhanden. Die erhaltenen farblosen Krystalle werden aus absolutem Äther unter Druck umgelöst. Smp. 186°, im Gemisch mit Oxalsäure keine Schmelzpunktserniedrigung. Ausbeute 80 mg.

3. 0,10 g Tetrahydro-anhydro-aucubigenin werden in der Kälte mit 2 cm³ Salpetersäure (d = 1,4) versetzt. Nach dem Nachlassen der Hauptreaktion erwärmt man noch eine Stunde auf dem Wasserbad gelinde. Nun setzt man Wasser hinzu, dampft im Vakuum ab und wiederholt diese Operation mehrmals. Der Rückstand wird im Hochvakuum aus einem Kugelröhrchen destilliert. Bei 110°/0,02 mm sublimieren in sehr geringer Menge farblose Krystalle, die nach dem Waschen mit Petroläther nach nochmaliger Sublimation bei 121° schmelzen. Im Gemisch mit Bernsteinsäure-anhydrid tritt keine Schmelzpunktserniedrigung ein. Die Hauptmenge des Oxydationsproduktes ist undestillierbar. Bei einem anderen Versuch haben wir daher vor der Destillation im Hochvakuum mit ätherischer Diazomethanolösung verestert. Nach mehrmaliger Hochvakuumdestillation erhält man einen bei 155—165° und 0,02 mm destillierenden Methylester, der aber nicht stickstofffrei ist. Eine nähere Untersuchung ist wegen der geringen Menge nicht möglich (Gef. C 48,64 H 5,59 N 1,75 OCH₃ 25,9%).

4. Oxydation mit Chromsäure:

a) 0,311 g Tetrahydro-anhydro-aucubigenin werden in 2 cm³ Wasser gelöst und mit 2,45 cm³ einer Chromtrioxydlösung in 5-proz. Schwefelsäure (1 cm³ entspricht 0,748 × 10⁻³ Sauerstoffatomen) 2 Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen. Anschliessend bringt man durch kurzes Erwärmen die Reaktion zu Ende und extrahiert nach dem Sättigen mit Ammoniumsulfat mit Äther. Der nach dem Abdampfen des Äthers erhaltene Rückstand wird unter 0,001 mm Druck im Kugelröhrchen destilliert.

Fraktion 1 bis 80° (Luftbad)	0,143 g
" 2 ab 90°	,, 0,107 g

Fraktion 1 schmilzt bei 60—61° und stellt rohes Tetrahydro-anhydro-aucubigenon dar. Die Abtrennung von unverändertem Ausgangsmaterial lässt sich weder durch Destillation noch durch fraktionierte Krystallisation befriedigend bewerkstelligen. Das Gemisch gibt mit fuchsinschwefeliger Säure, mit ammoniakalischer Silbernitratlösung oder mit 1,4-Dioxy-naphtalin nach *Raudnitz* keine Aldehydreaktionen. Das Keton wird in Form seines p-Nitrophenylhydrazons abgeschieden: 0,12 g der Fraktion 1 werden in wenig Wasser gelöst und mit einer wässrigen p-Nitrophenylhydrazin-hydrochlorid-Lösung versetzt. Der nach 3 Stunden abgesaugte Niederschlag wiegt 0,108 g. Weitere 31 mg lassen sich aus der Mutterlauge gewinnen. Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol erhält man das p-Nitrophenylhydrazon des Tetrahydro-anhydro-aucubigenons als schöne gelb gefärbte Plättchen vom Smp. 233° (Zersetzung).

C ₁₅ H ₁₇ O ₄ N ₃	Ber. C 59,39	H 5,65	N 13,85%
(303,31)	Gef. „ 59,56	,, 5,58	,, 13,91%

Aus der Fraktion 2 lassen sich, ausser Spuren von Ausgangsmaterial, keine einheitlichen Substanzen isolieren.

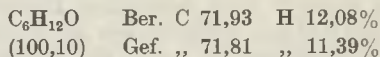
Wenn man 1,66 g Tetrahydro-anhydro-aucubigenin mit der 4 Sauerstoffatomen entsprechenden Menge Chromtrioxydlösung oxydiert, so erhält man ausser Ausgangsmaterial und dem Keton ein Gemisch von schwer flüchtigen Ketocarbonsäuren, dessen Zerlegung uns leider nicht gelingen wollte. Wichtig ist aber der Befund, dass keine mit Wasserdampf flüchtigen Säuren oder Carbonylverbindungen entstehen.

Kalischmelze des Tetrahydro-anhydro-aucubigenins.

0,762 g des oben genannten Stoffes werden mit 6 g reinstem Stangenkali rasch, aber gut verrieben und in einen Silbertiegel eingefüllt. Dann überschichtet man mit der gleichen Menge fein zerriebenem Stangenkali. Die Schmelze selber wird in der nachstehend beschriebenen einfachen Apparatur vorgenommen: Auf den Silbertiegel wird ein Helm aus Jenaer Glas mit absteigendem Rohr aufgestellt, welches man in ein kleines Reagensglas hineinsteckt. Der Glashelm wird mit Hilfe von Asbestschnüren und Wasserglas vollkommen dicht auf den Silbertiegel aufgesetzt, das Reagensglas mit Eiswasser gekühlt.

Man beginnt die Zersetzung, die unter Aufschäumen vor sich geht, durch vorsichtiges Erhitzen des Sandbades einzuleiten. Bei einer Badtemperatur von 240—280° beginnt gleichzeitig mit etwas Wasser in geringer Menge ein gelblich gefärbtes, intensiv riechendes Öl zu destillieren. Wenn bei 280° nichts mehr übergeht, wird die Badtemperatur langsam auf 330—340° gesteigert. Wenn diese Temperatur erreicht ist, stellt man das Erhitzen ein.

Das überdestillierte Öl wird in wenig absolutem Äther gelöst, sorgfältig mit Calciumchlorid getrocknet und der Äther über einem Fraktionieraufsatz aus einem 40°-Bad abdestilliert. Den Rückstand destilliert man bei Normaldruck im Kugelhörchen und fraktioniert die zwischen 110—140° übergehende Fraktion nochmals durch Kapillaren bei 120° (Luftbadtemperatur). Man erhält schliesslich wenige mg eines schwach gelb gefärbten, leicht beweglichen Öles von intensivem, an Pfefferminz erinnerndem Geruch, das in Wasser praktisch unlöslich ist.



Es handelt sich sehr wahrscheinlich um das 2-Äthyl-tetrahydro-furan. Leider war wegen der geringen Menge eine sichere Identifizierung nicht möglich. Zum Vergleich haben wir das 2-Äthyl-tetrahydro-furan nach den Angaben der Literatur¹⁾ synthetisiert. Geruchlich waren die beiden Verbindungen nicht voneinander zu unterscheiden.

Der Schmelzkuchen wird mit Wasser zersetzt, vom Ungelösten abgetrennt und die wässrige Lösung mit Äther gut ausgeschüttelt. Im Äther befinden sich blaugrün gefärbte Öle, vermutlich Dehydrierungsprodukte des Tetrahydro-anhydro-aucubigenins. Ein einheitlicher Stoff lässt sich aber durch Hochvakuumdestillation daraus nicht isolieren.

Die mit Äther ausgeschüttelte, dunkel gefärbte wässrige Lösung wird mit Salzsäure kongosauer gemacht, nach dem Sättigen mit Kochsalz mit Äther extrahiert und der nach dem Abdampfen des Äthers erhaltene Rückstand im Hochvakuum destilliert:

1. Vorlauf 80—110° (Luftbadtemperatur), Krystalle und wenig Öl.
2. Fraktion 130—150°, Krystalle.
3. Uneinheitliches Öl bis 240°.

Fraktion 1 haben wir mit wenigen Tropfen Petroläther gewaschen und nochmals im Hochvakuum sublimiert. Smp. 182°, im Gemisch mit Oxalsäure keine Schmelzpunktserniedrigung.

Fraktion 2 wird mit wenigen Tropfen Äther vorsichtig gewaschen und erneut bei 130—140°/0,02 mm sublimiert. Nach neuerlicher Hochvakuumsublimation erhält man etwa 10 mg farblose Krystalle, die bei 183—184° schmelzen und im Gemisch mit Bernsteinsäure keine Schmelzpunktserniedrigung zeigen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ *A. St. Pfau, J. Pictet, Pl. Plattner, B. Susz, Helv. 18, 935 (1935); R. Paul, Bl. [4] 5, 1053 (1938).*

76. Etudes sur les matières végétales volatiles. XXXIX¹⁾.

Sur la présence de linalol, d'acétate de linalyle et de terpinéol dans l'essence de petit-grain bigaradier

par Y. R. Naves.

(8 III 46)

La production mondiale de l'essence des rameaux feuillus de l'oranger à fruits amers a pu atteindre certaines années 250 tonnes; cependant, cette essence n'a été qu'à peine étudiée. Elle renfermerait notamment du linalol, de l' α -terpinéol, du géraniol, du nérol et des esters acétiques dont l'acétate de linalyle²⁾.

Les fractions isolées d'essences saponifiées, les plus riches en linalol, étaient lévogyres: $[\alpha]_D = -3,71^{\circ}$ (*Walbaum, Hüthig*³⁾); $-14,70^{\circ}$ (*Rutowski, Winogradowa*⁴⁾).

Mme *Igolen* a traité par l'éther de pétrole les alcoolates sodiques obtenus à partir de l'essence extraite des eaux de distillation (eaux de brouts d'oranger). Des alcoolates insolubles, elle a obtenu des fractions riches en *l*-linalol ($\alpha_D = -5^{\circ}20'$ à $-2^{\circ}50'$), et des alcoolates solubles, une fraction ($\alpha_D = +7^{\circ}48'$) qu'elle a considérée comme du *d*-linalol⁵⁾.

Les caractères de cette fraction ($d_{15} = 0,875$; $n_D^{20} = 1,4640$) témoignent qu'elle renfermait des impuretés auxquelles pourrait être lié l'effet dextrogyre.

Cependant, et quoique je n'aie pu la répéter valablement, une telle séparation de *l*-linalol et de *d*-linalol ne saurait être tenue *a priori* pour impossible⁶⁾.

Au cours du présent travail, les alcools libres et les esters des essences ont été séparés par boratisation⁷⁾. L'examen de plusieurs lots d'essence de petit-grain du Paraguay nous a enseigné avec la plus grande netteté ceci:

1^o — Les alcools libres sont représentés principalement par un mélange de *d,l*-linalol⁸⁾ et de *l*-linalol accompagné par une forte pro-

¹⁾ XXXVIII^e Communication: *Helv.* **29**, 61 (1946).

²⁾ *Gildemeister*, *Die ätherischen Öle*, **3**, 146, Miltitz, 1931.

³⁾ *J. pr.* [2] **67**, 321 (1942).

⁴⁾ *Riechstoffindustrie*, **1926**, 88.

⁵⁾ *Parf. France, Revue Marques*, **1939**, 80.

⁶⁾ On peut imaginer la résolution spontanée du *d,l*-linalol (cfr. *Werner, Bosshardt*, *B.* **47**, 2171 (1914); *Anderson, Hill*, *Soc.* **1928**, 993; *Durschinsky*, *Chem. Ind.* **53**, 10 (1934)); le *d,l*-linalol étant un mélange compensé des énantiomorphes coexistant avec le racémique.

⁷⁾ *Br. Helv.* 150611; *D.R.P.* 582917 (1929); *Frld.* **19**, 735 (1932).

⁸⁾ Cfr. Note 6. L'existence du racémique serait établie par l'altération du pouvoir rotatoire du *l*-linalol lorsqu'on le dissout dans le *d,l*-linalol. $[\alpha]_D^{20} = -21,63^{\circ}$ (homogène); $-21,06^{\circ}$ ($c = 50$ dans le *d,l*-linalol); valeurs à $\pm 0,04^{\circ}$ près.

portion d' α -terpinéol. Le géraniol et le nérol font presque entièrement défaut.

2° — Les esters sont ceux du linalol, du géraniol et du nérol, les esters du terpinéol ne sont présents qu'en très faible proportion.

Partant de ces constatations, nous avons supposé que le *l*-linalol accompagnant le *d,l*-linalol proviendrait, au moins en partie, de l'hydrolyse d'esters *post-mortem*, notamment au cours de la distillation. C'est ce que l'expérience a démontré, nous allons voir comment.

On peut réduire l'hydrolyse par divers artifices, notamment en traitant par la vapeur surchauffée de faibles charges disposées dans un alambic calorifugé. On a obtenu de cette manière des essences dont la teneur en esters atteignait 76 %¹⁾ et même parfois 80 %²⁾, dépassant ainsi notablement les valeurs courantes (45 à 58 %³⁾). On peut encore isoler les produits essentiels sans recourir à l'emploi de la vapeur d'eau, en distillant sous pression réduite les fractions les plus volatiles d'extraits benzéniques ou éthéropétroliques de feuille d'oranger.

En recourant à ces deux ordres de possibilités, nous avons constaté que les fractions alcooliques des produits obtenus étaient particulièrement pauvres en *l*-linalol et que le rapport entre les proportions de *d,l*-linalol et de terpinéol varie peu lorsqu'on considère les deux types d'essences distillées dans la vapeur d'eau, mais s'abaisse lorsqu'on envisage les distillats d'extraits⁴⁾.

Nous sommes donc fondés à admettre que la proportion de *l*-linalol associée au *d,l*-linalol est en rapport avec le degré d'hydrolyse acquis *post-mortem*.

Qu'en est-il de l'essence transportée ou secrétée dans les verticilles floraux de l'oranger bigaradier? Elle a été étudiée sous trois formes: essence décantée de l'eau distillée (essence de néroli); essence extraite de l'eau distillée (essence de néroli de l'eau); distillats de l'extrait éthéropétrolique (essence concrète) et de la pommade d'enfleurage⁵⁾.

La production de l'essence de néroli implique une forte hydrolyse des esters, car la fleur est submergée par l'eau bouillante⁶⁾. Cependant Hesse et Zeitschel ont constaté que le linalol libre avait $\alpha_D = -6^\circ$, tandis qu'ils ont mesuré sur le linalol résultant de la saponification

1) *Rovesti*, Riv. ital. ess. 1931, 57; *M. Igolen*, L'oranger bigaradier, fasc. 1254 du Centre de Perfectionnement technique, Paris (1944).

2) *Guenther*, Drug Cosmetic Ind. 48, 38 (1941).

3) Une partie du gain en pourcentage d'esters est liée au rendement moindre en essence par rapport à la matière végétale.

4) Ceci est vraisemblablement dû au fait que le terpinéol est plus soluble dans l'eau que le linalol.

5) Description: *Naves, Mazuyer*, Les Parfums Naturels, 252, Paris (1939).

6) *Jeancard, Satie*, Bl. [3] 23, 605 (1900); *Hesse, Zeitschel*, J. pr. [2] 66, 512 (1902).

des esters $\alpha_D = -15^{\circ}38'$). Le linalol contenu dans une essence de néroli de l'eau, à peu près exempte d'esters, avait $\alpha_D = -9^{\circ}10'$).

Par contre, *Elze* a isolé de l'extrait éthéropétrolique de fleur d'oranger du linalol libre ayant $\alpha_D = -10^{\circ}$ et obtenu du linalol de saponification dont $\alpha_D = -10^{\circ}4'$ ³). Nous avons renouvelé cette étude et mesuré respectivement $-1,07^{\circ}$ et $-17,48^{\circ}$.

Nous avons décrit l'an dernier comme *l*-linalol le produit $[\alpha]_D^{25} = -20,35^{\circ}$ obtenu d'essence de lavandin⁴); des préparations plus actives obtenues par d'autres auteurs étant considérées comme impures d'après leur poids spécifique, leur indice de réfraction. Il apparaît aujourd'hui que ce produit contenait encore du *d,l*-linalol, car la saponification de l'acétate de linalyle de l'essence de petit-grain $[\alpha]_D^{20} = -9,45^{\circ}$, a donné du linalol, $[\alpha]_D^{20} = -21,63^{\circ}$.

Ces produits ont été caractérisés par leur dispersion rotatoire.

On a décrit des préparations plus actives, issues de l'essence de lavandin. Alors que l'acétate de linalyle le plus actif que nous ayons isolé de cette essence avait $[\alpha]_D^{20} = -8,74^{\circ}$ ⁵), *Sfiras* et *Vanderstreek* ont réalisé une préparation ayant $d_{15}^{15} = 0,9080$; $[\alpha]_D = -10,95^{\circ}$ ⁶) mais ils n'ont indiqué ni son indice de réfraction, ni le pouvoir rotatoire du linalol issu de sa saponification. Or, nous avons nous-mêmes obtenu de telles fractions particulièrement actives (jusqu'à $[\alpha]_D = -11,70^{\circ}$), mais leur réfraction était supérieure à $1,4520$ et leur saponification a donné un produit ($d_4^{20} = 0,871$ à $0,875$; $n_D^{20} = 1,4640$ à $1,4664$; $\alpha_D = -19,24^{\circ}$ à $-23,70^{\circ}$) dans lequel nous avons identifié le terpinéol, tandis que les lessives de saponification contenaient des formiates. L'activité rotatoire élevée est donc liée notamment à la présence de formiate de terpényle, et l'acétate de linalyle isolé de l'essence de petit-grain demeure vraisemblablement le produit stéréochimiquement le moins impur qui ait été isolé jusqu'à présent.

Le *l*-linalol provenant de la saponification de cet acétate a donné un xényluréthane de p. de f. = $90,5-91^{\circ}$; $[\alpha]_D^{20} = -19,6^{\circ}$ (à $\pm 0,2$ près) (benzène; $c = 5$) et $-13,4^{\circ}$ à $\pm 0,2$ (dioxane; $c = 5$) et un phényluréthane de p. de f. = $64-64,5^{\circ}$; $[\alpha]_D^{20} = -19,3^{\circ}$ à $\pm 0,2$ (benzène; $c = 10$) et $-16,8^{\circ}$ à $\pm 0,2$ (dioxane; $c = 10$).

Les fractions les plus riches en terpinéol isolées de l'essence de petit-grain et de l'essence de néroli sont partiellement racémisées. On a mentionné $\alpha_D = +31^{\circ}30'$ (essence de néroli⁷)); $+30^{\circ}12'$ (essence de néroli de l'eau⁸)); $+30^{\circ}56'$ (essence de petit-grain⁹));

¹) J. pr. [2] **66**, 494, 497 (1902).

⁴) Helv. **28**, 221 (1945).

²) *Naves*, Parf. France **12**, 65 (1934).

⁵) Fette u. Seifen **49**, 187 (1942).

³) Riechstoffind., **1926**, 30.

⁶) Parfumerie **1**, 237 (1943).

⁷) *Hesse*, *Zeitschel*, J. pr. [2] **66**, 494 (1902).

⁸) *Naves*, Parf. France **11**, 65 (1934).

⁹) *Walbaum*, *Hüthig*, J. pr. [2] **67**, 321 (1902).

+42° à +42°40' (essence de l'eau de brouts¹). Au cours de la présente étude, nous avons obtenu une fraction atteignant $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +43,12^{\circ}$, alors que le pouvoir rotatoire des énantiomorphes est voisin de 100°²), et dont la dispersion rotatoire est presque identique à celle décrite par Fuller et Kenyon³). Cette fraction a donné un phényluréthane p. de f. = 112–113°; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +17,8^{\circ}$ à $\pm 0,2$ (dioxane; c = 5) et +16,4° à $\pm 0,2$ (alcool; c = 5)⁴) et un α -naphtyluréthane p. de f. = 147,5–148°⁵); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +15,8^{\circ}$ à $\pm 0,2$ (dioxane; c = 3).

Ainsi donc, il convient d'admettre que l' α -terpinéol contenu à l'état libre dans l'essence de petit-grain est un mélange à parties sensiblement égales de *d*- α -terpinéol et de *d,l*- α -terpinéol.

L'absence d'une proportion notable d'acétate de terpényle dans l'essence de petit-grain correspond à une observation ancienne⁶).

Au cours du présent travail, et malgré la mise en œuvre de quantités importantes d'essence (certaines fractions correspondant à près d'une tonne d'essence originelle), il n'a pu être décelé de citronellol. *M. Igolen* aurait identifié cet alcool dans l'essence de l'eau de brouts⁷), dans une fraction de tête de distillation d' α -terpinéol, et l'aurait séparé sous la forme d'allophanate de citronellyle p. de f. = 105°, insoluble dans le benzène, d'allophanate de géranyle, p. de f. = 111°, soluble dans ce dissolvant. Or, nous avons constaté qu'à 20°, 100 cm³ de solutions benzéniques saturées renferment 2,1 gr. d'allophanate de citronellyle et 0,58 gr. d'allophanate de géranyle. D'autre part, ayant ajouté du citronellol à la fraction renfermant du terpinéol, du géraniol et du nérol, nous l'avons retrouvé exclusivement dans les fractions de queue de distillation du terpinéol. Le même auteur et *Sontag* auraient décelé le citronellol dans l'essence du zeste d'orange bigarade⁸). Elles auraient séparé par cristallisations dans l'alcool éthylique les allophanates obtenus à partir de 1 gr. de fraction alcoolique et isolé, en dehors d'une proportion dominante d'allo-

¹) *M. Igolen*, Parf. France, 1938, 80.

²) *Stephan*, J. pr. [2] 62, 530 (1900); *Wallach*, A. 350, 154 (1906); 360, 98 (1908); *Windaus*, Z. physikal. Ch. 126, 308 (1923); *Fuller, Kenyon*, Soc. 125, 2304 (1924); *Paolini*, G. 55, 804 (1925).

³) Loc. cit. p. 2312.

⁴) *Schimmel* (Bl. oct. 1897, 13) indique que le phényluréthane de l'alcool actif a p. de f. 112–113°; $[\alpha]_{\text{D}} = +33^{\circ} 58'$ (alcool; c = 10) à partir de terpinéol ayant $\alpha_{\text{D}} = +81^{\circ} 37'$; *Fuller, Kenyon* (Soc. 125, 2315 (1924)) indiquent p. de f. 109,5°; $[\alpha]_{\text{D}} = +40,9^{\circ}$ (chloroforme; c = 1,37) à partir de *d*- α -terpinéol.

⁵) Ce p. de f. est également mentionné par *Schimmel* (Bl. oct. 1906, 33); *Penfold* (J. Proc. Roy. Soc. New South Wales 59, 314 (1926); 63, 110 (1929)), indique 144–146° et par contre *Neuberg, Hirschberg* (Bioch. Z. 27, 339 (1910)) mentionnent 151–152°.

⁶) *Bl. Schimmel*, oct. 1910, 42; *Perfumery Record* 3, 240 (1912); *Bl. Schimmel*, 1925, 58; *Gildemeister*, Die ätherischen Öle, 3^e éd., 1, 795 (1929).

⁷) Parf. France, 1939, 80.

⁸) L'essence d'orange bigarade de France; 19^e Congrès de Chimie Industrielle, Varsovie, 1939.

phanate de n-décyle, l'allophanate de géranyle p. de f. = 111°; l'allophanate de néryle p. de f. = 101° et l'allophanate de citronellyle p. de f. = 105°; identifiés par les p. de f. des mélanges avec les allophanates préparés d'alcools purs. Or, contrairement aux indications de la littérature chimique antérieures à la communication de ces auteurs, l'allophanate de géranyle a pour p. de f. = 124—124,5° et l'allophanate de néryle: 84—84,5°¹⁾.

Au cours de l'étude des alcools libres séparés du terpinéol par phtalisation et représentant 0,2% de l'essence, nous avons séparé du mélange brut de leurs allophanates, par de laborieuses cristallisations dans l'alcool éthylique, l'allophanate de géranyle p. de f. = 124—124,5° et par cristallisations des fractions les plus solubles au moyen d'éther de pétrole, des fractions p. de f. 95 à 89° renfermant l'allophanate de néryle. Ce mélange alcoolique traité par l'acide formique à 90%, au bain-marie²⁾, a livré environ 2% d'une fraction p. d'éb. = 70—85°/2 mm. ($\alpha_D = -28,40^\circ$) dont le produit d'oxydation chromique a donné la semicarbazone p. de f. = 202—202,5°; $[\alpha]_D = -124^\circ$ à $\pm 2^\circ$ (acide acétique; c = 2,5) et la dinitro-2,4-phénylhydrazone p. de f. = 200—200,5°, de l'aldéhyde l-périllique (essais de mélange). L'alcool β -phényléthylique qui existe dans l'essence de fleur d'oranger³⁾ semble faire défaut dans l'essence de petit-grain.

Comment expliquer que la feuille d'oranger livre conjointement de l'acétate de linalyle lévogyre, du *d,l*-linalol et du *d*- α -terpinéol?

La plante secrète dans le même temps les alcools et les esters comme l'ont montré les rendements en essence et les caractères de l'essence mesurés à divers moments de la végétation⁴⁾. Charabot et ses collaborateurs ont admis que «les esters des alcools terpéniques sont engendrés dans les milieux d'activité chlorophyllienne par l'estérification directe des alcools, chaque alcool s'estérifiant à un degré comparable à celui que l'on peut réaliser *in vitro*»⁵⁾. Notre expérience montre que ces vues correspondaient à une connaissance insuffisante de l'essence de petit-grain et qu'elles eussent été inconciliables avec le fait que cette essence renferme du terpinéol, des esters du géranol et du nérol, mais non — du moins en proportion notable — du géranol, du nérol, des esters du terpinéol.

Non moins troublante est la coexistence d'acétate de linalyle lévogyre et de *d,l*-linalol dans la feuille de l'oranger bigaradier.

¹⁾ Naves, Grampoloff, Helv. **25**, 1503 (1942). Schinz, Seidel (Helv. **25**, 1574 (1942)) indiquent pour l'allophanate de géranyle: p. de f. = 120—121° (non corr.).

²⁾ Glichitch, Naves, Parf. France **8**, 326 (1930).

³⁾ Hesse, Zeitschel, J. pr. [2] **64**, 250 (1901); Naves, Parf. France **12**, 63 (1934).

⁴⁾ Voyez p. ex. Charabot, Laloue, Bl. [3] **31**, 884 (1904); C. r. **138**, 1229 (1904).

⁵⁾ Charabot, Gatine, Le Parfum chez la Plante, 315, Paris (1908).

Werner Kuhn¹⁾ a cité un cas voisin: on aurait trouvé le gentobioside du nitrile *d*-mandélique dans la baie du laurier-cerise et le glucoside du nitrile *d,l*-mandélique dans la feuille. Ceci n'est cependant plus reconnu exact. Si la présence du β -gentobioside du nitrile *d*-mandélique²⁾ n'est pas mise en doute, il a été par contre admis que le β -*d*-glucopyranoside du nitrile *l*-mandélique (sambunigroside) qu'on a cru accompagner le β -*d*-glucopyranoside du nitrile *d*-mandélique (amydonitrile-glucoside de Fischer)³⁾ dans la feuille, résulterait de l'isomérisation de ce dernier au cours de l'étude⁴⁾. Dans plusieurs cas où un alcaloïde racémique a été rencontré dans l'extrait d'une plante en même temps qu'un de ses dérivés actifs, il est vraisemblable que la racémisation s'est produite au cours de l'extraction ou postérieurement⁵⁾. Il demeurerait que dans l'opium, la laudanosine dextrogyre, éther méthylique de la laudanine, accompagnerait un mélange de laudanine inactive et de laudanidine (tritopine, laudanine lévogyre⁶⁾). Parmi les alcaloïdes de la cigüe officinale, on aurait trouvé la méthylconiine lévogyre associée au mélange de coniine dextrogyre et de coniine inactive⁷⁾. Cependant, il est possible que la laudanosine racémique, la méthylconiine racémique aient échappé à l'analyse. Jusqu'à présent, la composition de l'essence de petit-grain est le plus ferme témoignage qu'une plante puisse livrer à la fois l'énantiomorphe pur d'un dérivé immédiat d'un produit racémique et ce produit, presque sans isomère actif.

Werner Kuhn a discuté les conditions de l'orientation unilatérale de la synthèse biochimique asymétrique sous l'influence de substances optiquement actives telles que, par exemple, des ferments⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾. La pureté stéréochimique apparaît être presque toujours une circonstance précaire¹¹⁾.

1) Z. angew. Ch. **49**, 218, note (1936).

2) Bridel, J. pharm. chim. [7] **12**, 249 (1915).

3) Mélange constituant la prulaurasine (glucoside du nitrile *d,l*-mandélique) de Hérissey, C. r. **141**, 959 (1905); voyez Klein, Handbuch der Pflanzenanalyse, III-2, 1059, Vienne (1932).

4) Plowier, C. r. **202**, 354 (1936).

5) Cfr. Hess, Weltzien, B. **53**, 123 (1920).

6) Hesse, A. **153**, 49 (1870), **282**, 208 (1894); Kauder, A. **228**, 424 (1885); Spaeth, Epstein, B. **59**, 2791 (1926).

7) Ahrens, B. **35**, 1333 (1905); v. Braun, B. **38**, 3110 (1905); **50**, 1497 (1917).

8) Ergebnisse der Enzymforschung **5**, 1—48 (1936); Z. angew. Ch. **49**, 215 (1936).

9) On peut aussi considérer la résolution de racémiques (Kuhn, Braun, Naturwiss. **17**, 277 (1929); Kuhn, Knopf; ibid. **18**, 183 (1930); Z. physikal. Ch. [B] **7**, 292 (1930) ou la synthèse (Davies, Higgies, Am. Soc. **57**, 377 (1937)) sous l'influence d'agents physiques tels que la lumière polarisée circulairement.

10) Voyez encore Jaeger, Le principe de symétrie et ses applications, 370, Paris (1924); Ritchie, Asymmetric synthesis and asymmetric induction, Oxford (1933); Biodynamica (U.S.A.) n° **52**, 1—26; n° **56**, 1—23 (1939).

11) Werner Kuhn, Ch. Z. **63**, 405 (1939); Z. Altersf. **1**, 325 (1939); Weil, Kuhn, Helv. **27**, 1648 (1944).

Nous pouvons imaginer qu'une adsorption spécifique par la membrane vivante¹⁾ soustrait l'acétate de linalyle à la stéréomutation ou que les conditions sont telles que la vitesse d'autoracémisation du linalol ou d'un complexe métastable du linalol est considérable par rapport à celle de l'acétate de linalyle. Beaucoup d'autres hypothèses de même nature peuvent être formulées. On peut supposer que l'acétate de linalyle et le linalol lévogyres d'une part, le *d,l*-linalol ou du *d*-linalol d'autre part sont différemment localisés et qu'ils résultent de processus différenciés, tels que ceux qui chez un hybride, le lavandin, font que le bornéol et le linalol se comportent comme chez les progéniteurs: l'aspic et la lavande²⁾. Nous nous écartons ainsi de l'hypothèse par laquelle Charabot a lié les alcools et les esters, mais à nos yeux cette hypothèse elle-même ne repose sur aucun fondement objectif valable³⁾.

Le cas de l'essence de petit-grain bigaradier n'est pas isolé: l'essence de petit-grain bergamotier dont la composition est voisine⁴⁾ renferme aussi l'acétate de linalyle lévogyre, à côté de linalol racémique⁵⁾. Il sera intéressant d'étudier l'essence exprimée du zeste de bergamote⁶⁾ et, dans le dessein de rechercher si une autre famille botanique connaît de semblables processus de différenciation stéréochimique, les essences concrètes de lavande et de sauge scellarée, par exemple⁷⁾.

On a imaginé que le terpinéol résulte de l'isomérisation du linalol⁸⁾ suivant le mécanisme réalisé *in vitro* par Stephan⁹⁾. Cet auteur a obtenu du terpinéol dont le pouvoir rotatoire est de sens contraire à celui du linalol. Or, dans l'orange douce, le linalol et le terpinéol sont dextrogyres, à peine racémisés¹⁰⁾¹¹⁾.

Etant constaté que l'activité optique du terpinéol est sensiblement constante, qu'il provienne de la feuille, de la fleur ou du fruit

¹⁾ Voyez p. ex. Jaeger, loc. cit., 263.

²⁾ Naves, Helv. **23**, 1223 (1945).

³⁾ Cfr. au sujet des équilibres chimiques liés aux processus biologiques: Jaeger, loc. cit., 374.

⁴⁾ Glichitch, Naves, Parf. France **7**, 252 (1929).

⁵⁾ Une essence renfermant 67,8% d'esters et 17,5% d'alcools libres a donné de l'acétate de linalyle, $[\alpha]_D^{20} = -9,15^{\circ}$, et du linalol, $[\alpha]_D^{20} = -4,24^{\circ}$.

⁶⁾ Après avoir acquis la certitude que cette essence, de même que les essences concrètes ne sont mélangées d'essences distillées.

⁷⁾ Le fait que le linalol libre de l'essence de lavandin possède un pouvoir rotatoire lévogyre très voisin de celui du linalol résultant de la saponification des esters, souligne la possibilité que les processus biogénétiques de labiées diffèrent de ceux de rutacées.

⁸⁾ Voyez Charabot, Gatin, loc. cit., 287.

⁹⁾ J. pr. [2] **58**, 109 (1898).

¹⁰⁾ Stephan, J. pr. [2] **62**, 530 (1900); Naves, Parf. France **10**, 172 (1932).

¹¹⁾ Autres cas: Naves, Helv. **23**, 1221, note 2 (1945). Par contre, on a constaté que dans l'essence de linalolé où le *d*-linalol prédomine se trouve du *l*-terpinéol et dans celle où le *l*-linalol prédomine, du *d*-terpinéol. Voyez Bl. Schimmel, oct. **1905**, 44.

de l'oranger bigaradier, force est d'admettre le caractère purement téléologique de l'hypothèse susdite.

La biogenèse ne saurait être considérée sur la seule foi en la composition d'un extrait végétal tel que l'huile essentielle. Il semble qu'elle soit déterminée surtout par des microlocalisations dans l'organe et dans la cellule et par des associations ou des combinaisons qui sont détruites par la mort, les phénomènes qui s'en suivent et les conditions de l'extraction.

Partie expérimentale.

La dispersion rotatoire a été mesurée pour les radiations principales de l'arc au mercure, $j(5780)$; $v(5460)$; $i(4341)$; les mesures ont été effectuées concurremment sur le linalol et l'acétate de linalyle de l'essence de petit-grain, avec la plus grande précision, par les soins de *H. Rupe*, pour les radiations $C(H_2) = 6563$; $Ca = 6162$; $D =$ centrées à 5893 ; $V(H_g) = 5460$; $Cu = 5105$; $F(H_2) = 4861$ et $i(H_g) = 4341$. Dans ce cas, nous avons noté exclusivement ces valeurs. Nous exprimons ici à M. le Prof. Dr. *H. Rupe* notre très vive gratitude.

Les microanalyses ont été effectuées par Mlle *Dorothee Hohl* et la plupart des déterminations physiques par M. *Reymond*.

Les p. de f. mentionnés sont corrigés.

Essence de petit-grain. Il a été fait usage d'essence provenant du Paraguay, ayant pour caractères:

$$d_4^{20} = 0,8837; \alpha_D = -2,0^{\circ}; n_C^{20} = 1,45714; n_D^{20} = 1,46130; n_F^{20} = 1,46897;$$

$$I. \text{ acides} = 0,6; \text{ Esters } \% = 50,05^1); \text{ Alcools libres } \% = 30,8^2).$$

Essence préparée avec hydrolyse restreinte. Cette essence a été préparée dans les Alpes Maritimes, en automne, à partir de rameaux et repousses récents. La distillation a été conduite rapidement en traitant à la vapeur vive, deux charges de 45 kg. Chaque charge a été bien tassée dans un alambic calorifugé, muni d'un col de cygne large et court et d'un réfrigérant à écoulement rapide. La distillation a été interrompue dès que le débit d'essence était devenu faible. L'essence a été isolée avec un rendement de 0,14% par extraction du distillat par du benzène.

$$d_4^{20} = 0,8914; \alpha_D = -5,36^{\circ}; n_C^{20} = 1,45513; n_D^{20} = 1,45923; n_F^{20} = 1,46665;$$

$$\text{Esters } \% = 76,8; \text{ Alcools libres } \% = 10,3.$$

Essence concrète benzénique de feuille d'oranger bigarade. Il s'agit d'une essence d'origine grasse, garantie pure, vieille d'environ dix ans, mais conservée dans de bonnes conditions. 60 gr. ont livré 24,5 gr. de distillat p. d'éb. inf. à $82^{\circ}/0,1 \text{ mm.}$, renfermant 45,5% d'esters et d'après la microdétermination d'hydrogène actif (*Zerewitinow-Soltys*³⁾) environ 40% d'alcools libres.

Essence concrète éthéropétrolique de fleur d'oranger. Il s'agit également d'un produit d'origine provençale. 85 gr. ont donné 37 gr. de distillat p. d'éb. inf. à $80^{\circ}/0,15 \text{ mm.}$; $d_4^{20} = 0,9364$; $n_D^{20} = 1,4905$; $\alpha_D = -2,17^{\circ}$. Ce distillat a été débarassé de la majeure partie de l'anthranilate de méthyle par traitement à l'aldéhyde salicylique. Le produit résultant contenait 26% d'esters et 59% d'alcools libres (*Zerewitinow-Soltys*).

Séparation des esters et des alcools libres. Il a été fait usage de la boratisation d'échange, selon *Kaufmann*. Les alcools et les esters isolés ont été soumis ensuite à des distillations fractionnées systématiques. Les alcools primaires ont été extraits par la phtalisation pyridinée, de la manière classique.

¹⁾ Par saponification ménagée (recherche de l'acétate de terpényle): 49,4%.

²⁾ Méthode *Fiore* (Givaudanian, déc. 1937, 5).

³⁾ Cfr. *Naves*, *Helv.* 28, 278 (1945).

Comparaison des fractions de linalol et d'acétate de linalyle isolées.

		des essences de petit-grain		des essences concrètes	
		du Paraguay	de Provence	de feuille	de fleur
<i>Linalol</i>	d_4^{20}	0,8610 à 0,8614	0,8630	0,8632	0,8628
	n_D^{20}	1,46190 à 1,46224	1,46196	1,46224	1,46216
	$[\alpha]_D^{20}$	-3,70° à -4,13°	-1,77°	-1,44°	-1,24°
<i>Acétate</i>	d_4^{20}	0,9012	0,9018	0,9023	0,9030
	n_D^{20}	1,45008	1,45023	1,45044	1,45075
	$[\alpha]_D^{20}$	-9,45°	-8,84°	-8,78°	-8,49°
<i>Linalol de l'acétate</i>	$[\alpha]_D^{20}$	-21,63°	-20,70°	-20,86°	-20,22°
	$[\alpha]_D^{20}$		(à ± 0,1°)	(à ± 0,1°)	(à ± 0,15°)

Caractères du linalol et de l'acétate de linalyle lévogyres.

	acétate de linalyle	linalol		acétate de linalyle	linalol
d_4^{20}	0,9012	0,8607	$[\alpha]^{20}_\lambda = 6563 \text{ UÅ}$	-7,49°	-17,27°
tens. sup. γ^{20} (dynes/cm)	27,45	27,64	.. 6162	-8,57°	-19,69°
d'ou Parachor	498,1	410,6	.. 5893	-9,45°	-21,63°
(calculé selon <i>Sugden</i>)	509,2	422,6	.. 5780	-9,83°	-22,78°
const. diélectrique $\epsilon_{150 \text{ m.}}$	4,033/22° ¹⁾	3,695/20°	.. 5460	-11,11°	-26,21°
n_C^{20}	1,44728	1,45832	.. 5105	-12,90°	-30,97°
n_D^{20}	1,45008	1,46138	.. 4861	-14,38°	-34,95°
n_F^{20}	1,45687	1,46878	.. 4341	-18,85°	-47,16°
$n \gamma^{20}$	1,46303	1,47513	α/α_v	1,69 ₇	1,79 ₆
$(n_F - n_C) \times 10^4$	95,9	104,6 ²⁾	α/α_j	1,91 ₈	2,07 ₀
RM_D	58,50	49,24	K_D (<i>Drude</i>)	30,12	6,545
RM_D calculée	58,33	48,97	λ_0^2 (<i>Akermann</i>) ³⁾	0,0287	0,0484
			$\lambda\alpha$ ⁴⁾	6820	6730
			$PRD(\lambda\alpha \cdot \lambda_0)$ (<i>Rupe</i>)	115,6	148,1

Les dispersions rotatoires du linalol et de l'acétate de linalyle sont sensiblement normales. Les valeurs de λ_0^2 déduites de la construction graphique $1/[\alpha] \cdot f \cdot (\lambda^2)$ sont 0,028 et 0,048.

¹⁾ *Helv.* **28**, 1233 (1945), lire 4,138 et non 4,438. Le linalol et l'acétate de linalyle sont hygroscopiques.

²⁾ Cfr. *Auwers, Wolter, Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math. Phys.* **2**, 104 (1931).

³⁾ *Rupe, Akermann, A.* **420**, 8 (1920); *Rupe, J. chim. phys.* **20**, 94 (1923); Cfr. *Rupe, Schäfer, A.* **459**, 190 (1927).

⁴⁾ Calcul selon *Hagenbach, Z. physikal. Ch.* **89**, 582 (1916); Cfr. *Rupe, Akermann, loc. cit.*

Xényluréthane du linalol. Il a été obtenu en chauffant au bain-marie 0,01 mol. de linalol et 0,0125 mol. d'isocyanate de xényle durant 4 h. Le produit recristallisé dans le benzène, puis dans l'alcool méthylique aqueux, est en fines aiguilles incolores p. de f. = 90,5—91°¹⁾ (*l*-linalol comme *d*, *l*-linalol). Les xényluréthanes lévogyres et inactifs mélangés (25 et 75; 50 et 50; 75 et 25 p.) ne montrent pas de dépression du p. de f., le racémique n'existe donc pas au voisinage du p. de f.

3,460 mgr. de xényluréthane actif ont donné 10,061 mgr. CO₂ et 2,430 mgr. H₂O
 10,270 mgr. de xényluréthane actif ont donné 0,353 cm³ N₂ corr. (22°; 737 mm.)
 3,965 mgr. de xényluréthane inactif ont donné 11,500 mgr. CO₂ et 2,760 mgr. H₂O
 9,630 mgr. de xényluréthane inactif ont donné 0,333 cm³ N₂ corr. (22°; 737,5 mm.)

C₂₃H₂₇O₂N Calculé C 79,01 H 7,81 N 4,01%
 Trouvé ,, 79,30 et 79,10 ,, 7,86 et 7,79 ,, 3,86 et 3,89%

Phényluréthane du l-linalol. Il a été obtenu de la manière classique et recristallisé dans l'éther de pétrole p. d'éb. 60—80°. Il se présente sous la forme de fines aiguilles incolores p. de f. 64—64,5° dont les mélanges avec le phényluréthane obtenu du *d*, *l*-linalol ne montrent pas de dépression du p. de f. Le racémique n'existerait donc pas au voisinage du p. de f.

3,370 mgr. de subst. ont donné 9,250 mgr. CO₂ et 2,500 mgr. H₂O
 8,080 mgr. de subst. ont donné 0,375 cm³ N₂ corr. (22°; 735 mm.)

C₁₇H₂₃O₂N Calculé C 74,67 H 8,486 N 5,13%
 Trouvé ,, 74,86 ,, 8,30 ,, 5,19%

Terpinéol. Les fractions d' α -terpinéol représentent:

environ un tiers des alcools libres de l'essence du Paraguay,
 environ la moitié des alcools libres de l'essence de Provence,
 environ un tiers des alcools libres des essences concrètes de feuille et de fleur.

La fraction la plus active isolée de l'essence du Paraguay, après avoir été soumise à deux traitements par phtalisation pyridinée, a pour caractères:

$d_4^{20} = 0,9280^2$; $n_D^{20} = 1,47808$; $n_D^{20} = 1,48094$; $n_F^{20} = 1,48789$; $n_V^{20} = 1,49392$;
 $(n_F - n_C) \times 10^4 = 98,1$; $RM_D = 47,27$ (Calculée: 47,24).

$[\alpha]_D^{20} = +43,12^0$; $[\alpha]_F^{20} = +44,96^0$; $[\alpha]_V^{20} = +51,18^0$; $[\alpha]_I^{20} = +88,60^0$
 d'où $\alpha_i/\alpha_V = 1,73_1$; $\alpha_i/\alpha_j = 1,97_0^3$.

Cette fraction titre 6,15% d'alcools par phtalisation pyridinée⁴⁾.

Phényluréthane et α -naphthyluréthane du terpinéol. Ils ont été préparés de la manière habituelle, recristallisés d'abord dans l'éther de pétrole, ensuite dans l'alcool méthylique.

Identification d'alcool l-périllique. Le produit de l'oxydation chromique de 3,5 gr. de fraction alcoolique ($\alpha_D = -28,40^0$) provenant de la saponification des esters formiques a donné 1,3 gr. de semicarbazone recristallisée dans l'alcool méthylique et le benzène.

3,035 mgr. de subst. ont donné 7,090 mgr. CO₂ et 2,300 mgr. H₂O
 2,625 mgr. de subst. ont donné 0,470 cm³ N₂ corr. (20°; 735 mm.)

C₁₁H₁₇ON₃ Calculé C 63,72 H 8,27 N 20,29%
 Trouvé ,, 63,71 ,, 8,48 ,, 20,17%

¹⁾ Cfr. Penfold, Ramage, Simonsen, Soc. 1939, 1500; Naves, Grampoloff, Helv. 25, 1508 (1942).

²⁾ d_{15}^{20} est basse par rapport aux indications de Kay, Perkin, Soc. 89, 851 (1906): $d_{15} = 0,9415$; de Fuller, Kenyon, Soc. 125, 2304 (1924): $d_{20} = 0,9432$; ce qui s'explique par la teneur résiduelle en alcools phtalisables.

³⁾ Cfr. Fuller, Kenyon, loc. cit., 2312; $\alpha_i/\alpha_V = 1,72_8$; $\alpha_i/\alpha_j = 1,96_7$.

⁴⁾ Cfr. Striegler, Inaug.-Diss., 24, Leipzig, 1936, et Glichitch, Naves, Parf. France 11, 237 (1933); le terpinéol n'est pas phtalisable.

1 gr. a été converti en dinitro-2,4-phénylhydrazone. Celle-ci, recristallisée dans l'acétate d'éthyle, se présente sous la forme de longs cristaux feutrés, rouge orangé, p. de f. 200—200,5°.

3,505 mgr. de subst. ont donné 7,500 mgr. CO₂ et 1,670 mgr. H₂O.

3,170 mgr. de subst. ont donné 0,470 cm³ N₂ corr. (20,5°; 736 mm.)

C ₁₆ H ₁₈ O ₄ N ₄	Calculé C 58,15	H 5,49	N 16,97%
	Trouvé ,, 58,36	,, 5,33	,, 16,74%

L'identification a été parfaite par l'essai de mélange avec les dérivés obtenus à partir d'aldéhyde *l*-périllique extrait de l'essence d'*Ocimum crispum* Thunbg. (*Perilla nankinensis* Decne).

RÉSUMÉ.

L'essence de petit-grain bigaradier renferme de l'acétate de linalyle lévogyre, un mélange de linalols faiblement lévogyre, un mélange de terpinéols d'activité voisine de +40°, des esters du géranol et des esters du nérol.

Ces faits infirment les hypothèses par lesquelles *Charabot* et ses collaborateurs ont tenté s'expliquer la coexistence des alcools terpéniques et de leurs esters dans les plantes en général et dans la feuille de l'oranger bigaradier en particulier.

Le linalol lévogyre en excès sur le linalol dextrogyre nécessaire à sa compensation optique paraît être issu, au moins en partie, de l'hydrolyse subie *post mortem* par l'acétate de linalyle et peut-être aussi par d'autres constituants de la matière végétale.

Le problème de la synthèse asymétrique dans la plante est envisagé.

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

77. Über die Natur der Nebenprodukte im technischen p, p'-Dichlordiphenyl-trichlor-äthan¹⁾

von K. Gätzi und W. Stambach.

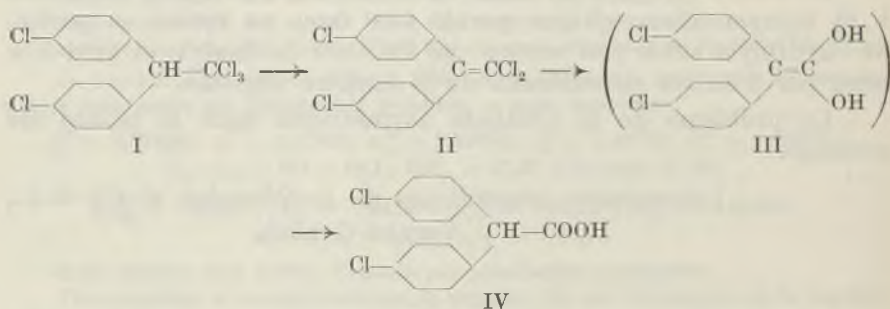
(19. III. 46.)

Technisches p, p'-Dichlordiphenyl-trichlor-äthan wird unter anderem durch Kondensation von rohem Chloral-alkoholat und Chlorbenzol in Schwefelsäure hergestellt und ist als Rohprodukt chemisch keine einheitliche Verbindung. Bei der Reinigung eines solchen Produktes durch Umkrystallisation aus Alkohol verbleiben nach dem Abtrennen des p, p'-Dichlordiphenyl-trichlor-äthans in den Mutterlaugen beträchtliche Mengen ölicher Stoffe, aus denen anfänglich nur

¹⁾ Vgl. vorläufige Mitteilung, Exper. 1, 276 (1945).

schwer, zuletzt überhaupt keine kristallisierten Körper mehr abgeschieden werden können. Da jedoch diese öligen Mutterlaugen noch eine starke insektizide Wirkung besitzen, war es für uns von besonderem Interesse, über die Natur dieser Nebenprodukte Aufschluss zu erhalten und ihre Entstehungsweise kennen zu lernen. Vor einiger Zeit wurde von *Haller* und Mitarbeitern¹⁾ in einer bemerkenswerten Arbeit eine Analyse einiger amerikanischer DDT-Produkte bekanntgegeben. Wir versuchten, auf einem indirekten Weg, durch alkalischen Abbau, einen Einblick in die Natur dieser Kondensationsprodukte zu gewinnen.

Es ist allgemein bekannt, dass sich die Trichlormethyl-Gruppe durch alkalische Verseifung in die Carbonsäure-Gruppe überführen lässt. So entsteht aus *p,p'*-Dichlordiphenyl-trichlor-äthan (I) durch Erhitzen mit alkoholischer Kalilauge oder mit Natriumalkoholat auf 140—150° in etwa 75—80-proz. Ausbeute *p,p'*-Dichlordiphenyl-essigsäure²⁾. Die erste Stufe dieser Reaktion wurde bereits verschiedentlich untersucht³⁾; sie wird schon bei niedrigerer Temperatur erreicht und führt unter Salzsäureabspaltung quantitativ zum 1,1-Di-(*p*-chlorphenyl)-2,2-dichlor-äthylen (II).



Dieses wird dann, bei Erhöhung der Reaktionstemperatur, wahrscheinlich über die unbeständige Dioxy-äthylenverbindung (III) und durch Umlagerung weiter zur *p,p'*-Dichlordiphenyl-essigsäure (IV) verseift. Daneben werden noch reichliche Mengen Neutralprodukte gebildet, die neben unverändertem II hauptsächlich *p,p'*-Dichlordiphenyl-methan enthalten. Die Ausbeute an Carbonsäure ist stark und nicht in einfacher Weise von der Reaktionstemperatur abhängig; unter sonst gleichen Versuchsbedingungen wird beispielsweise bei einer Reaktionstemperatur von 120° die *p,p'*-Dichlordiphenyl-essigsäure in 66% Ausbeute, bei 140° in 78% und bei 160° nur noch in 59% Ausbeute erhalten. Gerade umgekehrt verhält sich jeweils der Anteil der anfallenden Neutralprodukte, d. h. es wird

¹⁾ *H. L. Haller* und Mitarbeiter, *Am. Soc.* **67**, 1591 (1945).

²⁾ *O. Grummit, A. Buck, J. Stearns*, *Am. Soc.* **67**, 156 (1945).

³⁾ Siehe z. B. *S. J. Cristol*, *Am. Soc.* **67**, 1494 (1945).

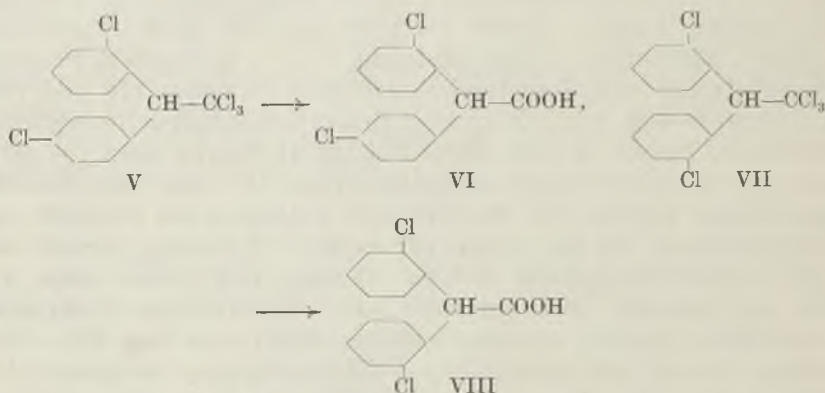
bei höherer Reaktionstemperatur ein Teil der *p,p'*-Dichlordiphenyl-essigsäure gleichzeitig decarboxyliert zu *p,p'*-Dichlordiphenylmethan. Wir fanden, dass reine *p,p'*-Dichlordiphenyl-essigsäure mit alkoholischer Natronlauge auf 120° erhitzt zu 4,5% decarboxyliert wird, bei 140° zu 13%, bei 160° zu 46%, und bei 180° ist die Kohlendioxydabspaltung mit 95% beinahe vollständig. Analog lassen sich die isomeren *x,x'*-Dichlordiphenyl-trichlor-äthane in die entsprechenden *x,x'*-Dichlordiphenyl-essigsäuren, andere Trichloräthan-Verbindungen in die zugehörigen substituierten Essigsäuren überführen und als gut kristallisierende Derivate, z. B. als Ester oder als Anilide, trennen und charakterisieren. Natürlich werden nach dieser Methode nur solche Produkte erfasst, die eine Trichlormethyl-Gruppe besitzen.

Die bei der Verseifung eines technischen DDT-Produktes mit Alkali bei 145° entstehenden und von den Neutralprodukten befreiten Carbonsäuren werden vorerst verestert und die Ester fraktioniert destilliert. Eine erste, niedrig siedende, 1—3% betragende Fraktion wird abgetrennt; die Hauptmenge destilliert zwischen 170 und 180° bei 1 mm Druck und entspricht den Dichlordiphenyl-essigsäure-äthylestern. Daraus können durch Umkristallisieren etwa 70—80% reiner *p,p'*-Dichlordiphenyl-essigsäure-äthylester vom Smp. 89—90° abgeschieden werden. Die Mutterlaugen enthalten ein Gemisch von isomeren Estern, die am besten zur weiteren Trennung verseift und in die Anilide übergeführt werden. Je nach den prozentualen Anteilen an Isomeren wird entweder nach wiederholtem Umkristallisieren ein in Alkohol schwerer lösliches Anilid vom Smp. 202—204° erhalten, das mit dem Anilid der *o,p'*-Dichlordiphenyl-essigsäure (VI) identisch ist. Oder aber es kristallisiert zuerst ein Produkt vom Smp. 181—182° aus, das mit keinem der uns bekannten isomeren Dichlordiphenyl-essigsäure-anilide übereinstimmt, das jedoch als ein einheitlich kristallisierendes Gemisch von *p,p'*- und *o,p'*-Dichlordiphenyl-essigsäure-anilid im Verhältnis von 1:1 identifiziert werden konnte. Ein synthetisches Gemisch dieser beiden Anilide kristallisiert ebenfalls einheitlich, schmilzt bei 181—182° und gibt mit dem isolierten Produkt keine Schmelzpunktserniedrigung. Die Aufspaltung dieses Produktes gelang schliesslich durch saure Verseifung; das *p*-substituierte Anilid wird etwas leichter gespalten als die entsprechende *o*-substituierte Verbindung, wodurch eine Anreicherung der letzteren erreicht wird. Dies ermöglicht, aus den Neutralprodukten der sauren Verseifung des Anilidgemisches durch Kristallisation reines *o,p'*-Dichlordiphenyl-essigsäure-anilid abzutrennen, während aus den Mutterlaugen wiederum das ursprüngliche Gemisch vom Smp. 181—182° erhalten wird.

Da das *o,p'*-Dichlordiphenyl-trichlor-äthan wesentlich schwerer mit alkoholischem Alkali verseifbar ist als das *p,p'*-Isomere, war zu vermuten, dass das *o,o'*-Isomere nur sehr schwer in die entsprechende

o,o'-substituierte Säure übergeführt werden kann. Tatsächlich lässt sich aus einer wiederholten Alkalibehandlung der Neutralprodukte neben verhältnismässig viel *o,p'*-Dichlordiphenyl-essigsäure eine kleine Menge *o,o'*-Dichlordiphenyl-essigsäure (VIII) als Anilid isolieren, das in allen Eigenschaften mit einem synthetischen Vergleichspräparat übereinstimmt.

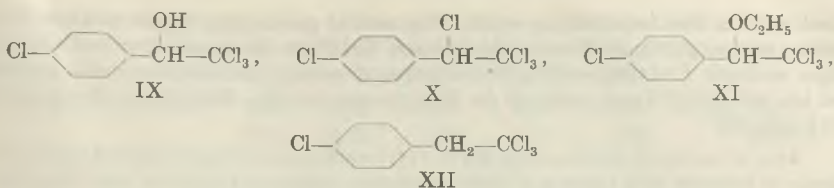
Diese drei teilweise in Form ihrer Derivate identifizierten isomeren Dichlordiphenyl-essigsäuren lassen sich zwanglos auf die drei entsprechenden isomeren Dichlordiphenyl-trichlor-äthane zurückführen. Bei der DDT-Synthese werden somit 3 Isomere gebildet: als Hauptmenge das *p,p'*-, (I), bedeutend weniger an *o,p'*-, (V), und in geringen Mengen das *o,o'*-Dichlordiphenyl-trichlor-äthan (VII).



Die niedrig siedende Esterfraktion, ein ziemlich dünnflüssiges Öl, lässt sich am besten nach Überführung in die *p*-Xenylamide trennen (Xenyl = Diphenyl¹⁾). Durch Krystallisation können 3 einheitliche Verbindungen isoliert werden, die durch synthetische Vergleichsprodukte identifiziert wurden. Etwa 90% bestehen aus dem *p*-Xenylamid der *p*-Chlorphenyl- α -äthoxy-essigsäure, 5—10% aus dem der *p*-Chlorphenyl-essigsäure und ca. 0,1% sind *p*-Chlorbenzoesäure-*p*-xenylamid.

Diese Abbauprodukte müssen einer weiteren Gruppe von Nebenprodukten zugeordnet werden, die sich durch Kondensation von einer Molekel Chloral-alkoholat mit nur einer Molekel Chlorbenzol herleiten lassen. In erster Linie kommen dafür die folgenden Verbindungen in Betracht: 1-*p*-Chlorphenyl-2-trichlor-äthanol (IX); sein Chlorid, 1-*p*-Chlorphenyl-1,2,2,2-tetrachlor-äthan (X); sein Äthoxyderivat, 1-*p*-Chlorphenyl-1-äthoxy-2-trichlor-äthan (XI); und 1-*p*-Chlorphenyl-2-trichlor-äthan (XII) oder deren Teilabbauprodukte.

¹⁾ W. Kimura, M. Nihayashi, B. 68, 2028 (1935).



Die Verbindungen (IX) und (X) sind von *Haller* und Mitarbeitern¹⁾ beschrieben worden und ihre Synthesen bieten keine Schwierigkeiten. (XI) konnte durch Verätherung des Carbinols (IX) mit Äthyljodid und Silberoxyd nach *Purdie*²⁾ dargestellt werden. Allerdings gelingt es nicht, das Produkt, eine leichtbewegliche farblose Flüssigkeit, durch fraktionierte Destillation vollständig rein zu erhalten. Die Verseifung jeder dieser 3 Verbindungen mit Natriumäthylat bei 140° führt zu den gleichen Endprodukten, nämlich zu p-Chlorphenyl- α -äthoxy-essigsäure neben einer Spur p-Chlorbenzoesäure. Die Verbindungen (IX), (X) und (XI) sind daher als Bestandteile der öligen Nebenprodukte im technischen DDT in Betracht zu ziehen. Es liegt nahe, der p-Chlorphenyl-essigsäure das p-Chlorphenyltrichlor-äthan (XII) als Ausgangsmaterial zuzuordnen. Doch gelang es nicht, (XII) durch Kondensation von Trichloräthylalkohol mit Chlorbenzol in Schwefelsäure, analog der Bildungsweise des DDT, herzustellen; deshalb muss die Frage nach der Herkunft der p-Chlorphenyl-essigsäure noch offen bleiben.

Die letzte Abklärung über das Vorkommen dieser Körper in den DDT-Nebenprodukten kann natürlich nur die Isolierung und Identifizierung der nativen Verbindungen bringen, doch hat die beschriebene Methode als schnell durchführbare Orientierung ihre Brauchbarkeit bewiesen.

Experimenteller Teil³⁾.

Aufarbeitung der Verseifungsprodukte aus einem techn. DDT.

354 g technisches DDT wurden mit einer Lösung von 90 g Kaliumhydroxyd in 2000 cm³ Methylalkohol 4 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Methanol wurde abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt, angesäuert und ausgeäthert. Aus der Ätherlösung hinterblieben 310 g öliger Rückstand, der mit einer Natriumäthylatlösung, hergestellt durch Auflösen von 69 g Natrium in 1800 cm³ Alkohol, 12 Stunden in einem Autoklaven auf 140–145° erhitzt wurde. Nach dem Abdestillieren des Alkohols wurde mit Wasser versetzt und die alkaliunlöslichen Neutralprodukte (A) in Äther gesammelt; sie wogen getrocknet 80 g. Aus der alkalischen Lösung wurden durch Ansäuern und Ausäthern 180 g rohe Carbonsäuren erhalten, die unmittelbar mit 1000 cm³ absolutem, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Alkohol durch 8-stündiges Erhitzen am Rückfluss ver-

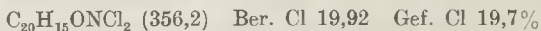
¹⁾ Am. Soc. 67, 1601 (1945).

²⁾ Siehe z. B. A. *McKenzie*, Soc. 75, 753 (1898).

³⁾ Sämtliche Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* unter dem Mikroskop bestimmt und sind korrigiert.

estert wurden. Die Aufarbeitung ergab 182 g neutral gewaschene Rohester. Diese Ester wurden nun sorgfältig im Vakuum fraktioniert destilliert. Es konnte eine deutliche niedriger siedende Fraktion von 5 g (B) abgetrennt werden; sie destillierte zum grössten Teil bei 145—155°/13 mm, während die Hauptmenge bei 200—220°/13 mm übergang und 168 g wog (C).

40 g vom hochsiedenden Ester (C) wurden aus 300 cm³ Alkohol umkrystallisiert; es konnten 32 g reiner p,p'-Dichlordiphenyl-essigsäure-äthylester vom Smp. 89—90° abgetrennt werden, welcher mit dem synthetischen p,p'-Dichlordiphenyl-essigsäure-äthyl-ester keine, mit dem o,p'-Ester eine starke Schmelzpunktserniedrigung gab. Aus den Mutterlaugen (D) krystallisierte kein einheitliches Produkt mehr. Sie wurden daher durch Kochen mit methylalkoholischer Kalilauge verseift und die durch Ausäthern der angesäuerten Lösung gewonnene Säure direkt über das Chlorid in üblicher Weise in das Anilid übergeführt. Aus Alkohol krystallisierte ein Produkt in Nadeln aus, das bei 181—182° scharf schmolz und auch bei nochmaligem Umkrystallisieren seinen Schmelzpunkt nicht veränderte. Der Mischschmelzpunkt mit dem synthetischen Gemisch von p,p'- und o,p'-Dichlordiphenyl-essigsäure-anilid zeigte keine Erniedrigung, mit den Komponenten einzeln gemischt eine Erhöhung.



In einem anderen Versuch wurde aus den Mutterlaugen der Ester (D) zuerst ein Anilid vom Smp. 184—193° erhalten. Nach 2—3-maligem Umkrystallisieren schmolz es rein bei 201—203° und war nach dem Mischschmelzpunkt und in allen anderen Eigenschaften völlig identisch mit dem synthetisch dargestellten o,p'-Dichlordiphenyl-essigsäure-anilid. Aus den Mutterlaugen konnte weiter das Gemisch vom Smp. 181—182° isoliert werden.

Aufspaltung des Gemisches vom Smp. 181—182°: 20 g Anilidgemisch wurden mit 400 cm³ 10-proz. alkoholischer Salzsäure 20 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Beim Abkühlen krystallisierte ein Produkt aus, das nach 2-maligem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 200—203° schmolz und mit dem o,p'-Dichlordiphenyl-essigsäure-anilid identisch war. Aus den Mutterlaugen konnte das als freie Säure vorliegende p,p'-Isomere nicht rein isoliert werden.

Die 80 g alkaliunlöslichen Produkte (A) wurden nochmals bei 140° mit Natriumäthylat behandelt. Es entstanden weitere 10 g Carbonsäuren, die nach der Veresterung durch Fraktionierung in ca. 0,5 g niedrigsiedende Öle und 9 g hochsiedende Ester getrennt werden konnten. Aus den letzteren wurden ebenfalls die Anilide bereitet. Ein sehr kleiner Teil war in Alkohol schwer löslich und schmolz nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 271—273°. Das in Nadeln krystallisierende Produkt stimmte in Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und Löslichkeit mit dem o,o'-Dichlordiphenyl-essigsäure-anilid überein. Aus den ersten Mutterlaugen wurde weiter das o,p'-Dichlordiphenyl-essigsäure-anilid vom Smp. 202—204° und aus den weiteren Mutterlaugen schliesslich das Gemisch vom Smp. 181—182° isoliert.

Die niedrigsiedende Esterfraktion von 5 g (B) wurde mit methylalkoholischer Kalilauge verseift, die sauren Anteile in das Chlorid übergeführt und mit p-Aminodiphenyl in absolutem Äther zum p-Xenylamid umgesetzt.

Ein in Äther fast unlöslicher, in Alkohol sehr schwer löslicher Teil schmolz bei 261—263°. Mischschmelzpunkt mit p-Chlorbenzoesäure-p-xenylamid 262—264°.

Die Mutterlaugen ergaben nach Umkrystallisieren aus Alkohol ein Produkt vom Smp. 208—216°, das durch Umlösen nicht weiter gereinigt werden konnte. Mischschmelzpunkt mit p-Chlorphenyl-essigsäure-p-xenylamid 208—219°. 0,5 g dieses Produktes wurden mit 20 cm³ 20-proz. alkoholischer Salzsäure 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Aus den sodalöslichen Anteilen wurde eine Säure isoliert, die aus Wasser umkrystallisiert bei 104—105° schmolz und mit p-Chlorphenyl-essigsäure identisch war. Mischschmelzpunkt 103—105°.

Etwa 90% des ursprünglichen p-Xenylamids waren in Äther gut löslich und schmolzen, nach Umkrystallisieren aus Alkohol, bei 153—155°. Mischschmelzpunkt mit synthetischem p-Chlorphenyl- α -äthoxy-essigsäure-p-xenylamid 152—155°.

$C_{22}H_{20}O_2NCl$ (365,8) Ber. C 72,22 H 5,51 N 3,83 Cl 9,69 OC_2H_5 12,32%
Gef. ,, 72,30 ,, 5,26 ,, 4,18 ,, 9,76 ,, 12,36%

p,p'-Dichlordiphenyl-essigsäure (IV)
aus p,p'-Dichlordiphenyl-trichlor-äthan (I).

354 g (1 Mol) reines p,p'-Dichlordiphenyl-trichlor-äthan (Smp. 108,5—109,5°) wurden mit einer Lösung von 74 g Kaliumhydroxyd in 2000 cm³ Methylalkohol 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Methanols wurde der Rückstand mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Aus der gewaschenen und eingedampften Ätherlösung krystallisierte das 1,1-Di-(p-chlorphenyl)-2,2-dichlor-äthylen vom Smp. 89—90° aus. Die Äthylenverbindung wurde mit einer Lösung von 69 g Natrium in 1800 cm³ absolutem Alkohol 12 Stunden in einem Stahlautoklaven auf 145° erhitzt. Der vom Alkohol befreite Rückstand wurde mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Aus den 55 g an alkalilunlöslichem Ätherückstand konnte p,p'-Dichlordiphenyl-methan herauskrystallisiert werden, Smp. 54—55°. Mischschmelzpunkt mit authentischem Material ebenso.

Die wässrig-alkalische Lösung wurde angesäuert, die ausgeschiedene p,p'-Dichlordiphenyl-essigsäure in Äther aufgenommen und aus Benzol umkrystallisiert. Smp. 166—168°, Ausbeute 190—200 g oder 67—71% der Theorie.

$C_{14}H_{10}O_2Cl_2$ (281,1) Ber. Cl 25,24 Gef. Cl 25,2%

Die Verseifung lässt sich auch in einer Stufe durchführen: z. B. wurden 250 g Kaliumhydroxyd in 2000 cm³ Äthylalkohol gelöst, mit 354 g p,p'-Dichlordiphenyl-trichlor-äthan versetzt und in einem Autoklaven langsam auf 140°, dann 12 Stunden auf 145° erhitzt. Die Ausbeuten an p,p'-Dichlordiphenyl-essigsäure waren ungefähr dieselben.

Äthylester: 200 g p,p'-Dichlordiphenyl-essigsäure wurden in 1000 cm³ absolutem Alkohol gelöst, mit trockenem Salzsäuregas gesättigt und 8 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Der Ester siedet unter 13 mm Druck bei 215—216°; aus Alkohol Prismen vom Smp. 89—90°, Ausbeute 206 g.

Anilid: Aus der Säure über das Chlorid mit Anilin. Nadeln aus Alkohol, Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit dem synthetischen Produkt 213—214°.

In einem weiteren analogen Versuch wurden die isolierten Carbonsäuren direkt in die Äthylester übergeführt: es konnte, im Gegensatz zu den aus technischen DDT erhaltenen Produkten, keine niedrigsiedende Fraktion herausdestilliert werden.

Die nachstehenden 4 Versuche sollen die Abhängigkeit der Ausbeuten an Carbonsäuren von der Reaktionstemperatur zeigen. Ansatz: 106 g (0,3 Mol) p,p'-Dichlordiphenyl-trichlor-äthan mit der entsprechenden Menge (1,5 Mol) Natriumäthylat 15 Stunden erhitzt.

Reaktions-temp.	Neutralprodukte	p,p'-Dichlordiphenyl-essigsäure
120°	31,5 g	55,5 g = 65,8%
130°	18 g	67,5 g = 80,2%
140°	18 g	66,0 g = 78,4%
150°	24 g	55,5 g = 65,8%
160°	30 g	49,5 g = 58,7%

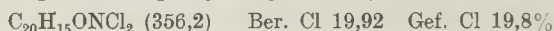
Zur Bestimmung der Decarboxylierung der p,p'-Dichlordiphenyl-essigsäure bei verschiedenen Temperaturen wurden je 84 g (0,3 Mol) p,p'-Dichlordiphenyl-essigsäure mit 0,6 Mol alkoholischer Natronlauge 15 Stunden erhitzt. Es wurden erhalten bei

Reaktions-temp.	Neutralprodukte g	unveränderte Carbonsäure g	% Decarb- oxylierung
120°	2	80	4,5
130°	4	78	7,2
140°	7	73	13
150°	14	57	32
160°	36	37	46
170°	56	14	83
180°	63	4	95

o,p'-Dichlordiphenyl-essigsäure (VI)
aus o,p'-Dichlordiphenyl-trichlor-äthan (V).

Analogue wurden 170 g reines o,p'-Dichlordiphenyl-trichlor-äthan (V) (Smp. 74—75°) mit 50 g Kaliumhydroxyd in 500 cm³ Alkohol zum 2-p-Chlorphenyl-2-o-chlorphenyl-1,1-dichlor-äthylen, Smp. 80—81°, und durch 20-stündiges Erhitzen mit einer Lösung von 25 g Natrium in 500 cm³ absolutem Alkohol im Autoklaven auf 145° weiter umgewandelt. Es wurden 44 g Neutralprodukte und 58 g o,p'-Dichlordiphenyl-essigsäure vom Smp. 106—107° (aus Benzol) erhalten.

Anilid: Nadeln aus Alkohol, Smp. 202—203°. Mischschmelzpunkt mit dem Anilid aus synthetischer o,p'-Dichlordiphenyl-essigsäure zeigte keine Erniedrigung.



Abbau des 1-p-Chlorphenyl-2-trichlor-äthanols (IX).

In gleicher Weise wurden 52 g synthetisches 1-p-Chlorphenyl-2-trichlor-äthanol (IX) (Sdp._{0,5 mm} 125—127°) 6 Stunden mit einer Lösung von 20 g Natrium in 400 cm³ absolutem Alkohol auf 100—105° erhitzt. Der alkalilösliche Teil wurde als Ester im Vakuum fraktioniert. Neben einem kleinen Vorlauf destillierten 18 g bei 148—152°/13 mm.

Der Vorlauf wurde verseift, die Säure, die roh bei 240° unter Absublimieren schmolz, ins p-Xenylamid übergeführt. Sehr schwer löslich in Alkohol, Smp. 259—261°. Mischschmelzpunkt mit p-Chlorbenzoesäure-p-xenylamid ebenso.

Die Hauptfraktion wurde ebenfalls als p-Xenylamid identifiziert. Aus Alkohol Prismen, Smp. 152—156°. Mischschmelzpunkt mit p-Chlorphenyl- α -äthoxy-essigsäure-p-xenylamid 151—155°.

p-Chlorphenyl-essigsäure konnte nicht isoliert werden.

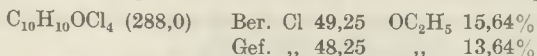
Abbau von 1-p-Chlorphenyl-1,2,2,2-tetrachlor-äthan (X).

4,0 g 1-p-Chlorphenyl-1,2,2,2-tetrachlor-äthan (X)¹⁾ wurden mit einer Lösung von 2,0 g Na in 30 cm³ absolutem Alkohol in einem Einschmelzrohr 10 Stunden auf 130° erhitzt. Beim Zusammengeben der Komponenten wurde fast momentan unter Erwärmung Kochsalz ausgeschieden. Das Reaktionsprodukt wurde wie üblich aufgearbeitet, die Säure durch Kochen mit absolutem Alkohol und 1 Tropfen konz. H₂SO₄ in den Äthylester übergeführt, Sdp._{12 mm} 152—155°, 2,1 g. Daraus wurde über die Säure und das Chlorid das p-Xenylamid dargestellt; nach 3-maligem Umkrystallisieren aus Alkohol Smp. 153—157°. Mischschmelzpunkt mit p-Chlorphenyl- α -äthoxy-essigsäure-p-xenylamid 154—157°.

¹⁾ Am. Soc. 67, 1601 (1945).

Abbau von 1-p-Chlorphenyl-1-äthoxy-2-trichlor-äthan (XI).

26 g 1-p-Chlorphenyl-2-trichlor-äthanol (IX) wurden mit 47 g trockenem Silberoxyd und 50 g Äthyljodid versetzt. Die Temperatur stieg bis 50°, hierauf wurde noch 2 Stunden auf 50° erwärmt. Die vom Silberjodid abfiltrierte und mit trockenem Äther nachgewaschene Lösung wurde 2-mal mit einer guten Kolonne im Vakuum destilliert. Sdp. $_{12\text{ mm}}$ 156—158°.



Das Produkt konnte durch eine dritte fraktionierte Destillation nicht weiter gereinigt werden.

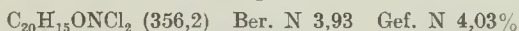
Verseifung: Die Verseifung wurde in der im vorstehenden Beispiel beschriebenen Weise ausgeführt. Die Carbonsäuren wurden als p-Xenylamide isoliert. Eine kleine Menge (ca. 0,1 g) war in Äther sehr schwer löslich und schmolz nach Umkrystallisieren aus Alkohol bei 260—263°. Mischschmelzpunkt mit p-Chlorbenzoesäure-p-xenylamid 261—263°. Der in Äther leicht lösliche Hauptanteil hatte nach 3-maligem Umlösen aus Alkohol einen Smp. von 152—156° und gab mit synthetischem p-Chlorphenyl- α -äthoxy-essigsäure-p-xenylamid keine Schmelzpunktserniedrigung.

p,p'-Dichlordiphenyl-essigsäure (dargestellt von K. Engel).

96 g rohe 4-Chlormandelsäure wurden in 350 cm³ Chlorbenzol gelöst, unter Rühren bei Siedetemperatur 160 g Zinntetrachlorid zugetropft und 14 Stunden weiter erhitzt. Die mit Eiswasser versetzte Chlorbenzollösung wurde mehrmals mit verdünnter Salzsäure gewaschen, das überschüssige Lösungsmittel mit Wasserdampf abdestilliert, der Rückstand soda-alkalisch gestellt und filtriert. Aus dem angesäuerten Filtrat wurde die p,p'-Dichlordiphenyl-essigsäure durch Ausäthern gewonnen und durch Umkrystallisieren aus Benzol gereinigt. Ausbeute 82 g, Smp. 166—167°.



Anilid: Aus der p,p'-Dichlordiphenyl-essigsäure über das Chlorid mit Anilin in absolutem Äther. Nadeln aus Alkohol. Smp. 213—214°.

o,p'-Dichlordiphenyl-essigsäure¹⁾ (dargestellt von K. Engel).

Analog wurde aus der 2-Chlormandelsäure die o,p'-Dichlordiphenyl-essigsäure bereitet. Das Natriumsalz ist in Wasser schwer löslich. Die freie Säure schmolz, aus Benzol umkrystallisiert, bei 105—107°, Ausbeute 50%.



Anilid: Nadeln aus Alkohol, Smp. 203—204°. In Alkohol schwerer löslich wie das p,p'-Isomere.



Äthylester: Aus Alkohol Prismen, Smp. 80—81°. Sdp. $_{0,5\text{ mm}}$ 160—161°.

Gemisch von p,p'- und o,p'-Dichlordiphenyl-essigsäure-anilid.

Je 0,2 g der reinen p,p'- und o,p'-Anilide wurden zusammen aus Alkohol umkrystallisiert, Nadeln vom Smp. 181—182°. Der Schmelzpunkt veränderte sich bei wiederholtem Umkrystallisieren aus Alkohol nicht mehr.

o,o'-Dichlordiphenyl-essigsäure.

Eine Mischung von 57 g o,o'-Dichlorbenzilsäure²⁾, 7 g rotem Phosphor, 2,5 g Jod, 80 cm³ konz. Phosphorsäure und 40 cm³ Wasser wurde 4 Stunden unter Rückfluss er-

¹⁾ S. J. Cristol, H. L. Haller, Am. Soc. 67, 2222 (1945). Zinntetrachlorid als Kondensationsmittel an Stelle von Schwefelsäure gibt in guter Ausbeute ein sehr reines Produkt. ²⁾ Am. Soc. 67, 1601 (1945).

hitzt. Die mit Wasser verdünnte Reaktionslösung wurde mit konz. Natronlauge alkalisch gestellt, klar filtriert und angesäuert. Die Säure krystallisiert aus Benzol in Prismen. Smp. 172—173°, Ausbeute 84%.

$C_{14}H_{10}O_2Cl_2$ (281,1)	Ber. C 59,81	H 3,59	Cl 25,24%
	Gef. „ 59,94	„ 3,50	„ 24,98%

Anilid: Aus der Säure über das Säurechlorid mit Anilin in absolutem Äther. Sehr schwer löslich in Alkohol, Nadeln, Smp. 273—274°.

$C_{20}H_{15}ONCl_2$ (356,2)	Ber. N 3,93	Cl 19,92%
	Gef. „ 4,20	„ 19,9%

Äthylester: aus der Säure durch 10-stündiges Erhitzen mit absolutem Alkohol unter Einleiten von trockenem Salzsäuregas. Prismen aus Alkohol, Smp. 107—108°, Sdp. 0,5 mm 160—161°.

$C_{16}H_{14}O_2Cl_2$ (309,2)	Ber. C 62,15	H 4,56	Cl 22,95%
	Gef. „ 61,98	„ 4,67	„ 22,83%

p-Chlorphenyl- α -äthoxy-essigsäure.

4,8 g p-Chlormandelsäure wurden mit 20 g Äthyljodid und 12,5 g trockenem Silberoxyd 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Es wurde mit trockenem Äther verdünnt, filtriert und eingedampft. Der p-Chlorphenyl- α -äthoxy-essigsäure-äthylester siedet bei 156—158°/12 mm, Ausbeute 85%. Daraus wurde durch einstündiges Erhitzen mit methylalkoholischer Kalilauge die freie Säure vom Sdp. 0,1 mm 117—120° erhalten.

p-Xenylamid: In üblicher Weise dargestellt, schmolz es, 2-mal aus Alkohol umkrystallisiert, bei 154—156°. Prismen, gut löslich in Alkohol.

$C_{22}H_{20}O_2NCl$ (365,8)	Ber. N 3,83	OC_2H_5 12,32%
	Gef. „ 4,04	„ 12,01%

p-Chlorphenyl-essigsäure-p-xenylamid.

Aus p-Chlorphenyl-essigsäure-chlorid mit p-Aminodiphenyl und absolutem Pyridin in absolutem Äther. Aus Alkohol flache Nadeln. Smp. 219—220°. Schwer löslich in Alkohol.

$C_{20}H_{16}ONCl$ (321,8)	Ber. N 4,35	Gef. N 4,50%
----------------------------	-------------	--------------

p-Chlorbenzoesäure-p-xenylamid.

Sehr schwer löslich in Alkohol, Smp. 263—264°.

$C_{19}H_{14}ONCl$ (307,8)	Ber. N 4,55	Gef. N 4,70%
----------------------------	-------------	--------------

Die Analysen wurden in unserem Mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Frl. Dr. M. Schaeerer) ausgeführt.

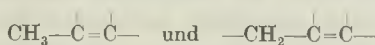
Aus den Wissenschaftlichen Laboratorien der
J. R. Geigy A.-G., Basel.

78. Verbesserung und Erweiterung der Bromierungsmethode mit Brom-succinimid

von H. Schmid und P. Karrer.

(20. III. 46.)

Das von *Ziegler* und Mitarbeitern¹⁾ ausgearbeitete Verfahren zum Ersatz von in Allylstellung zu einer Doppelbindung stehenden H-Atomen gegen Bromatome hat in letzter Zeit häufig Verwendung gefunden. Diese Substitution lässt sich durch einfaches Erwärmen der ungesättigten Komponente, meistens in Tetrachlorkohlenstoff als Lösungsmittel, mit N-Brom-succinimid bewerkstelligen, wobei das letztere in Succinimid übergeht. Die Gruppierungen:



werden dabei in



verwandelt. In Molekeln, in denen sowohl eine aktive Methylen- als auch eine aktive Methylgruppe enthalten ist, reagiert die erstere in der Regel schneller. Tertiäre H-Atome lassen sich nach *Ziegler* und Mitarbeitern nicht ersetzen. Ebenso soll es präparativ nicht möglich sein, Methyl- oder Methylengruppen, die sich neben zwei konjugierten Doppelbindungen befinden, zu bromieren, hingegen zeigen Diolefine mit isolierten Doppelbindungen gegenüber Brom-succinimid die normale Reaktionsfähigkeit. Auch die mehrfache Bromierung eines Mono-olefins ist durchführbar, entweder durch Anwendung von 2 Molen Brom-succinimid oder durch Nachbromierung des zuerst erhältlichen Monobromids. Bei diesen Umsetzungen wird in inerten Lösungsmitteln gearbeitet; die zu substituierenden Verbindungen dürfen nach *Ziegler* keine freien $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$ oder Carboxylgruppen enthalten.

Später konnte *Ng. Ph. Bui-Hoi*²⁾ zeigen, dass sich auch aromatische H-Atome, wenn sie nur beweglich genug sind, mittels Brom-succinimid durch Brom ersetzen lassen. So gibt Naphthalin α -Brom-naphthalin, Phenanthren und Anthracen liefern die entsprechenden, in Stellung 9 substituierten Bromide. Auch andere höherkondensierte Kohlenwasserstoffe setzen sich mit N-Brom-succinimid in der gleichen Weise um. Benzol hingegen erwies sich als vollständig resistent.

¹⁾ *K. Ziegler, A. Späth, E. Schaaß, W. Schumann und E. Winkelmann, A. 551, 80 (1942).*

²⁾ *A. 556, 1 (1943).*

In der aromatischen Reihe reagieren glatt ferner solche Benzol-derivate, die Substituenten erster Ordnung tragen, wie Phenol und Naphtholäther, die entsprechenden Acetate, p-Dimethylanilin u. a. m. Das Bromatom tritt bei diesen Körpern in die p-Stellung zum Substituenten.

Auch Seitenketten aromatischer Kohlenwasserstoffe unterliegen dieser Bromierungsreaktion. Während sich Toluol noch resistent verhält, entsteht aus p-Nitrotoluol p-Nitrobenzylchlorid, aus β -Methylnaphtalin 2-Brom-methylnaphtalin. Diese Seitenkettenbromierung erfolgt besonders glatt bei verschiedenen Verbindungen der heterocyclischen Reihe, z. B. bei Chinaldin und Picolin.

Wir haben gefunden, dass sich auch H-Atome, die durch eine benachbarte Carbonylgruppe aktiviert sind, mit Brom-succinimid glatt gegen Brom ersetzen lassen. Das präparative Interesse dieser Reaktion liegt darin, dass, im Gegensatz zur direkten Bromierung mit freiem Brom, kein schädlich wirkender Bromwasserstoff auftritt und zudem allfällig vorhandene Doppelbindungen nicht angegriffen werden.

So lässt sich beispielsweise Cyclohexanon in α -Brom-cyclohexanon überführen. Die Reaktion haben wir noch an einem komplizierteren Beispiel untersucht, worüber weiter unten berichtet wird.

Wenig ist bisher über die katalytische Beeinflussung der Bromierungen mit Brom-succinimid bekannt geworden. Einzig *Ch. Meystre, L. Ehmann, R. Neher* und *K. Miescher*¹⁾ haben bei entsprechenden Versuchen in der Sterinreihe beobachtet, dass Belichtung die Reaktion fördert. In anderen Fällen haben wir aber eine solche Reaktionsförderung durch Belichten nicht beobachten können. Hingegen haben wir gefunden, dass frisch bereitete Peroxyde (Dibenzoyl-peroxyd), in 5—10 Mol-Prozent der Reaktionsmischung zugesetzt, die Bromierung mit Brom-succinimid ausserordentlich beschleunigen. Die Überführung von Crotonsäure-methylester in γ -Brom-crotonsäure-methylester unter den Standardbedingungen erfordert nach *Ziegler* und Mitarbeitern²⁾ etwa 13 Stunden (bei molaren Ansätzen). Mit Dibenzoyl-peroxyd-zusatz ist die Reaktion meistens schon nach 40—60 Minuten zu Ende. Entsprechend der kürzeren Reaktionsdauer wird die Bildung von Zersetzungsprodukten eingeschränkt, und die Ausbeuten sind besser.

Die Wirkung des zugesetzten Peroxyds (wir haben bisher stets das leicht zugängliche Dibenzoyl-peroxyd angewendet) macht sich aber nicht nur in einer Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit bemerkbar, sondern sie ermöglicht Bromierungen auch in

¹⁾ Helv. 28, 1252 (1945).

²⁾ A. 551, 80 (1942).

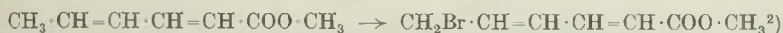
solchen Fällen, bei denen unter den Standardbedingungen keine Reaktion eintritt. Wir geben hierfür heute folgende Beispiele:

1. Während tertiäre H-Atome von Brom-succinimid nach früheren Angaben¹⁾ kaum angegriffen werden, gelingt ihr Ersatz durch Brom glatt bei Anwesenheit des Peroxyds: α, β -Isohexensäure-äthylester gibt in guter Ausbeute den γ -Brom- α, β -isohexensäure-äthylester

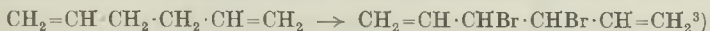


2. Methylgruppen, die in Nachbarschaft zu zwei konjugierten Doppelbindungen stehen, können noch bromiert werden.

Beispiel: Sorbinsäure-methylester \rightarrow ϵ -Brom-sorbinsäure-methylester

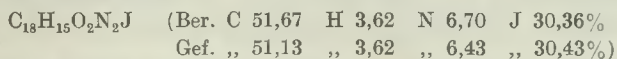


3. Im Diallyl setzt sich im allgemeinen nur eine der beiden reaktionsfähigen Methylengruppen mit Brom-succinimid um. Mit Peroxydzusatz entsteht das kristallisierte Dibromid

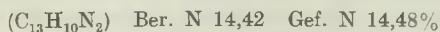


4. Toluol, welches *Buu-Hoi* mit Brom-succinimid nicht zur Reaktion bringen konnte, geht unter Dibenzoyl-peroxyd-Zusatz in Benzylbromid über. Aus Carbazol entsteht in guter Ausbeute 3-Brom-carbazol vom Smp. 199⁰.

Endlich möchten wir noch kurz eine neue Reaktionsweise des Brom-succinimids erwähnen. Bei der Einwirkung von Brom-succinimid auf Acridin bei Gegenwart katalytisch wirkender Mengen von Dibenzoyl-peroxyd (ohne Peroxyd tritt nach *Buu-Hoi* keine Reaktion ein) entsteht neben zahlreichen anderen Stoffen, unter denen wir bisher ein Monobrom-acridin und ein Dibrom-acridin nachgewiesen haben, ein bromfreier Körper, den wir als Jodmethylat vom Zers.-Smp. 231⁰ gefasst haben. Das Jodmethylat besitzt die Zusammensetzung



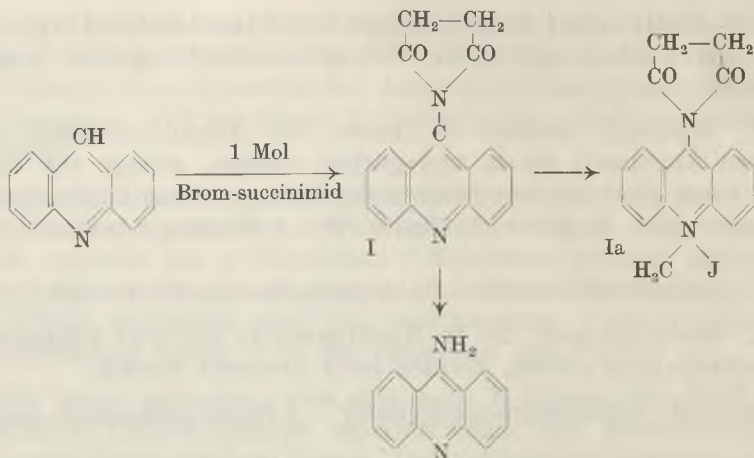
und die Konstitution Ia. Denn das freie, dem Jodmethylat entsprechende Reaktionsprodukt I liefert beim Verkochen mit 20-proz. Salzsäure 9-Amino-acridin vom Smp. 231⁰.



¹⁾ A. 551, 80 (1942).

²⁾ Diese Reaktion wurde von R. Schwyzer bearbeitet. Über sie wird später ausführlich berichtet.

³⁾ Bearbeitet von W. Ringli. Ausführliche Mitteilung folgt später.



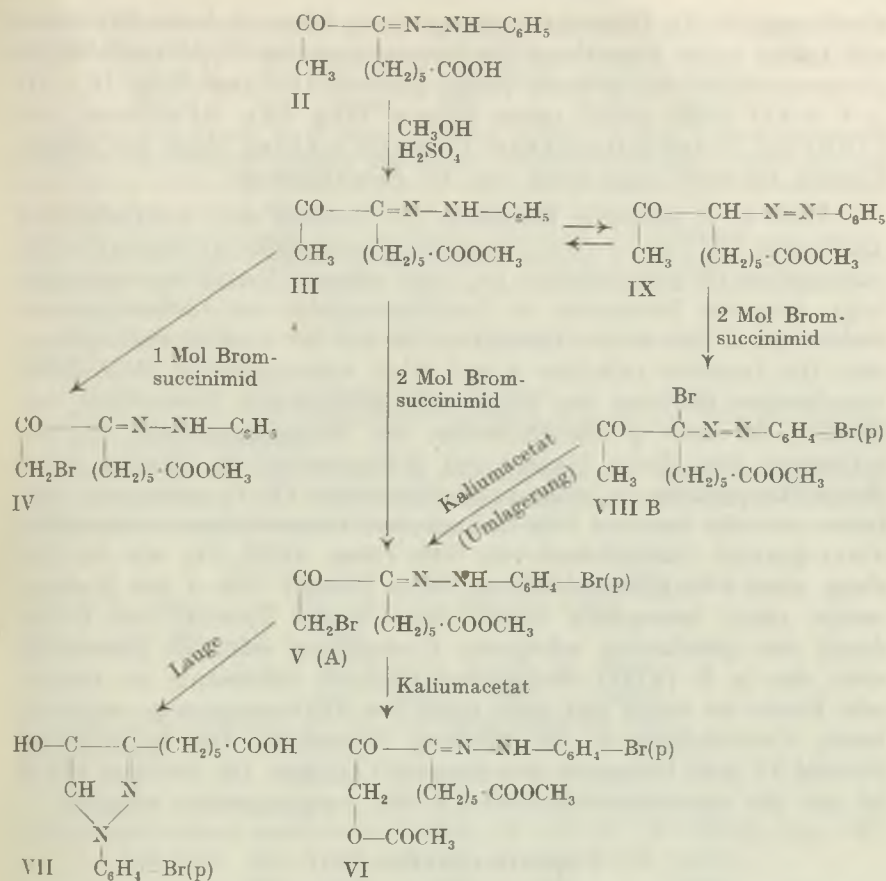
Durch die Einführung des Peroxydkatalysators für Bromierungsreaktionen mittels Brom-succinimid ist der Anwendungsbereich dieser Reaktionen wesentlich erweitert worden. Es ist bekannt, dass Peroxyde die Bildung von Radikalen begünstigen. Da die Bromierung von Allylverbindungen durch Brom-succinimid über Radikale verläuft, wird der Einfluss der Peroxyde verständlich.

Die Untersuchungen werden fortgesetzt.

Weiter oben wurde schon erwähnt, dass wir — in anderem Zusammenhang — ein komplizierteres Beispiel einer Bromierung eines Ketons mittels Brom-succinimid ausgearbeitet haben. Es handelt sich hierbei um folgende Reaktionsfolge: Aus der nach *Bourquin, Schnider* und *Grüssner*¹⁾ bereiteten 2-Oxo-3-phenylhydrazon-octancarbonsäure-(8) (II) haben wir mit Methanol und Schwefelsäure den entsprechenden Methylester (III) vom Smp. 71—72° bereitet. III liefert mit 1 Mol Brom-succinimid nach kurzem Erwärmen in Tetra-chlorkohlenstoff den 1-Brom-2-oxo-3-phenylhydrazon-octancarbonsäure-(8)-methylester IV vom Smp. 113°. Entsprechend seiner Natur als α -Bromketon reduziert er ammoniakalische Silbernitratlösung stark.

Bei der Einwirkung von 2 Mol Brom-succinimid auf III entsteht ein Gemisch zweier isomerer Dibromide der Bruttoformel $C_{16}H_{20}O_3N_2Br_2$ vom Smp. 104,5° (Substanz A) und vom Smp. 137° bis 138° (Substanz B). Mengemässig herrscht die Substanz A vor. Die Trennung der beiden Stoffe gestaltet sich relativ einfach, indem zuerst aus der ätherischen Lösung des Reaktionsgemisches A auskristallisiert, während sich B erst aus der Mutterlauge nach dem

¹⁾ Helv. 28, 528 (1945).



Versetzen mit Petroläther ausscheidet. Sowohl Substanz A als auch Substanz B besitzen starkes Reduktionsvermögen. A besitzt die Konstitution des 1-Brom-2-oxo-3(p-bromphenylhydrazon)-octan-carbonsäure-(8)-methylesters (V), und zwar aus den folgenden Gründen: Aus der Substanz A entsteht mit Kaliumacetat in siedendem Eisessig in guter Ausbeute ein Monoacetat (VI) der Formel $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}_2\text{Br}$ vom etwas unscharfen Smp. 83–85°. Der Stoff weist noch starkes Reduktionsvermögen auf. Das zweite Bromatom in A lässt sich auch unter energischen Bedingungen nicht gegen den Acetoxyrest austauschen. Im Monoacetat VI ist es gegen kochende Lauge vollständig stabil. Es muss also aromatisch gebunden sein und kann unter Bezugnahme auf die früher erwähnten Befunde von *Buu-Hoi*¹⁾ nur in p-Stellung zur Hydrazongruppe stehen. Aus der glatten Ersetzbarkeit des reaktiven Bromatoms in A gegen den Acetoxyrest ergibt sich dann die Konstitution von A entsprechend

³⁾ A. 556, 1 (1943).

der Formel V. In Übereinstimmung damit bildet A beim Erwärmen mit Lauge unter Verseifung der Estergruppe das 1-(p-Bromphenyl)-3-capronsäure-4-oxy-pyrazol (Smp. 150°) (VII). Der Weg II → III → V → VII stellt somit einen neuen Weg zur Synthese von 1-Phenyl-3-substituierten-4-oxypyrazolen dar; der gleiche Umsatz ist auch ausgehend von IV durchführbar.

Dem zu A isomeren Dibromid „B“ kommt sehr wahrscheinlich die Formel VIII des 2-Oxo-3-brom-3-(p-bromphenylhydrazon)-octan-carbonsäure-(8)-methylesters zu. Aus seinem Reduktionsvermögen folgt, dass ein Bromatom in Nachbarstellung zur Carbonylgruppe stehen muss. Das zweite Bromatom ist wie bei A aromatisch gebunden. Die Isomerie zwischen A und B ist wahrscheinlich nicht durch verschiedene Stellung des aromatisch gebundenen Bromatoms verursacht, da auch p-Dimethylanilin mit Brom-succinimid nur das p-Isomere gibt. Beim Umsatz mit Kaliumacetat in Eisessig liefert B zur Hauptsache ein nicht krystallisierbares Öl. In geringerer Ausbeute entsteht daneben 1-(p-Bromphenyl-3-capronsäure-methylester-4-oxy-pyrazol (Methylester von VII) (Smp. 113°). Da wir die Bildung eines 4-Oxypyrazolderivats⁸ beim Umsatz von A mit Kaliumacetat nicht beobachtet haben, kann dieses Produkt aus B nur durch eine gleichzeitig erfolgende Umlagerung zustande gekommen sein: das in B (VIII) vorhandene reaktive Bromatom ist tertiär; sein Ersatz ist daher erst nach einer der Allylumlagerung vergleichbaren Verschiebung in die Stellung 1 möglich. Das so gebildete Bromid IV geht hierauf in das Pyrazol VII über. Die Bildung von B ist aus der tautomeren Formel IX des Ausgangsesters möglich.

Experimenteller Teil.

I. Bromierungen mit Brom-succinimid und Dibenzoyl-peroxydzusatz.

Benzylbromid. 6 g Toluol (1,2 Mol), 9,66 g N-Brom-succinimid (1,0 Mol), 50 mg frisch bereitetes Dibenzoyl-peroxyd und 10 cm³ Tetrachlorkohlenstoff wurden zum gelinden Sieden erwärmt. Nach etwa 45 Minuten war alles Brom-succinimid verbraucht. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt, mit wenig Tetrachlorkohlenstoff nachgewaschen und im Filtrat das Lösungsmittel über einem Fraktionieraufsatz entfernt. Bei der fraktionierten Destillation erhielt man 6,19 g (64,3% der Theorie) Benzylbromid vom Sdp._{760 mm} = 198°.

γ -Brom- α,β -isohexensäure-äthylester (2-Methyl-2-brom-penten-(3)-säure-5-äthylester). 3,43 g 2-Methyl-penten-(3)-säure-5-äthylester (1 Mol), 4,2 g N-Brom-succinimid, 28 mg Dibenzoyl-peroxyd und 15 cm³ Tetrachlorkohlenstoff wurden einige Stunden zum Sieden erwärmt. Nach dem Erkalten wurde vom Succinimid abgenutzt, nachgewaschen und das Filtrat nach dem Verdünnen mit Äther öfters mit Wasser ausgeschüttelt. Man entfernte, nach dem Trocknen über Natriumsulfat, das Lösungsmittel über einem Fraktionieraufsatz und destillierte den Rückstand aus einem Kugelröhrchen bei 13 mm.

Geringer Vorlauf bis 105° (Luftbad).

Hauptmenge 105—110° (Luftbad) 3,56 g, d. s. 67% der Theorie.

Sehr geringer Rückstand.

Zur Analyse wurde nochmals wie oben destilliert. Bei den Destillationen trat in geringem Masse Abspaltung von Bromwasserstoff ein.

$C_8H_{13}O_2Br$	Ber. C 43,46	H 5,92	OC_2H_5 20,42	Br 36,14%
(221,11)	Gef. ,, 43,95	„ 5,56	„ 20,48	„ 35,11%

3-Bromcarbazol. 2,0 g reines Carbazol (1 Mol), 2,131 g N-Brom-succinimid (1 Mol), 20 mg Dibenzoyl-peroxyd und 30 cm³ Tetrachlorkohlenstoff wurden zum gelinden Sieden erhitzt. Die Lösung färbte sich bald gelb, um nach einigen Minuten orange zu werden. Nach etwa 7 Minuten trat fast momentane Entfärbung ein, und die Hauptmenge des Brom-succinimids war verbraucht. Man setzte das Erwärmen noch etwa 1 Stunde fort und brachte hierauf die Reaktionsmischung im Vakuum zur Trockene. Zur Abtrennung von Succinimid wurde der Rückstand öfters mit heissem Wasser ausgezogen. Das Rohprodukt wog dann 2,89 g.

Eine Probe (1,06 g) wurde hierauf der fraktionierten Sublimation im Hochvakuum (0,02 mm) unterworfen.

Fraktion I 130—140° (Luftbad) 0,17 g Carbazol.

Fraktion II 155—165° (Luftbad) 0,6 g 3-Brom-carbazol, d. s. 55% der Theorie. Sehr geringer Rückstand.

Zur Analyse wurde die Fraktion II nochmals sublimiert und aus Aceton-Petroläther umkrystallisiert. Nach Wiederholung dieser Operation erhielt man das bei 160°/0,02 mm sublimierende 3-Brom-carbazol vom Smp. 199°.

$C_{12}H_8NBr$	Ber. C 58,56	H 3,28	N 5,69%
(246,12)	Gef. ,, 58,30	„ 3,17	„ 5,85%

3-Brom-hexadien-1, 5¹) $CH_2=CH\cdot CH_2\cdot CHBr\cdot CH=CH_2$

Sdp._{11 mm} 44—48° $d_{15}^{15} = 1,2632$

C_6H_9Br	Ber. C 44,72	H 5,63	Br 49,65%
	Gef. ,, 44,62	„ 5,67	„ 50,29%

3, 4-Dibrom-hexadien-1, 5¹) $CH_2=CH\cdot CHBr\cdot CHBr\cdot CH=CH_2$

Smp. 111—112°

$C_6H_8Br_2$	Ber. C 30,00	H 3,36%
	Gef. ,, 30,06	„ 3,33%

ϵ -Brom-sorbinsäure-methylester²) $CH_2Br\cdot CH=CH\cdot CH=COOCH_3$, Smp. + 26°.

$C_7H_9O_2Br$	Ber. C 41,0	H 4,39	Br 39,0	OCH_3 15,12%
	Gef. ,, 41,27	„ 4,69	„ 38,58	„ 14,85%

II. Einwirkung von N-Brom-succinimid auf Carbonylverbindungen.

1. 2 g Cyclohexanon, gelöst in 4 cm³ Tetrachlorkohlenstoff, werden mit 1 Mol Brom-succinimid zum gelinden Sieden erwärmt. Nach etwa 40 Minuten ist die Umsetzung beendet. Vom ausgeschiedenen Succinimid wird abgesaugt, das Lösungsmittel über einem Fraktionieraufsatz entfernt und das α -Brom-cyclohexanon bei etwa 100 mm Druck destilliert. Ammoniakalische Silbernitratlösung wird beim gelinden Erwärmen stark reduziert.

2. 2-Oxo-3-phenylhydrazon-octancarbonsäure-(8)-methylester (III).

5,0 g der entsprechenden Säure werden mit 100 cm³ absolutem Methanol und 2 cm³ konz. Schwefelsäure 5 Stunden zum Sieden erwärmt. Danach wird die Hälfte der berechneten Menge an Natriumhydrogencarbonat zugefügt und im Vakuum bei 40° eingedampft. Der Rückstand wird mit Äther und Wasser behandelt, die ätherische Lösung mit Soda-lösung und Wasser gewaschen. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man ein Öl, das aus Äther-Petroläther umgelöst wird. Schmelzpunkt des reinen 2-Oxo-3-phenylhydrazon-octancarbonsäure-(8)-methylesters 71—72°. Ausbeute 4,51 g.

$C_{16}H_{22}O_3N_2$	Ber. C 66,18	H 7,64	OCH_3 10,69%
(290,36)	Gef. ,, 66,25	„ 7,73	„ 10,60%

¹) Dargestellt von W. Ringli.

²) Dargestellt von R. Schwyzer.

3. 1-Brom-2-oxo-3-phenylhydrazon-octancarbonsäure-(8)-methylester (IV).

4,00 g von III, gelöst in 30 cm³ trockenem Tetrachlorkohlenstoff, werden mit 2,46 g gepulvertem Brom-succinimid langsam zum Sieden erhitzt. Nach kurzer Zeit ist die Reaktion beendet. Nach dem Erkalten wird das Succinimid abgesaugt, das Lösungsmittel im Vakuum verdampft und der Rückstand aus Alkohol öfters umkrystallisiert. Smp. 113°. Ammoniakalische Silbernitratlösung wird durch die Verbindung stark reduziert.

$C_{16}H_{21}O_3N_2Br$	Ber. C 52,02	H 5,74	Br 21,65%
	Gef. ,, 52,37	,, 5,83	,, 21,33%

4. 1-Brom-2-oxo-3-(p-bromphenylhydrazon)-octancarbonsäure-(8)-methylester (V) und 2-Oxo-3-brom-3-(p-bromphenylhydrazon)-octancarbonsäure-(8)-methylester (VIII).

4,00 g der Verbindung III, gelöst in 40 cm³ trockenem Tetrachlorkohlenstoff, werden mit 4,92 g reinem Brom-succinimid (2 Mol) langsam zum Sieden erwärmt, wobei rasch Reaktion eintritt, die nach 15—20 Minuten Kochen beendet ist. (KJ-Stärkepapier wird nicht mehr gefärbt.) Nach dem Abkühlen hat man das Succinimid abgesaugt (Ber. 2,74 g, gef. 2,62 g) und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Der ölige Rückstand wurde in Äther aufgenommen, wobei Krystallisation eintrat. Die so erhaltenen 3,29 g haben wir zur Reinigung mehrmals aus Benzol-Äther und aus Alkohol umkrystallisiert. Schmelzpunkt des 1-Brom-2-oxo-3-(p-bromphenylhydrazon)-octancarbonsäure-(8)-methylesters 104,5° (Nadelchen).

$C_{16}H_{20}O_3N_2Br_2$	Ber. C 42,84	H 4,50	N 6,25	OCH ₃ 6,93%
(448,17)	Gef. ,, 42,48	,, 4,50	,, 6,05	,, 7,33%

Ammoniakalische Silbernitratlösung wird von der Substanz in der Wärme geschwärzt.

Zur ursprünglichen, dunkel gefärbten, ätherischen Mutterlauge haben wir vorsichtig Petroläther zugesetzt, bis der Hauptteil der Harze ausgefällt war. Die nunmehr relativ schwach gefärbte Lösung wurde eingengt und krystallisieren gelassen. Man erhielt 1,15 g schwach gelb gefärbte Plättchen. Zur Reinigung wurde öfters aus Alkohol umgelöst. Schmelzpunkt der Verbindung 137—138°. Es handelt sich, wie erwähnt, wahrscheinlich um den 2-Oxo-3-brom-3-(p-bromphenylhydrazon)-octancarbonsäure-(8)-methylester.

$C_{16}H_{20}O_3N_2Br_2$	Ber. C 42,84	H 4,50	N 6,25	Br 35,66	OCH ₃ 6,93%
(448,17)	Gef. ,, 42,50	,, 4,74	,, 6,27	,, 36,11	,, 7,21%

Auch diese Verbindung besitzt reduzierende Eigenschaften.

5. 1-(p-Bromphenyl)-3-capronsäure-4-oxy-pyrazol (VII).

0,90 g von V werden mit 12 cm³ Alkohol versetzt und mit 0,6 g Kaliumhydroxyd, gelöst in wenig Alkohol, zunächst ½ Stunde bei Zimmertemperatur stehen gelassen und dann 1 Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Man lässt 12 Stunden bei 20° stehen, entfernt den grössten Teil des Lösungsmittels im Vakuum und macht mit 1-n. Salzsäure gerade kongosauer. Der ausgefallene Niederschlag wird zweimal aus Methanol-Benzol umkrystallisiert. Schmelzpunkt des 1-(p-Bromphenyl)-3-capronsäure-4-oxy-pyrazols 150°.

$C_{15}H_{17}O_3N_2Br$	Ber. C 51,00	H 4,85	N 7,93%
(353,24)	Gef. ,, 51,00	,, 4,84	,, 7,85%

6. 1-Acetoxy-2-oxy-3-(p-bromphenylhydrazon)-octancarbonsäure-(8)-methylester (VI).

0,50 g der Verbindung V werden mit 0,33 g frisch geschmolzenem Kaliumacetat in 4 cm³ reinem Eisessig einige Stunden zum Sieden erhitzt. Schon nach kurzer Zeit beobachtet man Abscheidung von Kaliumbromid. Nachher wird die Flüssigkeit im Vakuum zur Trockene gebracht, der Rückstand mit Wasser versetzt und das ausgeschiedene Öl unter Zusatz von Norit aus Methanol-Wasser und Äther-Petroläther umkrystallisiert. Ausbeute fast quantitativ. Das erhaltene Produkt zeigt auch nach mehrmaligem Umkrystallisieren

einen unscharfen Smp. von 83—85°, wobei die Schmelze erst bei 90—92° vollständig klar wird. Beim längeren Stehen färben sich die anfangs farblosen Nadelchen schwach gelb.

$C_{18}H_{23}O_5N_2Br$	Ber. C 50,59	H 5,43	N 6,56	Br 18,70	OCH_3 7,26%
(427,31)	Gef. „ 50,99	„ 5,28	„ 6,82	„ 19,33	„ 7,40%

Die Verbindung reduziert ammoniakalische Silbernitratlösung in der Wärme. Auch wenn die Einwirkung von Kaliumacetat in Eisessig auf die Bromverbindung V bei Gegenwart von 5—10% Essigsäure-anhydrid während 10 Stunden vorgenommen wird, erhält man das gleiche Monoacetat (Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt).

Einwirkung von Kaliumacetat auf Substanz VIII (2-Oxo-3-brom-(p-brom-phenylhydrazon)-octancarbonsäure-(8)-methylester).

0,30 g der Verbindung VIII (Smp. 124—127°, enthält noch geringe Anteile des isomeren Bromids V) wurden mit 0,4 g wasserfreiem Kaliumacetat in Eisessig in der oben geschilderten Weise umgesetzt. Nach der üblichen Aufarbeitung fällt als Hauptprodukt ein Öl an, das sich nicht zur Krystallisation bringen lässt; es enthält noch 21,35% Brom. Als Nebenprodukt hat sich ein Stoff gebildet, der, aus Äther umkrystallisiert, in farblosen Nadelchen anfällt und bei 113° schmilzt. (Vermutlich 1-(p-Brom-phenyl)-3-capronsäure-methylester-4-oxy-pyrazol (Ester von VII)).

$C_{16}H_{19}O_3N_2Br$	Ber. C 52,34	H 5,22	N 7,63	OCH_3 8,45%
(367,27)	Gef. „ 52,04	„ 5,70	„ 8,15	„ 8,59%

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

79. Über Gallensäuren und verwandte Stoffe.

36. Mitteilung¹⁾.

11,12-Dioxy- und 3-Keto-11,12-dioxy-cholansäure

von H. Reich.

(20. III. 46.)

Vor einiger Zeit wurde die Herstellung einer der vier theoretisch möglichen 11,12-Dioxy-cholansäuren beschrieben²⁾. Als Ausgangsmaterial diente Cholen-(11)-säure-methylester, der mit OsO_4 hydroxyliert wurde. Die Säure schmolz bei 211—214°, $[\alpha]_D^{11} = +3,2^0$ (Dioxan) und der zugehörige Methylester bei 83—85°/102—104°, $[\alpha]_D^{16} = +11,3^0$ (Methanol). Letzterer liess sich durch energische Acetylierung in ein Diacetat vom Smp. 108—110°, $[\alpha]_D^{18} = +1,5^0$ (Aceton) überführen. Eine weitere 11,12-Dioxy-cholansäure vom Smp. 136° erhielten Marker u. Mitarb.³⁾ durch Umsetzung von 11-Oxy-12-keto-cholansäure⁴⁾ mit Hydrazinhydrat und Natriumäthylat. Leider wurde diese Säure nicht weiter charakterisiert, sondern nur in die Tricarbonsäure (IX.)⁴⁾

¹⁾ 35. Mitt. vgl. A. Lardon, T. Reichstein, Helv. 28, 1420 (1945).

²⁾ H. B. Alther, T. Reichstein, Helv. 25, 805 (1942).

³⁾ R. E. Marker, A. C. Shabica, E. M. Jones, H. M. Crooks, Jr., E. L. Wittbecker, Am. Soc. 64, 1228 (1942).

⁴⁾ H. Wieland, Th. Posternak, Z. physiol. Ch. 197, 17 (1931).

(„Neo-lithobiliansäure“¹⁾) übergeführt. Es wurde nunmehr versucht, Cholen-(11)-säure (I) in Form ihres Natriumsalzes mit 1 Mol KMnO_4 in verd. Pyridinlösung zu oxydieren, wobei nach Methylierung mit Diazomethan und chromatographischer Reinigung neben etwas unverändertem Ausgangsmaterial (Methylester von (I)) in mässiger Ausbeute ein Methylester erhalten wurde, der nicht zur Krystallisation zu bringen war und dessen Analysenwerte auf die Formel $\text{C}_{25}\text{H}_{40-42}\text{O}_4$ passten. Er zeigte die spezifische Drehung $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +56,1^{\circ}$ (Methanol), war also mit dem früher mit OsO_4 erhaltenen Ester nicht identisch und anscheinend auch nicht mit einem der beiden isomeren 11-Oxy-12-keto-cholansäure-methylester, die bei 72° und 108° schmelzen und spez. Drehungen von $+54,6^{\circ}$ bzw. $+58,5^{\circ}$ (in Methanol)²⁾ aufweisen. Nach den Ergebnissen einer demnächst erscheinenden Arbeit von *Berner* und *Reichstein* dürfte es sich bei dem amorphen Ester um ein Gemisch des zweiten der beiden theoretisch möglichen *cis*-11,12-Dioxy-ester (V) mit einem 11-Keto-12-oxy-cholansäure-methylester handeln, worauf auch die Analyse hinweist. Die alkalische Verseifung ergab eine Säure vom Smp. $170,5\text{—}174,5^{\circ}$, die wahrscheinlich ein Gemisch von 11,12-Dioxy-(II) und 11-Keto-12-oxy-cholansäure darstellt. Die Methylierung lieferte wieder den amorphen Methylester zurück. Dieser liess sich durch energische Acetylierung in einen Stoff mit der spez. Drehung $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +15,3^{\circ}$ (Aceton) überführen, der ebenfalls nicht krystallisierte, dessen Analysenwerte aber gut auf das Diacetat eines Dioxy-esters (III) passten. Durch Oxydation mit CrO_3 entstand aus dem amorphen Dioxy-ester (V) ein Neutralstoff, der sich als das Anhydrid des Neo-lithobiliansäure-methylesters (VI) erwies³⁾, und eine Säure, die durch Verseifung in die Neo-lithobiliansäure (IX)⁴⁾ überging. Während sich die oben erwähnte 11,12-Dioxy-cholansäure vom Smp. $211\text{—}214^{\circ}$ durch Erwärmen in schlechter Ausbeute in ein Lacton überführen liess⁵⁾, konnte aus der Dioxysäure (II) durch Destillation im Hochvakuum nur sehr wenig Neutralprodukt erhalten werden. Die sauren Anteile wurden dann im Wasserstrahlvakuum bei 300° destilliert, worauf die Hauptmenge des Destillats wieder aus Säuren bestand. Nach Methylierung mit Diazomethan lieferte die chromatographische Trennung wenig 11-Keto-cholansäure-methylester (IV) und ausser unscharf schmelzenden Krystallgemischen noch einen Stoff vom Smp. $104\text{—}107,5^{\circ}$, dessen Analyse zwar auch auf einen Dioxy-ester stimmte, der aber mit dem 11,12-Dioxy-ester vom Smp. $102\text{—}104^{\circ}$

¹⁾ *L. Ruzicka, M. Furter, G. Thomann, Helv. 16, 327 (1933).*

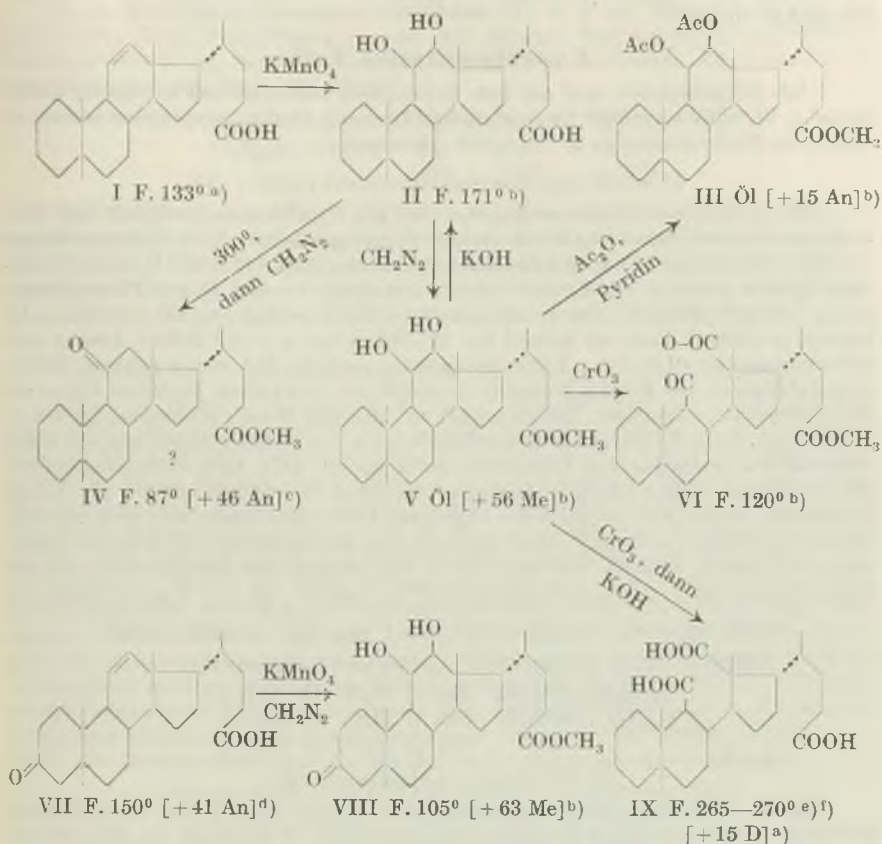
²⁾ *J. Barnett, T. Reichstein, Helv. 21, 926 (1938).*

³⁾ Das entsprechende Anhydrid der freien 24-Säure haben *H. Wieland* und *P. Weyland, Z. physiol. Ch. 110, 123 (1920)* beschrieben. Vgl. auch die Anhydrierung mit $\text{SO}(\text{Cl}_2)^5$.

⁴⁾ *H. Wieland, Th. Posternak, Z. physiol. Ch. 197, 17 (1931).*

⁵⁾ *H. B. Alther, T. Reichstein, Helv. 25, 805 (1942).*

Durch die Formulierung der Substituenten in 11- und 12-Stellung mit einem ausgezogenen Strich soll nichts ausgesagt werden über ihre räumliche Anordnung.



Ac = CH_3CO —. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: An = Aceton, Me = Methanol, D = Dioxan.

(siehe oben) nicht identisch war. Die Oxydation von 3-Keto-cholen-(11)-säure mit 1 Mol KMnO_4 gab nach Methylierung mit Diazomethan neben unverändertem Ausgangsmaterial einen 3-Keto-11,12-dioxy-ester (VIII) vom Smp. 105—107,5^o. Versuche, ihn durch Wasserabspaltung in einen Diketo-ester überzuführen, waren nicht erfolgreich. Beim Kochen mit Schwefelsäure in Methanol blieb die Hauptmenge unverändert und konnte nach Methylierung mit Diazo-

^a) H. B. Alther, T. Reichstein, Helv. 25, 805 (1942).

^b) Vgl. exper. Teil dieser Arbeit.

^c) H. Reich, T. Reichstein, Helv. 26, 562 (1943).

^d) V. Burckhardt, T. Reichstein, Helv. 25, 821 (1942).

^e) H. Wieland, P. Weyland, Z. physiol. Ch. 110, 123 (1920).

^f) H. Wieland, Th. Posternak, Z. physiol. Ch. 197, 17 (1931).

methan zurückerhalten werden. Bei der Destillation mit Kaliumhydrogensulfat im Hochvakuum ging die Hauptmenge in amorphe Produkte über.

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$. Substanzproben für Analyse und Drehung wurden, wenn nichts anderes erwähnt, im Hochvakuum bei 80° bzw. 60° getrocknet).

11,12-Dioxy-cholansäure-methylester (V).

300 mg Cholen-(11)-säure-methylester (I)¹⁾ mit 5 cm³ 2-proz. methylalkohol. Kalilauge und 0,3 cm³ Wasser wie üblich verseift und aufgearbeitet. Nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 163,8 mg rohe Cholen-(11)-säure, Smp. 122—134⁰¹⁾. In 4 cm³ reinstem Pyridin gelöst u. mit 4,6 cm³ 0,1-n. Natronlauge versetzt (gegen Phenolphthalein gerade schwach alkalisch). Der zuerst ausfallende Niederschlag ging bei schwachem Erwärmen in Lösung. Dann im Verlauf von 2½ Std. 5-mal je 2 cm³ KMnO₄-Lösung (enthaltend insgesamt 72,25 mg = 1 Mol) zugegeben u. noch 2½ Std. stehen gelassen. Niederschlag abfiltriert, mit Pyridin-Wasser (1:1) und Wasser gewaschen. Farbloses Filtrat mit HCl angesäuert, ausgeäthert, Ätherlösungen mit HCl und Wasser gewaschen, getrocknet u. eingengt. Nach Zusatz von Diazomethanlösung 5 Min. stehen gelassen und wie üblich aufgearbeitet. Rohprodukt in Petroläther gelöst und an 4,6 g Al₂O₃ chromatographiert. Mit Petroläther wurden 38 mg Ausgangsmaterial (Smp. 57—58⁰) eluiert. Die mit Benzol-Petroläther, Benzol und Benzol-Äther abgelösten Fraktionen liessen sich nicht zur Krystallisation bringen, auch nicht nach Animpfen mit dem bekannten 11,12-Dioxy-cholansäure-methylester, Smp. 83—85⁰/102—104⁰³⁾. Zur Drehung und Analyse diente eine mit Benzol-Petroläther 1:1 eluierte Fraktion. $[\alpha]_D^{20} = +56,1^0 \pm 2^0$ (c = 1,462 in Methanol).

36,560 mg Subst. zu 2,5012 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +0,82^0 \pm 0,02^0$

3,832 mg Subst. gaben 10,405 mg CO₂ und 3,461 mg H₂O

C₂₅H₄₀O₄ (404,57) Ber. C 74,22 H 9,97%

C₂₅H₄₂O₄ (406,59) Ber. „ 73,85 „ 10,41%

Gef. „ 74,10 „ 10,11%

11,12-Dioxy-cholansäure (II).

306 mg 11,12-Dioxy-cholansäure-methylester (V) mit 5 cm³ 2-proz. methylalkohol. Kalilauge ½ Std. gekocht. Aufarbeitung wie gewöhnlich. Rohprodukt aus Äther-Petroläther, Aceton-Hexan, Methanol-Wasser und nochmals Aceton-Hexan umkrystallisiert. Blättchen vom Smp. 170,5—174,5⁰ (nach starkem Sintern).

3,694 mg Subst. gaben 9,971 mg CO₂ und 3,261 mg H₂O

C₂₄H₃₈O₄ (390,54) Ber. C 73,81 H 9,81%

C₂₄H₄₀O₄ (392,56) Ber. „ 73,43 „ 10,27%

Gef. „ 73,66 „ 9,88%

11,12-Diacetoxy-cholansäure-methylester (III).

122,2 mg 11,12-Dioxy-cholansäure-methylester (V) mit 1,3 cm³ Pyridin u. 0,8 cm³ Acetanhydrid 8 Std. gekocht (Ölbad 165—170⁰). Nach der üblichen Aufarbeitung Rohprodukt an 4,5 g Al₂O₃ chromatographiert. Mit Benzol-Petroläthergemischen liessen sich 54 mg, mit Benzol 13 mg und mit Benzol-Äther noch 6,5 mg eluieren. Keine der Fraktionen war zur Krystallisation zu bringen. Zur Analyse und Drehung diente eine Probe der ersten Fraktionen. $[\alpha]_D^{22} = +15,3^0 \pm 1^0$ (c = 2,026 in Aceton).

50,683 mg Subst. zu 2,5012 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{22} = +0,31^0 \pm 0,01^0$

3,843 mg Subst. gaben 9,996 mg CO₂ und 3,263 mg H₂O

C₂₉H₄₆O₆ (490,66) Ber. C 70,98 H 9,45%

Gef. „ 70,98 „ 9,50%

¹⁾ H. B. Alther, T. Reichstein, Helv. 25, 805 (1942).

Oxydation von 11,12-Dioxy-cholansäure-methylester (V)
mit Chromsäure: Anhydrid-ester (VI) und Tricarbonsäure (IX).

81 mg 11,12-Dioxy-cholansäure-methylester (V) in 3 cm³ Eisessig gelöst u. mit 3 cm³ 2-proz. Chromtrioxydlösung versetzt. Am nächsten Tage wie üblich aufgearbeitet. Neutralprodukt 30 mg, das auf Zusatz von Petroläther krystallisierte. Aus Äther-Petroläther derbe Prismen, Smp. 120—122°.

3,773 mg Subst. gaben 9,929 mg CO₂ und 3,091 mg H₂O

C₂₅H₃₈O₅ (418,55) Ber. C 71,74 H 9,15%
Gef. „ 71,82 „ 9,17%

Die bei der Aufarbeitung erhaltenen alkalischen Waschwasser (Natronlauge!) wurden vereinigt und ½ Std. unter Rückfluss gekocht. Mit HCl angesäuert, ausgeäthert, Ätherlösungen gewaschen, getrocknet und eingedampft. Rückstand aus Aceton-Äther umkrystallisiert. Feine Nadeln vom Smp. 265—270°. Bei der Mischprobe mit authentischer Tricarbonsäure (IX) vom gleichen Smp.¹⁾ keine Schmelzpunktserniedrigung.

Versuche zur Lactonisierung von 11,12-Dioxy-cholansäure (II).

152 mg 11,12-Dioxy-cholansäure (II), Smp. 165—170°, in einem verengten Röhrchen bei 0,01 mm und 210—220° Blocktemperatur sublimiert. Zuletzt wurde die Temperatur auf 300° gesteigert. Destillat in Äther aufgenommen und neutral gewaschen. Neutralprodukt 18 mg, Säuren 134 mg. Diese im Molekularkolben bei 0,001 mm und 205—220° Badtemperatur sublimiert. Neutralprodukt 1,5 mg. Die Säuren gaben aus Äther-Petroläther Krystallgemische (Smp. 125—167°), die nochmals im Wasserstrahlvakuum bei 290—310° destilliert wurden (Röhrchen). Die Aufarbeitung gab wieder nur 7,8 mg Neutralprodukt. Säuren mit Diazomethan methyliert und Rohprodukt an 3,5 g Al₂O₃ chromatographiert. Die ersten mit Petroläther eluierten Fraktionen lieferten nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus verd. Methanol Blättchen, Smp. 82,5—86°. Die Mischprobe mit 11-Keto-cholansäure-methylester (IV) schmolz bei 83—86°. Die geringe Menge reichte jedoch nicht zur eindeutigen Identifizierung. Mit Benzol-Petroläther 1:9 wurden unscharf schmelzende Krystallgemische erhalten, mit Benzol-Petroläther ca. 1:1 und mit Benzol nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus verd. Methanol Blättchen, Smp. 104—107,5°. Mit 12-Keto-cholansäure-methylester starke Schmelzpunktserniedrigung.

3,770 mg Subst. gaben 10,196 mg CO₂ und 3,390 mg H₂O

C₂₅H₄₂O₄ (406,59) Ber. C 73,85 H 10,41%
Gef. „ 73,80 „ 10,06%

Der Analyse nach handelt es sich ebenfalls um einen Dioxy- oder Oxy-keto-cholansäure-methylester. Mit dem früher beschriebenen 11,12-Dioxy-cholansäure-methylester, Smp. 101—103,5°²⁾, gab er eine starke Schmelzpunktserniedrigung.

3-Keto-11,12-dioxy-cholansäure-methylester (VIII).

300 mg 3-Keto-cholen-(11)-säure-methylester (VII)³⁾ mit 5 cm³ 2-proz. methylalk. Kalilauge u. 0,3 cm³ Wasser wie üblich verseift. Nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 241 mg 3-Keto-cholen-(11)-säure, Smp. 146—150,5°³⁾. In 6 cm³ reinstem Pyridin gelöst u. mit 6,5 cm³ 0,1-n. Natronlauge versetzt (gegen Phenolphthalein gerade schwach alkalisch). Innerhalb von 2 Std. die Lösung von 102,2 mg KMnO₄ (= 1 Mol) in 15 cm³ Wasser in 8 Portionen zugegeben u. noch 2 ½ Std. stehen gelassen. Aufarbeitung wie bei (V). Rohe Säuren mit Diazomethan methyliert gaben 209,5 mg Methylester, die an 6,3 g Al₂O₃ chromatographiert wurden. Mit Benzol-Petroläthergemischen wurden

¹⁾ H. Wieland, P. Weyland, Z. physiol. Ch. 110, 123 (1920).

²⁾ H. B. Alther, T. Reichstein, Helv. 25, 805 (1942).

³⁾ V. Burckhardt, T. Reichstein, Helv. 25, 821 (1942).

62,8 mg Ausgangsmaterial eluiert, mit Benzol der Dioxy-ester (VIII), der nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther und verd. Methanol bei 105—107,5° schmolz (Blättchen). $[\alpha]_D^{15} = +63,4^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,372$ in Methanol).

13,713 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +0,87^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,808 mg Subst. gaben 9,942 mg CO₂ und 3,190 mg H₂O

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

Gef. „ 71,25 „ 9,38%

Versuche zur Wasserabspaltung

aus 3-Keto-11,12-dioxy-cholansäure-methylester (VIII).

54 mg nicht ganz reiner 3-Keto-11,12-dioxy-cholansäure-methylester (VIII) mit 2 cm³ Methanol u. 0,2 cm³ 50-proz. H₂SO₄ 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Mit Wasser verdünnt, Methanol im Vakuum entfernt u. ausgeäthert. Die mit Wasser gewaschene, getrocknete und eingeeugte Ätherlösung wurde mit Diazomethan versetzt. Nach 5 Min. wie üblich aufgearbeitet. 50 mg Methylester, an 1,5 g Al₂O₃ chromatographiert. Nur die mit Benzol-Petroläther 4:1, Benzol und Benzol-Äther eluierten Fraktionen krystallisierten und stellten unverändertes Ausgangsmaterial (VIII) dar. Diese wurden bei 0,001 mm und 180° Badtemperatur im Molekularkolben sublimiert und 33,5 mg des aus verd. Methanol umkrystallisierten Destillats (Smp. 103—106°) mit 1 g geschmolzenem und fein gepulvertem Kaliumhydrogensulfat gut vermischt und im Molekularkolben bei 0,001 mm destilliert. Zuerst 2 Std. auf 140° erhitzt, dann die Temperatur im Verlaufe von weiteren 2½ Std. auf 220° gesteigert u. noch 1 Std. bei dieser Temperatur belassen. Braunes Sublimat (25,6 mg) an 750 mg Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Benzol-Petroläthergemischen erhaltenen Fraktionen krystallisierten nicht. Mit Benzol wurde nur wenig unverändertes Ausgangsmaterial erhalten.

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

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

80. Über Steroide.

47. Mitteilung¹⁾.

Eine vereinfachte Synthese der Bisdehydro-doisylnsäure und verwandter Verbindungen. Über oestrogene Carbonsäuren VII

von G. Anner und K. Miescher.

(21. III. 46.)

a) Bisdehydro-doisylnsäure.

Kürzlich wurde die Totalsynthese der beiden racemischen Bisdehydro-doisylnsäuren beschrieben²⁾³⁾. Sie führte ausgehend von der *Cleve*-Säure (I) über das 1-Jod-6-methoxy-naphthalin (II) und das 1-(β-Bromäthyl)-6-methoxy-naphthalin (III) entsprechend der Formelreihe IV—X zum tertiären Carbinol (XI) und nach Wasserabspaltung sowie Hydrierung über XIIa zur Säure (XIIIb).

¹⁾ 46. Mitteilung, siehe *Helv.* **29**, 33 (1946).

²⁾ *K. Miescher*, *Helv.* **27**, 1727 (1944).

³⁾ *J. Heer, J. R. Billeter* und *K. Miescher*, *Helv.* **28**, 1342 (1945).

Diesen vielstufigen Synthesenweg konnten wir nun wesentlich abkürzen, indem wir auf das Bromid (III) α -Propionyl-propionsäuremethylester einwirken liessen unter Bildung von XIV, worauf wir durch Ringschlussreaktion direkt zu XI und XIIa gelangten¹⁾.

Da das Bromid (III) sehr träge mit β -Ketosäure-estern reagiert, musste zur vollständigen Umsetzung 64 Stunden in Xylollösung gekocht werden. Beim Arbeiten in Stickstoffatmosphäre konnten Ausbeuten von über 80% erreicht werden. Den im Hochvakuum destillierten Keto-ester (XIV) unterwarfen wir zwecks Ringschluss der Einwirkung von eiskalter 80-proz. Schwefelsäure, wobei er mit einer charakteristischen Rotfärbung in Lösung ging. Die Methoxygruppe in 6-Stellung scheint den Ringschluss so stark zu begünstigen, dass unter den eingehaltenen milden Bedingungen praktisch nur Ringkondensation stattfindet und Keton- sowie Säurespaltung fast gänzlich zurücktritt. Überraschenderweise liess sich im vorliegenden Falle das primäre Kondensationsprodukt, das Carbinol (XI), in guter Ausbeute isolieren. Es entstand durch Addition des reaktionsfähigen Wasserstoffatoms in 2-Stellung des Naphthalinkerns an die Ketogruppe der aliphatischen Seitenkette. Unseres Wissens ist die Isolierung ähnlicher primärer Cyclisationsprodukte bisher nicht beschrieben worden²⁾.

Das Carbinol (XI) konnte in Form der beiden bereits bekannten Epimeren vom Smp. 128—129,5° bzw. 152—153,5° gefasst werden. Infolge teilweiser Wasserabspaltung liessen sich aber auch die beiden isomeren ungesättigten Methylester (XIIa) vom Smp. 118—119° bzw. 134—137° bei der fraktionierten Krystallisation nachweisen.

Für die Gewinnung der Bisdehydro-doisylnsäure (XIIIb) wird zweckmässig auf die Trennung der Ringschlussprodukte verzichtet. Wir unterwarfen direkt das rohe Kondensationsprodukt der Wasserabspaltung mit Ameisensäure oder Jod und verseiften anschliessend die Estergruppe von XIIa. Das so erhaltene Gemisch der beiden isomeren, ungesättigten Säuren (XIIb) wurde in stark alkalischer wässriger Lösung mit *Rupe*-Nickel bei 50° in guter Ausbeute zum Methyläther der wirksamen *n*-Bisdehydro-doisylnsäure (XIIIa) neben wenig *iso*-Säure hydriert.

Durch Spaltung der Methoxygruppe lassen sich in gewohnter Weise die beiden diastereomeren Bisdehydro-doisylnsäuren (XIIIb) selbst gewinnen.

Die Konstitution der Verbindungen XI, XII und XIII wurde durch Analyse und Vergleich mit den nach dem ursprünglichen Verfahren gewonnenen sichergestellt.

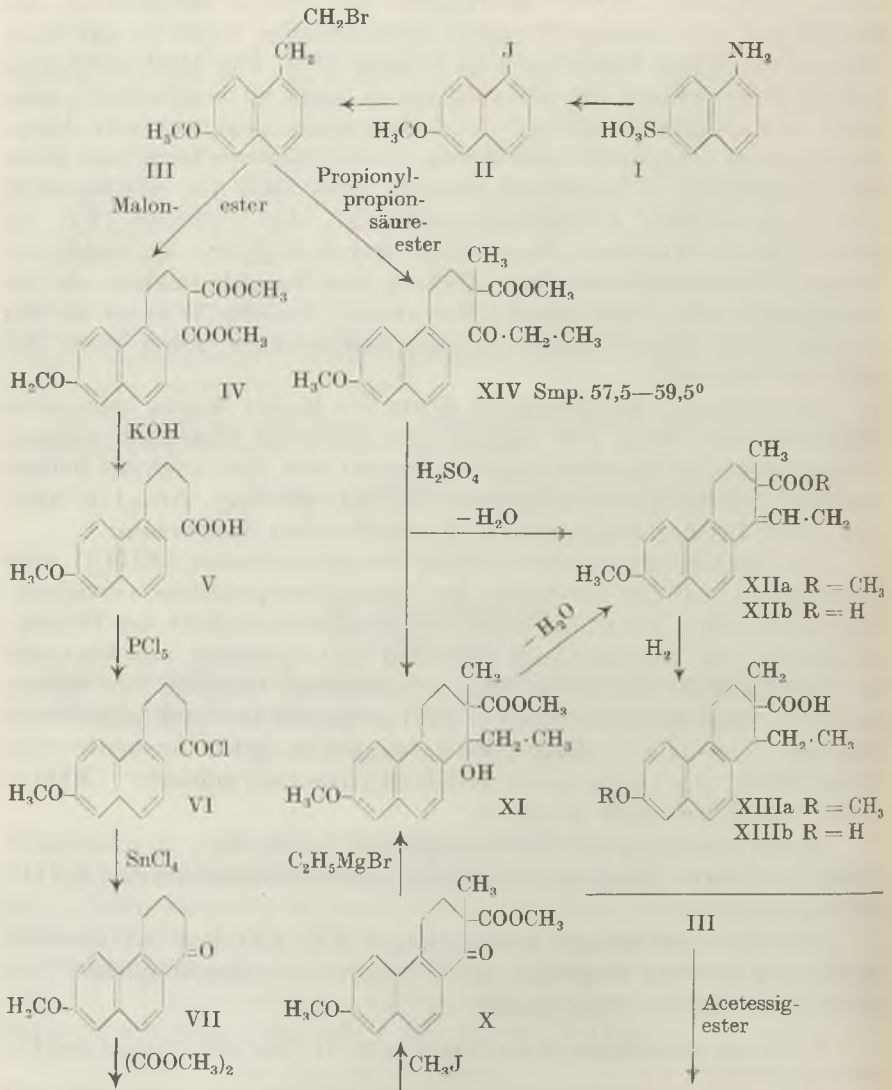
¹⁾ Das neue Darstellungsverfahren wurde am 30. 11. 1944 in der Schweiz zum Patent angemeldet.

²⁾ In einer ähnlichen Versuchsreihe erhielten *W. E. Bachmann, R. A. Gregg* und *E. F. Pratt*, *Am. Soc.* **65**, 2314 (1943), nur Wasserabspaltungsprodukte.

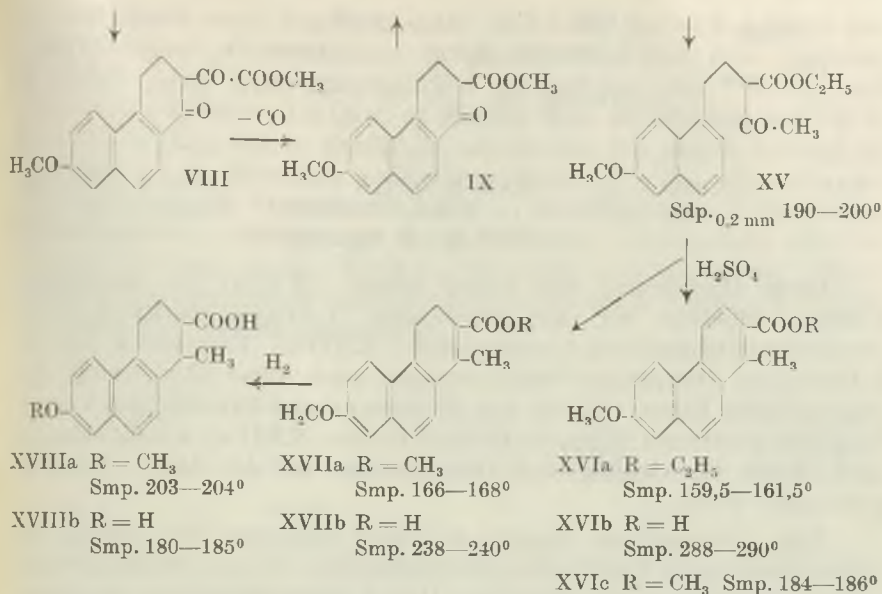
b) Homologe und Analoge der Bisdehydro-doisylnsäure.

Schon nach der früheren Methode hatten wir einige Homologe der Bisdehydro-doisylnsäure hergestellt¹⁾. Mit Hilfe des neuen Verfahrens wurde eine Reihe ähnlicher Verbindungen gut zugänglich.

Liess man das Bromid (III) mit Acetessigester reagieren, so entstand das 5-(6'-Methoxynaphthyl-1')-3-carbäthoxy-pentan-2-on (XV). Die Einwirkung von kalter 80-proz. Schwefelsäure auf das Keton führte unter Wasserabspaltung und teilweiser Verseifung zur



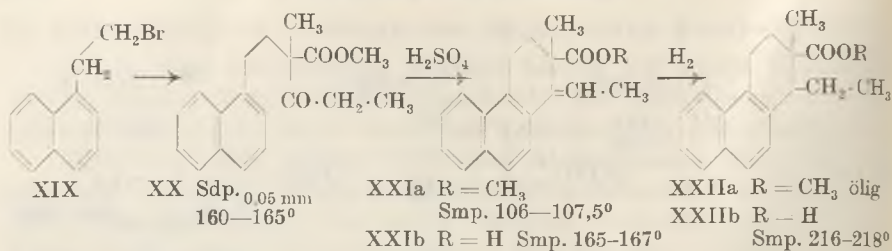
¹⁾ J. Heer und K. Miescher, Helv. 28, 1506 (1945).



ungesättigten Säure (XVIIb). Aus dem Neutralteil der Kondensationsreaktion gewannen wir den Äthylester (XVIa) einer offenbar völlig aromatischen Phenanthren-carbonsäure, die unter dem dehydrierenden Einfluss der Schwefelsäure entstanden sein muss.

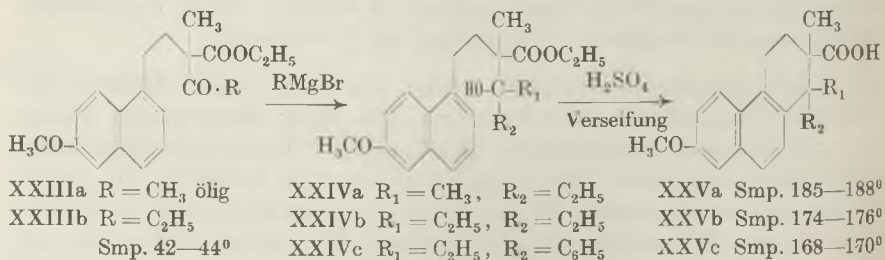
Durch Hydrierung von XVIIb entstand bloss eine einheitliche tetrahydrierte Säure (XVIIIa). Aus der methanolischen Mutterlauge isolierten wir in geringer Menge die rein aromatische Säure (XVIb), die auch aus ihrem oben beschriebenen Äthylester (XVIa) durch Verseifung entstand. Die Methylierung der Säuren XVIb, XVIIb und XVIIIa führte zu den entsprechenden Methylestern. Durch Ätherspaltung von XVIIIa gelangten wir zur 1-Methyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XVIIIb), einer 1',2-Bisnor-bisdehydro-doisylnsäure (ohne Alkyl in 2-Stellung).

Aus biologischen Gründen schien uns auch eine 7-Desoxy-bisdehydro-doisylnsäure von Interesse. Zu ihrer Herstellung liessen wir 1-(β -Bromäthyl)-naphthalin (XIX) auf α -Propionyl-propionsäuremethylester einwirken. Wie vorauszusehen war, bereitete die Cyclisierung des entstandenen 6-(Naphthyl-1')-4-methyl-4-carbomethoxyhexan-3-ons (XX) einige Schwierigkeiten. Sie gelang schliesslich mit Hilfe von 90-proz. Schwefelsäure, worin sich das Keton mit tiefblauer Farbe löste. Der unter Wasserabspaltung entstehende rohe ungesättigte Ester (XXIa) wurde direkt zur Säure (XXIb) verseift und aus dieser mit Diazomethan der reine Methylester (XXIa) gewonnen.



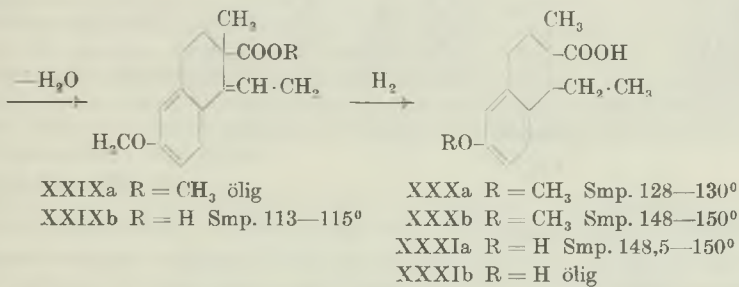
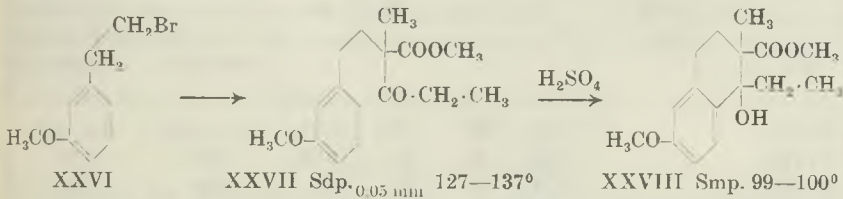
Durch Hydrierung der freien Säure (XXIb) in alkalischer Lösung erhielten wir die gewünschte 1-Äthyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XXIIb). Vermutlich lag die n-Form vor. Die gleiche Säure entstand auch durch Hydrierung des ungesättigten Esters (XXIa) mit Platinoxid und Eisessig und Verseifung des erhaltenen öligen hydrierten Esters (XXIIa), welcher letzterer auch durch Einwirkung von Diazomethan auf die Säure (XXIIb) gewonnen wurde.

Eine Abwandlung unserer Synthese eröffnete den Zugang zu neuen homologen Bisdehydro-doisylnsäuren, die in 1-Stellung einen weiteren Substituenten aufweisen. Durch Einwirkung von *Grignard*-Reagens auf Keto-ester vom Typus XXIII entstanden nämlich tertiäre Carbinole, die sich durch Kondensation mit Schwefelsäure direkt zu den in 1-Stellung total substituierten Bisdehydro-doisylnsäuren cyclisieren liessen. So gewannen wir aus dem Keto-ester (XXIIIa), hergestellt aus dem Kaliumsalz von XV und Methyljodid, über das Carbinol (XXIVa) die 1-Methyl-1-äthyl-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XXVa) und aus dem Keto-ester (XXIIIb) mit Hilfe von Äthyl- bzw. Phenylmagnesiumbromid über die Carbinole (XXIVb) und (XXIVc) die 1,1-Diäthyl- bzw. die 1-Äthyl-1-phenyl-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XXVb) bzw. (XXVc). Von den Säuren XXVa und XXVc wurde nur die eine Form isoliert.



Schliesslich stellten wir ein vereinfachtes Modell einer Bisdehydro-doisylnsäure dar, das nur einen partiell hydrierten Naphthalinring enthält. Ausgehend vom m-Methoxy-phenyläthylbromid (XXVI), das mit α -Propionyl-propionsäure-methylester umgesetzt

wurde, erhielt man den Keto-ester (XXVII), der sich mittels eis-kalter 80-proz. Schwefelsäure in glatter Reaktion zum Carbinol (XXVIII) und, unter gleichzeitiger Abspaltung von Wasser, zum ungesättigten Ester (XXIXa) cyclisieren liess. Hydrierung der freien Säure (XXIXb) führte sowohl in alkalischer wie saurer Lösung im wesentlichen zu derselben gesättigten Säure (XXXa), die nach der Ätherspaltung die Oxy-säure (XXXIa) lieferte. Bei der Reduktion entstand aber in sehr geringer Menge die höher schmelzende, offenbar isomere Methoxy-säure (XXXb), die nach anschliessender Äther-spaltung zur erwarteten diastereomeren Oxy-säure (XXXIb) führte. Sie wird noch weiter untersucht.



Die Wirkung der beschriebenen Phenanthren- und Naphthalin-2-carbonsäuren wurde von *E. Tschopp*¹⁾²⁾ in unserem biologischen Laboratorium im Oestrustest an der Ratte nach einmaliger subcutaner oder oraler Applikation in hydrogencarbonatalkalischer Lösung bestimmt. In untenstehender Tabelle sind die Schwellenwerte wiedergegeben.

Aus der Tabelle S. 592 wie aus den früheren Befunden ergibt sich, dass für das Zustandekommen einer besonders hohen oestrogenen Wirksamkeit von Tetrahydrophenanthrenen die gleichzeitige Anwesenheit einer Carboxylgruppe in 2-, von Alkylgruppen in 1- und 2- und einer Oxy- bzw. Methoxygruppe in 7-Stellung benötigt

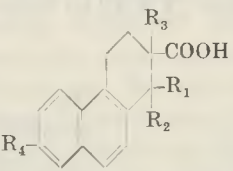
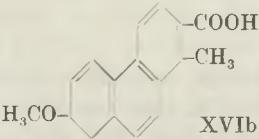
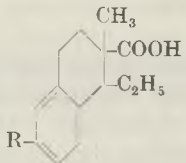
¹⁾ *E. Tschopp*, Schweiz. med. Wschr. **74**, 1310 (1944).

²⁾ Eine ausführlichere Arbeit von *E. Tschopp* (Helv. physiol. pharmacol. acta) befindet sich im Druck.

wird, wobei aber die sterische Lage der Substituenten am hydrierten Ring ausschlaggebend ist. Überraschenderweise erwies sich das Vorhandensein einer 7-Oxy- bzw. 7-Methoxygruppe weniger wichtig¹⁾ als dasjenige geeigneter Kohlenwasserstoffreste in 1- und 2-Stellung.

Tabelle.

Homologe und analoge Bisdehydro-foisynolsäuren.

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Oestrus-Schwellenwert an der Ratte in γ	
					subcutan	oral
XIIIb	C ₂ H ₅	H	CH ₃	OCH ₃	0,1—0,15	0,1—0,2
XVIIIa	CH ₃	H	H	OCH ₃	150	150
XVIIIb	CH ₃	H	H	OH	150	150
XXIIb	C ₂ H ₅	H	CH ₃	H	5	5—10
XXVa	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	0,1—0,2	0,1—0,2
XXVb	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	OCH ₃	1	1
XXVc	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	OCH ₃	mit 500 γ noch unwirksam	
 XVIb	—	—	—	—	mit 1000 γ noch unwirksam	
 XXXa XXXb XXXIa XXXIb				R		
				OCH ₃	mit 1000 γ noch unwirksam	
				OCH ₃	mit 1000 γ noch unwirksam	
				OH	mit 1000 γ noch unwirksam	
				OH	mit 1000 γ noch unwirksam	

Die gänzlich aromatische Carbonsäure (XVIb) war wirkungslos; das gleiche gilt für die in überwiegender Masse entstehende Modellsäure der Naphthalinreihe (XXXa bzw. XXXIa), sowie für die diastereoisomere Methoxy-säure XXXb und die freie Oxy-säure XXXIb²⁾.

¹⁾ Die 7-Desoxy-bisdehydro-foisynolsäure (XXIIb) ist allerdings etwa 50mal weniger wirksam als die 7-Oxy-säure. Nach *W. E. Bachmann* und *A. L. Wilds*, *Am. Soc.* **62**, 2084 (1940), erwies sich *d,l*-Desoxy-equilenin in Dosen von 500 γ als wirkungslos.

²⁾ Nach einer privaten Mitteilung beabsichtigt Herr Prof. *A. Horeau*, Collège de France, derartige Säuren analog unserem ersten Bisdehydro-foisynolsäure-Verfahren zu gewinnen.

Experimenteller Teil¹⁾.

1. Synthese der racemischen Bisdehydro-doisylnsäure.

6-(6'-Methoxy-naphthyl-1')-4-methyl-4-carbomethoxy-hexan-3-on
(XIV).

Zu 5,07 g (0,13 Grammatom) pulverisiertem Kalium unter 100 cm³ Xylol wurden 21,6 g (0,15 Mol) α -Propionyl-propionsäure-methylester in 50 cm³ Xylol gegeben. Sofort trat Reaktion ein unter Bildung des krystallinen Kaliumsalzes. Um die letzten Spuren Kalium umzusetzen, wurde kurz zum Sieden erhitzt. Dann liess man abkühlen und tropfte eine Lösung von 26,5 g (0,1 Mol) 1-(β -Bromäthyl)-6-methoxy-naphthalin in 50 cm³ Xylol zu. Die Mischung wurde anschliessend 64 Stunden in Stickstoffatmosphäre am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde auf eiskalte Essigsäure gegossen und das Xylol mit kalter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen wurde bei 40 mm verdampft. Aus dem Rückstand erhielt man das reine Reaktionsprodukt durch Destillation im Hochvakuum (Sdp._{0,05 mm} 185—195°). Das hellgelbe, viskose Öl krystallisierte nach einiger Zeit und liess sich aus Petroläther umlösen. Smp. 57,5—59,5°.

C₂₀H₂₄O₄ Ber. C 73,14 H 7,37%
Gef. „ 73,05 „ 7,45%

Ringschluss-Reaktion.

66,72 g des β -Ketosäure-esters (XIV) wurden mit 1350 cm³ eiskalter 80-proz. Schwefelsäure in einer Flasche 15 Stunden bei 0° geschüttelt. Sofort trat eine charakteristische Rotfärbung auf und der Keto-ester ging langsam vollständig in Lösung. Dann wurde auf Eis gegossen, wobei das Reaktionsprodukt als hellgelb gefärbtes Krystallisat ausfiel. Man nahm in viel Äther auf und schüttelte mit verdünnter Sodalösung geringfügige saure Anteile aus. Nach dem Neutralwaschen und Trocknen wurde der Äther abdestilliert. Noch bevor das zurückbleibende hellgelbe Öl (59,5 g) krystallisierte, wurde in 50 cm³ Isopropyläther heiss gelöst.

Fraktion I. 1-Oxy-1-äthyl-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (XI) vom Smp. 128—129,5°.

Zuerst erschienen wohlausgebildete durchsichtige Krystalle. Sobald aus der noch warmen Lösung ein weiteres, kugelig aussehendes Krystallisat sich abzuscheiden begann, wurde die Mutterlauge abgegossen. Die wasserklaren Krystalle (8,9 g) wusch man mit 20 cm³ warmem Isopropyläther aus. Nach drei Krystallisationen aus Alkohol schmolz das Carbinol (XI) bei 128—129,5°.

C₂₀H₂₄O₄ Ber. C 73,14 H 7,37%
Gef. „ 72,90 „ 7,31%

Fraktion II. 1-Oxy-1-äthyl-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (XI) vom Smp. 152—153,5°.

Aus der Isopropyläther-Mutterlauge krystallisierten beim Erkalten auf Raumtemperatur 8,4 g. Nach vier Krystallisationen aus Alkohol betrug der Schmelzpunkt des epimeren Carbinols (XI) 152—153,5°.

C₂₀H₂₄O₄ Ber. C 73,14 H 7,37%
Gef. „ 73,21 „ 7,28%

Die beiden epimeren Carbinole (XI) vom Smp. 128—129,5° bzw. 152—153,5° sind nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit den früher beschriebenen identisch²⁾.

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ J. Heer, J. R. Billeter und K. Miescher, Helv. **28**, 1342 (1945); das eine Epimere schmolz danach bei 124—127°.

Fraktion III. Carbinol (XI) vom Smp. 128—129,5°.

Die Isopropyläther-Mutterlauge von Fraktion II wurde nun mit 100 cm³ Alkohol versetzt und auf ca. 100 cm³ eingeeengt. Es krystallisierten 20 g eines bei 95—107° schmelzenden Produktes. Nach Umlösen aus Alkohol gewann man weitere 7 g reines Carbinol (XI) vom Smp. 128—129,5°.

Fraktion IV. 1-Äthyliden-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (XIIa) vom Smp. 134—137°.

Die Alkohol-Mutterlauge von Fraktion III lieferte beim Stehen im Kälteschrank ein letztes Krystallinat (16,2 g) vom Smp. 87—105°. Die Farbreaktion mit warmer Ameisensäure zeigte immer noch die Anwesenheit von Carbinol an. Da man durch weiteres Umlösen zu keinen scharf schmelzenden Produkten gelangte, wurden die noch vorhandenen Carbinol-Anteile durch kurzes Erwärmen mit 40 cm³ Ameisensäure der Wasserabspaltung unterworfen. Dann wurde in Wasser gegossen, das Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen, der Äther mit verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und abdestilliert. Den zum grössten Teil krystallisierten Rückstand löste man aus Alkohol um. Es wurden 8,2 g Krystalle erhalten. Nach zweimaligem Umlösen schmolz das Produkt bei 134—137° und stellte den ungesättigten Methylester (XIIa) dar.

C ₂₀ H ₂₂ O ₃	Ber. C 77,39	H 7,14%
	Gef. „ 77,21	„ 6,97%

Fraktion V. Isomerer 1-Äthyliden-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (XIIa) vom Smp. 118—119°.

Beim Einengen der obigen Mutterlauge erhielt man weitere 3,8 g Krystalle. Daraus gewann man nach Umlösen aus Methanol den isomeren ungesättigten Methylester (XIIa) vom Smp. 118—119°.

C ₂₀ H ₂₂ O ₃	Ber. C 77,39	H 7,14%
	Gef. „ 77,38	„ 7,31%

Die beiden isomeren ungesättigten Methylester (XIIa) vom Smp. 134—137° bzw. 118—119° sind nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit den früher beschriebenen identisch¹⁾.

Methyläther der racemischen n-Bisdehydro-doisylnsäure (XIIIa).

Das rohe Ringschluss-Produkt aus 9 g Keto-ester (XIV) wurde zwecks Wasserabspaltung mit 15 cm³ Ameisensäure im Wasserbad kurz erwärmt; man goss auf Eis, nahm in Äther auf, wusch mit verdünnter Natronlauge und Wasser und verdampfte das Lösungsmittel nach dem Trocknen mit Natriumsulfat. Den zum grössten Teil krystallisierten Rückstand lösten wir in wenig Alkohol und tropften die Lösung bei 140° zu einer Mischung aus 20 g Kaliumhydroxyd und 10 g Wasser. Die Temperatur liess man langsam auf 170° steigen, wobei das Kaliumsalz bald fest ausfiel. Dieses nahm man in Wasser auf, entfernte durch Schütteln mit Äther wenig harzige Neutralkörper und säuerte mit verdünnter Salzsäure an. Die Säure (XIIb) schmolz nach Krystallisation aus Alkohol bei 163—175° und wog 5,24 g (Isomerengemisch).

15 g dieses Produktes wurden in 700 cm³ 0,7-n. NaOH heiss gelöst und bei 50° mit 20 g Rupe-Nickel hydriert. Nach dem Abnutschen des Katalysators fällte man mit verdünnter Salzsäure und löste aus Aceton um. Wir erhielten 12,73 g Methyläther der racemischen n-Bisdehydro-doisylnsäure (XIIIa). Das Analysenpräparat schmolz bei 228—230°.

C ₁₉ H ₂₂ O ₃	Ber. C 76,48	H 7,43%
	Gef. „ 76,26	„ 7,39%

¹⁾ J. Heer, J. R. Billeter und K. Miescher, Helv. 28, 1342 (1945).

Nach weitgehendem Einengen der Mutterlauge wurden 1,32 g Methyläther der racemischen iso-Bisdehydro-doisylnsäure (XIIIa) vom Smp. 204—206° erhalten.

$C_{19}H_{22}O_3$	Ber. C 76,48	H 7,43%
	Gef. „ 76,56	„ 7,43%

Die beiden isomeren gesättigten Säuren (XIIIa) waren nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit den früher beschriebenen identisch¹⁾.

2. Synthese der 1-Methyl-7-oxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XVIII b).

5-(6'-Methoxy-naphthyl-1')-3-carbäthoxy-pentan-2-on (XV).

Zu 5,85 g pulverisiertem Kalium in 50 cm³ Xylol wurden unter Umschütteln 30 cm³ Acetessigsäure-äthylester in 50 cm³ Xylol getropft. Sofort trat heftige Reaktion ein. Die Kaliumverbindung löste sich mit rotbrauner Farbe, um in der Kälte zum Teil als weisses Krystallpulver auszufallen. Nach der Zugabe von 26,5 g Bromid (III), gelöst in 60 cm³ Xylol, liess man 16 Stunden unter Stickstoff am Rückfluss kochen. Der in üblicher Weise isolierte Keto-ester (XV) siedete unter 0,2 mm bei 190—200°.

$C_{19}H_{22}O_4$	Ber. C 72,67	H 7,00%
	Gef. „ 72,43	„ 7,03%

Ringschluss-Reaktion.

4 g Keto-ester (XV) wurden 16 Stunden bei 0° mit 150 cm³ 80-proz. Schwefelsäure geschüttelt. Die orange-rote, klare Lösung goss man auf Eis und trennte das Reaktionsprodukt in saure (3 g) und neutrale (0,83 g) Anteile.

a) Saurer Anteil: 1-Methyl-7-methoxy-3,4-dihydro-phenanthren-2-carbonsäure (XVII b).

Die Reinigung des sauren Anteils erfolgte über ein sehr schwer lösliches Natriumsalz. Die hieraus gewonnene freie Säure (XVII b) schmolz nach Umkrystallisation aus Aceton bei 238—240° (unter Zersetzung). Farbreaktion mit konz. H₂SO₄: rot-braun.

$C_{17}H_{16}O_3$	Ber. C 76,10	H 6,01%
	Gef. „ 76,26	„ 5,92%

Methylester (XVII a). Wir erhielten ihn mit Diazomethan in glitzernden Plättchen vom Smp. 166—168° (aus Methanol).

$C_{18}H_{18}O_3$	Ber. C 76,57	H 6,43%
	Gef. „ 76,50	„ 6,26%

b) Neutralanteil: 1-Methyl-7-methoxy-phenanthren-2-carbonsäure-äthylester (XVI a).

Aus dem Neutralteil gewannen wir nach Umlösen aus Aceton den rein aromatischen Ester (XVI a). Er schmolz bei 159,5—161,5° (aus Alkohol).

$C_{19}H_{18}O_3$	Ber. C 77,53	H 6,16%
	Gef. „ 77,52	„ 6,34%

1-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XVIII a).

1 g rohe ungesättigte Säure (XVII b) lösten wir in 150 cm³ 0,05-n. NaOH und hydrierten bei 58° mit 1 g Nickelkatalysator. Das Natriumsalz war zum Teil ausgefallen und löste sich erst wieder im Verlaufe der Hydrierung. Nach 5 Stunden war die Wasserstoffaufnahme beendet. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Ansäuern der alkalischen Lösung wurde die hydrierte Säure (XVIII a) gewonnen, die aus Methanol umkrystallisiert bei 203—204° schmolz. Farbreaktion mit konz. H₂SO₄: gelb.

$C_{17}H_{18}O_3$	Ber. C 75,53	H 6,72%
	Gef. „ 75,71	„ 6,95%

¹⁾ J. Heer, J. R. Billeter und K. Miescher, Helv. 28, 1342 (1945).

Methylester. Er entstand mit Diazomethan und bildete feine verfilzte Nadelchen vom Smp. 110—112° (aus Methanol).

$C_{18}H_{20}O_3$	Ber. C 76,03	H 7,09%
	Gef. „ 75,97	„ 7,13%

1-Methyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XVIIIb).

0,44 g Methoxy-Säure (XVIIIa) erhitzen wir 3 Stunden mit 4 g Pyridinhydrochlorid auf 170°. Dann nahm man in Äther auf und wusch mit verdünnter Salzsäure und Wasser. Nach Umlösen aus Essigester schmolz die Oxy-Säure (XVIIIb) bei 180—185°. Sie hielt Krystall-Essigester hartnäckig zurück und musste im Hochvakuum bei 150° im Luftstrom getrocknet werden.

$C_{16}H_{16}O_3$	Ber. C 74,98	H 6,29%
	Gef. „ 74,67	„ 6,24%

1-Methyl-7-methoxy-phenanthren-2-carbonsäure (XVIb).

Aus der methanolischen Mutterlauge der hydrierten Methoxy-säure (XVIIIa) konnten geringe Mengen der vollständig dehydrierten Phenanthren-carbonsäure (XVIb) isoliert werden. Die langen Nadeln schmolzen nach dem Umkrystallisieren aus Methanol bei 288—290° (unter Dunkelfärbung). Farbreaktion mit konz. H_2SO_4 : gelb.

$C_{17}H_{14}O_3$	Ber. C 76,67	H 5,30%
	Gef. „ 76,32	„ 5,44%

Sie entstand auch durch Verseifung des Äthylesters (XVIa) mit Kalilauge in Äthanol.

Methylester. Der mit Diazomethan hergestellte Ester (XVIc) krystallisierte in glitzernden Plättchen und schmolz bei 184—186° (aus Methanol).

$C_{18}H_{16}O_3$	Ber. C 77,12	H 5,75%
	Gef. „ 77,13	„ 5,68%

3. Synthese der 1-Äthyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XXIIb).

6-(Naphthyl-1')-4-methyl-4-carbomethoxy-hexan-3-on (XX).

23,5 g 1-(β -Bromäthyl)-naphthalin (XIX) wurden mit dem Kaliumsalz aus 3,9 g Kalium und 14,4 g α -Propionyl-propionsäure-methylester in 200 cm³ Xylol 60 Stunden unter Stickstoff am Rückfluss gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielten wir 17,5 g (58,7%) Keto-ester (XX) vom Sdp_{0,05 mm} 160—165°.

$C_{18}H_{22}O_3$	Ber. C 76,28	H 7,40%
	Gef. „ 76,48	„ 7,43%

1-Äthyliden-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XXIb).

10,9 g Ketosäure-ester (XX) wurden mit 250 cm³ 90-proz. Schwefelsäure 16 Stunden bei 0° geschüttelt. Die dunkelblau gefärbte Lösung goss man auf Eis und isolierte nach üblicher Aufarbeitung 4,2 g öligen Neutralteil. Der Rest war sulfuriert worden. Den Neutralteil verseiften wir bei 170° mit konz. Kalilauge und erhielten nach Umlösen aus Methanol die bei 165—167° schmelzende ungesättigte Säure (XXIb).

$C_{18}H_{18}O_2$	Ber. C 81,17	H 6,81%
	Gef. „ 80,98	„ 6,98%

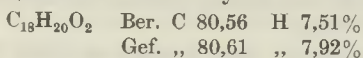
Methylester (XXIa). Mit Diazomethan hergestellt, schmolz er bei 106—107,5° (aus Methanol).

$C_{19}H_{20}O_2$	Ber. C 81,39	H 7,19%
	Gef. „ 81,16	„ 7,14%

1. Äthyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XXIIb).

a) Durch Hydrierung des Natriumsalzes von (XXIb).

0,6 g ungesättigte Säure (XXIb) lösten wir in 25 cm³ 0,7-n. NaOH und hydrierten bei 50° mit 1,8 g Nickelkatalysator nach *Rupe*. Nach 3 Stunden kam die Hydrierung zum Stillstand. Dann wurde vom Katalysator abfiltriert, mit Salzsäure angesäuert und die ausgefallene Säure (XXIIb) aus Methanol umkrystallisiert. Smp. 216—218°.



Methylester (XXIIa). Mit Diazomethan wurde ein Öl erhalten, das nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte.

b) Durch Hydrierung des Methylesters (XXIa).

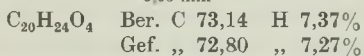
0,3 g ungesättigter Methylester (XXIa) vom Smp. 106—107,5° wurden in 15 cm³ Eisessig gelöst und mit 0,05 g Platinoyd hydriert. Die berechnete Menge Wasserstoff war nach 1 Stunde aufgenommen. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man ein farbloses Öl, das nicht krystallisierte. Dieses verseiften wir bei 170° mit konz. Kalilauge und erhielten in quantitativer Ausbeute die gesättigte Säure (XXIIb) vom Smp. 216—218°; sie erwies sich identisch mit der durch Hydrierung in alkalischem Medium erhaltenen Säure.

4. Synthese der 1,1-disubstituierten Bidehydro-doisynolsäuren.

I. Darstellung des Keto-esters.

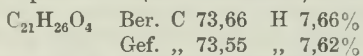
a) 5-(6'-Methoxy-naphthyl-1')-3-methyl-3-carbäthoxy-pentan-2-on (XXIIIa).

Zu 1,17 g pulverisiertem Kalium unter 50 cm³ Benzol wurden 9,4 g Keto-ester (XV) in 20 cm³ Benzol gegeben und 1/2 Stunde am Rückfluss gekocht. Die dunkelbraune Lösung des Kaliumsalzes wurde nach dem Erkalten mit 5 cm³ Methyljodid versetzt, 15 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen und anschliessend 1/2 Stunde gekocht. Die gekühlte Mischung goss man auf Eis und wusch die benzolische Lösung zweimal mit Wasser. Der nach dem Verdampfen des Benzols erhaltene Rückstand des neuen Ketons wurde im Hochvakuum destilliert. Sdp_{0,05 mm} 180—190°.



b) 6-(6'-Methoxy-naphthyl-1')-4-methyl-4-carbäthoxy-hexan-3-on (XXIIIb).

Der Keton-ester (XXIIIb) wurde nach der für die Darstellung von XIV beschriebenen Methode aus dem Kaliumsalz des Propionyl-propionsäure-äthylesters und dem Bromid (II) gewonnen. Smp. 42—44° (aus Petroläther).



II. Darstellung der Säuren.

a) 1-Methyl-1-äthyl-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XXVa).

7,6 g 5-(6'-Methoxynaphthyl-1')-3-methyl-3-carbäthoxy-pentan-2-on (XXIIIa), gelöst in 20 cm³ Benzol, wurden bei 0° zur *Grignard*-Lösung aus 0,81 g Magnesium und 3,3 g Äthylbromid in 20 cm³ Äther getropft, wobei Farbumschlag eintrat. Die klare, grünlich gefärbte Lösung liess man 14 Stunden bei Raumtemperatur stehen, kochte noch 1 1/2 Stunden am Rückfluss, zersetzte mit Eis und Ammoniumchlorid und nahm in Äther auf. Der Ätherrückstand bildete ein hellgelbes dickflüssiges Öl (8,1 g). Das tertiäre Carbinol zersetzte sich beim Destillationsversuch im Hochvakuum.

3 g rohes Carbinol (XXIVa) löste man in 15 cm³ Äther und liess es innert 1½ Stunden in 30 cm³ 95-proz. Schwefelsäure, die auf —3° gekühlt war, tropfen. Die dunkelrote Lösung wurde noch 3 Stunden bei —3° stehengelassen, dann auf Eis gegossen, ausgeäthert und in saure und neutrale Anteile getrennt. Der Neutralteil betrug 0,96 g und stellte ein braungefärbtes Öl dar. Nach der Verseifung desselben bei 170° mit konz. Kalilauge wurde eine ölige Säure erhalten, aus der nach einiger Zeit 0,1 g der Säure (XXVa) krystallisierten. Nach dreimaligem Umlösen aus Methanol lag der Schmelzpunkt bei 185—188° (ohne Zersetzung).

C ₂₀ H ₂₄ O ₃	Ber. C 76,89	H 7,74%
	Gef. „ 76,91	„ 7,79%

b) 1, 1-Diäthyl-2-methyl-7-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XXVb).

9,64 g 6-(6'-Methoxy-naphthyl-1')-4-methyl-4-carbäthoxy-hexan-3-on (XXIII b), gelöst in 50 cm³ Äther, wurden bei 0° mit einer *Grignard*-Lösung aus 0,78 g Magnesium und 3,35 g Äthylbromid in 20 cm³ Äther umgesetzt. Das Reaktionsprodukt fiel als grünlich gefärbte Masse aus. Nach 14-stündigem Stehen kochte man noch 1 Stunde und arbeitete in üblicher Weise auf, wobei 9,7 g des rohen Carbinols (XXIVb) als gelbliches dickes Öl erhalten wurden.

Zu 1 g Carbinol wurden 30 cm³ eiskalte 85-proz. Schwefelsäure gegeben. Nach 2 Stunden Rühren bei 0° war das Produkt mit tieferer Farbe in Lösung gegangen. Dann goss man auf Eis und isolierte 0,58 g öligen Neutralteil. Verseifung desselben bei 170° mit konz. Kalilauge lieferte 0,4 g Rohsäure. Beim Stehen mit Methanol krystallisierten 0,05 g der ungesättigten Säure (XIIb) vom Smp. 213—215° (Zersetzung), entstanden aus Ausgangsmaterial, das sich der Einwirkung von Äthylmagnesiumbromid entzogen hatte. Beim Einengen der Methanolmutterlauge liess sich eine zweite Krystallfraktion (0,07 g) der gesuchten Säure (XXVb) gewinnen, die zunächst bei 156—163° und nach Umlösen aus Methanol bei 174—176° (ohne Zersetzung) schmolz.

C ₂₁ H ₂₆ O ₃	Ber. C 77,27	H 8,03%
	Gef. „ 76,95	„ 8,02%

c) 1-Äthyl-1-phenyl-2-methyl-7-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XXVc).

8,87 g 6-(6'-Methoxy-naphthyl-1')-4-methyl-4-carbäthoxy-hexan-3-on (XXIII b) wurden in ätherischer Lösung mit Phenylmagnesiumbromid hergestellt aus 0,72 g Magnesium und 4,46 g Brombenzol, umgesetzt und wie üblich aufgearbeitet. Das 9,5 g betragende rohe Carbinol (XXIVc) schüttelte man 14 Stunden mit 300 cm³ 80-proz. Schwefelsäure bei 0°. In der rotbraunen Lösung schwamm noch ein ungelöster Klumpen. Die Lösung wurde auf Eis gegossen und aufgearbeitet. Nach Verseifung bei 170° konnten wir wieder die ungesättigte Säure (XIIb) vom Smp. 213—215° (Zers.) isolieren. Der ungelöste Klumpen wurde darauf mit 40 cm³ 85-proz. Schwefelsäure bei 0° verrührt. Nach 4 Stunden goss man die dunkelrote Lösung auf Eis, nahm in Äther auf und verseifte den öligen Neutralteil bei 170° mit konz. Kalilauge. Die Säure (XXVc) krystallisierte aus Methanol in langen Nadeln vom Smp. 168—170° (ohne Zersetzung).

C ₂₅ H ₂₆ O ₃	Ber. C 80,18	H 7,00%
	Gef. „ 80,13	„ 6,79%

5. Synthese der 1-Äthyl-2-methyl-6-oxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäuren (XXXI a und b).

6-(3'-Methoxy-phenyl-1')-4-methyl-4-carbomethoxy-hexan-3-on (XXVII).

Zur Kaliumverbindung, hergestellt aus 4,1 g Kalium und 19 cm³ Propionyl-propionsäure-methylester in 130 cm³ Xylol, gab man 21,5 g Bromid (XXVI) und liess die Mischung 42 Stunden in Stickstoffatmosphäre am Rückfluss kochen. Nach dem Abkühlen wurde

auf Eis nebst der berechneten Menge Essigsäure gegossen und mit Wasser neutral gewaschen. Durch Destillation erhielten wir 19,45 g (= 70%) Keto-ester vom Sdp._{0,05 mm} 127—137°.

$C_{16}H_{22}O_4$	Ber. C	69,04	H	7,97%
	Gef. „	68,80	„	7,84%

1-Oxy-1-äthyl-2-methyl-6-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-naphthalin
2-carbonsäure-methylester (XXVIII).

5,6 g Keto-ester (XXVII) wurden bei 0° unter Rühren zu 50 cm³ 80-proz. Schwefelsäure getropft. Das Produkt ging sofort mit hellroter Farbe in Lösung. Nach 4 Stunden goss man auf Eis, nahm in Äther auf und erhielt nach dem Eindampfen 5,1 g hellgelbes Öl, das in der Kälte z. T. krystallisierte. Nach zweimaligem Umlösen aus Äther schmolz das Carbinol (XXVIII) bei 99—100°. Farbreaktion mit konz. H₂SO₄: kanariengelb.

$C_{16}H_{22}O_4$	Ber. C	69,04	H	7,97%
	Gef. „	69,07	„	7,95%

1-Äthyliden-2-methyl-6-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-naphthalin-
2-carbonsäure (XXIXb).

Der nach der Abtrennung des Carbinols (XXVIII) erhaltene nicht krystallisierte Anteil wurde zwecks vollständiger Wasserabspaltung mit 15 cm³ Ameisensäure ½ Stunde auf 80° erwärmt, dann in Wasser gegossen, ausgeäthert, mit Wasser gewaschen und verdampft. Der ungesättigte Methylester (XXIXa) stellt ein Öl dar und wurde bei 160° mit einer Mischung von 9 g Kaliumhydroxyd, 3 cm³ Wasser und 10 cm³ Alkohol verseift. Nach dem üblichen Aufarbeiten erstarrte die Rohsäure (XXIXb) in der Kälte und wurde aus verdünntem Methylalkohol umkrystallisiert. Smp. 113—115° (unter Zersetzung). Farbreaktion mit konz. H₂SO₄: kanariengelb.

$C_{15}H_{18}O_3$	Ber. C	73,14	H	7,37%
	Gef. „	73,11	„	7,31%

1-Äthyl-2-methyl-6-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-naphthalin-2-carbon-
säuren (XXXa und b).

a) Methoxy-säure (XXXa) vom Smp. 128—130°.

2,2 g ungesättigte Säure (XXIXb) wurden in 105 cm³ 0,7-n. NaOH gelöst und bei 50° mit 3 g Rupe-Nickel hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand. Es wurde vom Katalysator abgenutscht, mit Salzsäure angesäuert und das Hydrierungsprodukt aus Methanol umkrystallisiert. Die neue Säure (XXXa) schmolz bei 128—130°. Dieselbe Säure entstand auch bei Hydrierung in saurem Medium. Farbreaktion mit konz. H₂SO₄: farblos.

$C_{15}H_{20}O_3$	Ber. C	72,55	H	8,12%
	Gef. „	72,59	„	7,93%

b) Methoxy-säure (XXXb) vom Smp. 148—150°.

Die Mutterlaugen von XXXa wurden eingedampft. Durch fraktionierte Reinigung aus Äther-Petroläther erhielt man eine zweite Säure (XXXb), offenbar das Diastereoisomere, das nach Krystallisation aus Petroläther bei 148—150° schmolz.

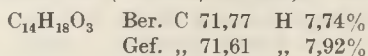
$C_{15}H_{20}O_3$	Ber. C	72,55	H	8,12%
	Gef. „	72,59	„	8,12%

1-Äthyl-2-methyl-6-oxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäuren
(XXXIa und b).

a) Oxy-säure (XXXIa) vom Smp. 148,5—150°.

0,25 g Methoxy-säure (XXXa) vom Smp. 128—130° erhitzte man mit 2,7 g Pyridinhydrochlorid im Ölbad auf 170—180°. Nach 3 Stunden wurde in Wasser gegossen,

ausgeäthert und mit Salzsäure und Wasser gewaschen. Der Ätherrückstand bildete ein farbloses Öl, das beim Stehen mit Petroläther erstarrte. Nach dem Umkrystallisieren schmolz die freie Oxy-carbonsäure (XXXIa) bei 148,5—150°.



Der Mischschmelzpunkt mit Säure XXXb vom Smp. 148—150° lag bei 120—130°.

b) Oxy-säure (XXXIb), ölig.

0,1 g Methoxy-säure (XXXb) wurde in analoger Weise wie (XXXa) mit Pyridinhydrochlorid gespalten, wobei die freie Oxy-säure (XXXIb) in öliger Form entstand.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. *Gysel* durchgeführt.

Forschungslaboratorium der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel.
Pharmazeutische Abteilung.

81. Über den Cyclopentandion-(1,3)-dicarbonsäure-diäthylester-(2,5)

(10. Mitteilung über Ketone, Ketonsäuren und Enol-lactone)

von Paul Ruggli (†) und Karl Doebel.

(22. III. 46.)

Theoretischer Teil.

Aus der Reihe der einfachen Cyclopentan-(1,3)-dione sind bis jetzt erst wenige Vertreter bekannt. Der Grundkörper selbst, das Cyclopentan-(1,3)-dion (I) ist noch unbekannt. *C. F. Koelsch* und *St. Wawzonek*¹⁾ haben ein Triphenylderivat dargestellt. Ein Diphenylcyclopentandion-(1,3) (II) wurde zuerst von *S. Eskola*²⁾ synthetisiert und dann später am hiesigen Institut von *P. Ruggli* und *J. Schmidlin*³⁾ weiter bearbeitet. Das Diphenylcyclopentandion-(1,3) zeigte eigentümliche Eigenschaften. So gelang es nicht oder nur auf Umwegen, zu Carbonylderivaten zu gelangen, so dass in der Folge Zweifel an der Konstitution der Molekel entstanden. Es stellte sich daher die Frage, ob das Ausbleiben dieser Reaktionen vielleicht auf eine sterische Hinderung der Molekel zurückzuführen sei. Man könnte sich vorstellen, dass die in 2 und 5 eingeführten Phenylgruppen eine solche Wirkung ausübten; bei einem aliphatisch substituierten Körper sollte aber diese Hinderung weitgehend ausgeschaltet sein, und wir wollten daher an einem solchen Körper die Frage der Struktur erneut prüfen.

Aliphatisch substituierte Vertreter der Reihe sind in noch geringerer Zahl als aromatisch substituierte Körper angeführt.

¹⁾ *J. Org. Chem.* **6**, 684 (1941).

²⁾ *S. Eskola* (Diss. Helsinki 1937).

³⁾ *Helv.* **27**, 499 (1944); **29**, 383, 396 (1946); s. a. *A. Maeder*, *Helv.* **29**, 120 (1946).

G. E. K. Branch und *H. E. H. Branch*¹⁾ beschreiben auf recht mangelhafte Weise ein „1,3-Dioxo-derivat“ vom Smp. 163°, dem sie die Strukturen (III) oder (IV) zulegen. Wir glauben bewiesen zu haben, dass Struktur (IV) keinesfalls zutrifft. *A. Michael* und *J. Ross*²⁾ stellten ferner einen ähnlichen Körper dar, dessen Konstitution aber auch nicht feststeht.

Es war unsere erste Sorge, auf einem einwandfreien Wege zu Körpern der Cyclopentandion-Reihe mit aliphatischen Substituenten zu gelangen. Dabei bestand immer noch die Möglichkeit, dass das dem Dion isomere Enol-lacton entstand. So konnten *P. Ruggli* und *A. Maeder*³⁾ den von *F. Reuber*⁴⁾ zuerst dargestellten und von *J. Scheiber*⁵⁾ näher untersuchten „symmetrischen Succinyl-malonester“ (V) als 2-Butanoliden-malonester (VI) aufklären. In der älteren Literatur sind Halogensubstitutionsprodukte des Cyclopentandions-(1,3) angegeben⁶⁾, welche jedoch hinsichtlich ihrer Struktur noch nicht abgeklärt sind, ebensowenig wie die von *Claude Le Peletier de Rosanbo*⁷⁾ dargestellten höher methylierten Derivate (VII) und (VIII).

Für die Darstellung von Cyclopentandionen-(1,3) sind mehrere Wege gangbar: entweder bildet man durch Esterkondensation den Ring erst aus, oder man geht von einem bereits fertig vorliegenden 5-Ring-Gerüst aus. Wir haben beide Wege beschritten. Zuerst bemühten wir uns, durch Esterkondensation zu einem Cyclopentandionderivat zu gelangen und wählten als Ausgangsmaterial den Aceton-dicarbonsäure-diäthylester (IX), welchen wir mit Chlor-acetyl-chlorid kondensierten. Unser Plan war dabei, zuerst das Natrium- oder Dinatriumsalz des Esters darzustellen und sodann durch Kondensation zu einem Cyclopentandion-(1,3)-dicarbonsäure-diäthylester-(2,5) (IV) zu gelangen, welcher genau auf seine Eigenschaften und Reaktionen untersucht werden sollte. Gleich zu Beginn unserer Arbeiten zeigte jedoch ein eingehendes Literaturstudium, dass die Natriumsalze des Aceton-dicarbonsäure-diäthylesters (IX) sehr umstritten sind⁸⁻¹³⁾.

¹⁾ Am. Soc. **40**, 1708 (1918).

²⁾ Am. Soc. **53**, 2394 (1931).

³⁾ Helv. **26**, 1478 (1943).

⁴⁾ *F. Reuber* (Diss. Leipzig 1897).

⁵⁾ B. **42**, 1318 (1909).

⁶⁾ *A. Hantzsch*, B. **20**, 2780 (1887); **22**, 1238 (1889); *C. Hoffmann*, B. **22**, 1263 (1889); *W. Dieckmann*, B. **35**, 3201 (1902); *Th. Zinke* u. Mitarbeiter, B. **23**, 3774, 3784 (1890); **24**, 916 (1891); **25**, 2225 (1892); **26**, 517 (1893); *L. Wolff*, A. **294**, 183 (1896).

⁷⁾ Ann. chim. [9] **19**, 723 (1923).

⁸⁾ *R. Willstätter* und *A. Pfannenstiel*, A. **422**, 1 (1920).

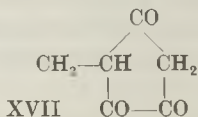
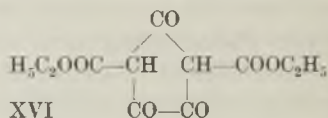
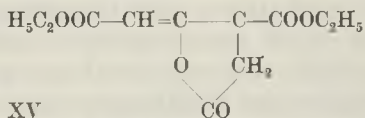
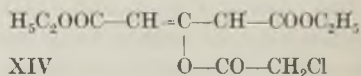
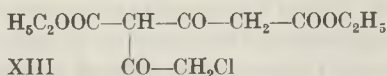
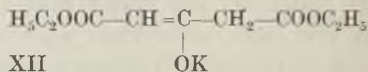
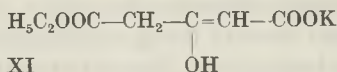
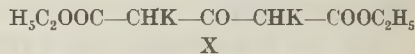
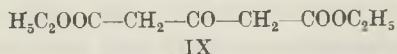
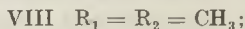
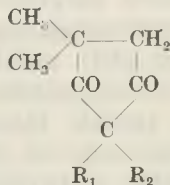
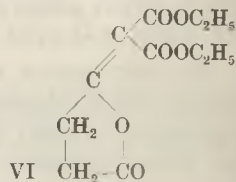
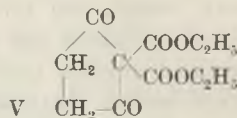
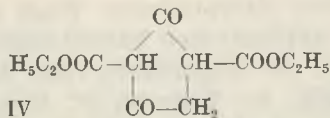
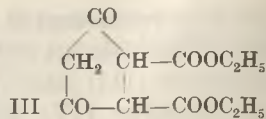
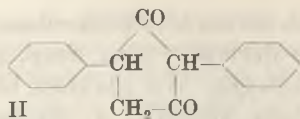
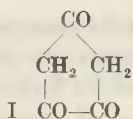
⁹⁾ *H. Cornelius* und *H. v. Pechmann*, B. **19**, 1446 (1886).

¹⁰⁾ *H. v. Pechmann* und *L. Wolmann*, B. **30**, 2569 (1897).

¹¹⁾ *J. U. Nef*, A. **237**, 35 (1887).

¹²⁾ *D. S. Jerdan*, Soc. **75**, 808 (1899).

¹³⁾ *H. Leuchs* und *R. Sperling*, B. **48**, 135 (1915); *A. Sonn*, B. **50**, 138 (1917).



Wir suchten daher nach anderen, genau bestimmten Salzen des Aceton-dicarbonensäure-diäthylesters und fanden auch ein solches im Kaliumsalz. Die Arbeiten von *R. Willstätter* und *A. Pfannenstiel*¹⁾ zeigen klar, dass die Annahme *H. v. Pechmann's* unrichtig ist, wonach der Aceton-dicarbonensäure-diäthylester ein symmetrisches Dinatrium- oder Dikaliumsalz zu bilden vermöge. Im Gegenteil, der Ester reagiert mit Alkalien unsymmetrisch. Ein Dikaliumsalz des Esters von der Formel (X) existiert nicht. Dagegen entsteht leicht ein Estersalz der Struktur (XI), welches nur noch eine Estergruppe

¹⁾ A. 422, 1 (1920).

enthält¹). Das Mono-enol-Kaliumsalz (XII) entsteht in einfacher, glatter Reaktion beim Schütteln von Aceton-dicarbonsäure-diäthylester mit konzentrierter Pottaschelösung. Das gleiche Produkt entsteht auch sehr schön bei der Einwirkung von alkoholischer Kalilauge auf den Ester nach *H. v. Pechmann*²).

In unseren ersten Versuchen wählten wir das Verhältnis Aceton-dicarbonsäure-diäthylester : Chlor-acetyl-chlorid wie 1 : 1³), wobei der erstere in Form seines Mono-enol-Kaliumsalzes zur Anwendung gelangte. Nach der Einwirkung in absolutem Äther erhielten wir bei der Aufarbeitung stets ein dunkles, rötlichbraun gefärbtes Öl, welches sodann der Destillation im Hochvakuum unterworfen wurde. Nach einem ansehnlichen Vorlauf von Aceton-dicarbonsäure-diäthylester (Sdp. 70,5—82^o, 0,02 mm Hg) geht eine schwere, wasserhelle Flüssigkeit über (Innentemp. 135—137^o, 0,02 mm Hg). Der neue Körper enthält Chlor. Die Analyse zeigt, dass die Chloracetyl-Gruppe in den Aceton-dicarbonsäure-diäthylester eingetreten ist. Es waren primär die Möglichkeiten (XIII) und (XIV) gegeben.

Wurde jetzt durch Alkalimetall der Ring geschlossen, so konnte entweder das gesuchte Dion (IV) oder ein ungesättigtes Lacton der Formel (XV) entstehen. Wir glauben heute, dass bei diesem oben angedeuteten Ringschluss aus (XIII) das Dion (IV) entstanden ist, und zwar aus Gründen, die weiter unten auseinandergesetzt werden.

Bei der Einwirkung von gepulvertem Natrium auf das Chloracetylprodukt des Aceton-dicarbonsäure-diäthylesters entstand ein gelbliches Natriumsalz, welches nach der Zerlegung mit Schwefelsäure an Äther einen weissen Körper vom Smp. 60,5—61^o abgab. Die Substanz ist von stark saurer Natur, leicht wasserlöslich, gut löslich in Alkohol (Methanol und Äthanol), Chloroform, Essigester, Aceton, recht gut löslich in Äther. Am besten krystallisiert man aus Petroläther, Benzin oder ganz wenig Äther um. Der Körper gibt in wässriger Lösung mit FeCl₃ olivbraune Farbreaktion; in alkoholischer Lösung tritt zuerst Violettfärbung auf, die nach einiger Zeit jedoch auch nach gelboliv umschlägt.

¹) Die Struktur dieses Salzes ist auch noch durch eine Pyrrolsynthese nach *L. Knorr* bewiesen: A. **236**, 296 (1886); B. **35**, 2998 (1902).

²) A. **261**, 175 (1891).

³) Kondensationen des Esters mit anderen Säurechloriden sind in der Literatur viel beschrieben: *J. Derôme*, C. r. **130**, 1475; **132**, 699 (1901); *F. Feist*, B. **35**, 1545 (1902); *C. Paal* und *G. Kühn*, B. **39**, 2859 (1906); *R. Malachowski*, Roczniki Chemji **6**, 23; (C. **1926**, II, 2906); Roczniki Chemji **6**, 27; (C. **1926**, II, 2907); *W. Borsche* und *G. K. Bodenstein*, B. **62**, 2515 (1929); *T. Reichstein* und *H. Zschokke*, Helv. **14**, 1270 (1932); *A. Robertson*, Soc. **1933**, 1617; *F. H. Curd* und *A. Robertson*, Soc. **1933**, 437; *W. Lampe* und *Z. Sandrowski*, Roczniki Chemji **10**, 199 (1930); *N. Fröschl* und *J. Harlass*, M. **59**, 294 (1932). Über die Deutung von Aceton-dicarbonsäure und ihren Ester s. a. *K. Bülow* und *R. Engler*, B. **51**, 1246 (1918), Zusammenfassung über die Literatur des Esters, *K. Doebel* (Diss. 1946).

Ferner bildet der Körper ein zitronengelbes Kupfersalz vom Smp. 163—164°.

Das geschilderte Verfahren, den Körper (IV) zu erhalten, ist etwas umständlich. Man kommt jedoch auch direkt zu dieser Substanz, wenn man das angewandte Verhältnis Aceton-dicarbon säure-diäthylester : Chlor-acetyl-chlorid wie 2 : 1 wählt, wobei der Ester wieder in Form seines Mono-enol-Kaliumsalzes zur Reaktion gebracht wird. Es entsteht dann zuerst ein karminrotes Kaliumsalz des Dions, welches bei Zerlegung mit Schwefelsäure an Äther ebenfalls den Körper (IV) liefert. Der erhaltene Stoff bildet weder ein Oxim noch ein Semicarbazon oder Hydrazon. Auch mit Phenylhydrazin und seinen substituierten Derivaten wurden keine Umsetzungen erhalten. Versuche, das freie Methylen im Dion durch Umsatz mit Anisaldehyd oder p-Dimethylamino-benzaldehyd nachzuweisen, lieferten stets Harze unerfreulichster Art, welche durch nichts zur Krystallisation zu bringen waren. Es erscheint uns daher heute klar, dass das Ausbleiben der Ketonreaktionen bei den Cyclopentandionen-(1,3) nicht auf einer Substitution beruht, welche möglicherweise eine sterische Hinderung verursachen könnte, sondern eine Eigentümlichkeit des Grundkörpers selbst ist.

Es gelang uns, die Konstitution des beim Ringschluss von Aceton-dicarbon säure-diäthylester und Chlor-acetyl-chlorid erhaltenen Körpers vom Smp. 60,5—61° zu beweisen.

Da unsere Versuche, vom Cyclopentantrion-(1,3,4)-(2,5)-dicarbon säure-diäthylester¹⁾ (XVI) aus zum Cyclopentandion-(1,3)-dicarbon säure-diäthylester-(2,5) (IV) zu gelangen, scheiterten (im experimentellen Teil finden sich darüber einige Angaben), so versuchten wir, das Dion (IV) selbst zum Trion (XVI) zu oxydieren und so den Beweis für die Konstitution von (IV) zu liefern. Unter Anwendung von Selendioxyd in Dioxan gelangten wir sofort zum Cyclopentantrion-(1,3,4)-dicarbon säure-diäthylester-(2,5) (XVI), welchen wir durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identifizieren konnten.

Durch diese Reaktion ist die Konstitution des Körpers vom Smp. 60,5—61° als (IV) bewiesen. Gleichzeitig wurde es klar, dass der Körper vom Smp. 163° von *G. E. K. Branch* und *H. E. H. Branch*²⁾ nicht das Dion (IV) sein konnte.

Wir ziehen aus dem Ergebnis der Oxydation mit Selendioxyd den Schluss, dass bei der Kondensation von Aceton-dicarbon säure-diäthylester mit Chlor-acetyl-chlorid eine Acylierung am Kohlenstoff stattgefunden hat, unter Bildung von (XIII). Ferner zeigt dieser Versuch deutlich, dass bei der erneuten Ringschliessung nicht etwa

¹⁾ *E. Rimini*, G. 26, 374 (1896); s. a. *W. Wislicenus* und *F. Melms*, A. 436, 101 (1924); Strukturbeweis der Cyclopentantrione s. *F. Kögl* und *H. Erzleben*, Z. physiol. Ch. 235, 181 (1935).

²⁾ *Am. Soc.* 40, 1708 (1918).

ein Lacton der Formel (XV) entsteht, sondern eben das gesuchte Dion (IV).

Nach Abklärung der Struktur des Cyclopentandion-(1,3)-dicarbonsäure-diäthylesters-(2,5) versuchten wir durch Elimination der Carbäthoxygruppen den bis jetzt hypothetischen Grundkörper, das Cyclopentandion-(1,3) darzustellen. Es zeigte sich jedoch, dass bei den Versuchen zur Esterverseifung und Decarboxylierung die Molekel stets gespalten wird. Versucht man die gleiche Prozedur beim Trion (XVI), so zerfällt auch dieses, und zwar isolierten wir stets als Spaltstücke die Ausgangskomponenten: Oxalsäure und Aceton-dicarbonsäure-diäthylester. Nun existiert allerdings in der Literatur ein noch einfacher substituiertes Cyclopentantrion (XVII), das 1-Methyl-cyclopentantrion-(2,4,5), das von *Diels* und Mitarbeitern¹⁾ zuerst dargestellt wurde. Der Körper nimmt 2 Mol Wasserstoff auf und liefert in guter Ausbeute ein Diol. Es ist möglich, dass man von hier aus dem bis jetzt noch hypothetischen Grundkörper (I) näher kommt.

Experimenteller Teil.

Aceton-dicarbonsäure wurde nach den Angaben von *H. v. Pechmann*²⁾ dargestellt. Die Veresterung geschah nach einer Vorschrift aus den *Organic Synthesis*³⁾.

Chloracetyl-aceton-dicarbonsäure-diäthylester (XIII).

In einen Dreihalskolben mit Rührer, Kühler und Tropftrichter werden 28,8 g Monoenol-Kaliumsalz des Aceton-dicarbonsäure-diäthylesters (IX) gebracht und der Körper durch rasches Turbinieren in 130 cm³ absolutem Äther suspendiert. Unter guter Kühlung lässt man sodann innert 1/2 Stunde 13,5 g (= 9,2 cm³) Chlor-acetyl-chlorid, welche in 30 cm³ absolutem Äther gelöst sind, zutropfen. Dabei muss die Temperatur stets unter 0° gehalten werden, da sonst die Ausbeute stark leidet. Die Farbe der Reaktionsmischung vertieft sich während der Umsetzung von hellgelb über gelborange nach dunkelgelb. Man lässt nach 2 Stunden die Temperatur langsam steigen, so dass nach weiteren 2 Stunden Zimmertemperatur erreicht ist. Es wird nun 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und am anderen Tag unter ständigem weiteren Turbinieren 1 Stunde lang zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten des Reaktionsgemisches bringt man den gesamten Kolbeninhalt in einen Scheidetrichter und versetzt mit 50 cm³ Wasser, wobei das während des Umsatzes entstandene Kaliumchlorid in Lösung geht. Nach dem Trennen wäscht man den Ätherteil 2-mal mit je 10 cm³ Wasser durch und trocknet mit geblühtem Na₂SO₄.

Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleiben 28 g eines goldgelben Öls, welches stark halogenhaltig ist und im Hochvakuum unter einem Druck von 0,02 mm Hg fraktioniert wird:

Badtemperatur	Innentemperatur	Fractionen	Mengen
133—147°	70,5—81°	I	4,1 g
147—169,5°	81—89°	II	3,85 g
170—182°	127—130°	III	0,65 g
182—195°	135—137°	IV	8,40 g

¹⁾ *O. Diels, J. Sielisch und E. Müller, B. 39, 1328 (1906).*

²⁾ *H. v. Pechmann, A. 261, 175 (1891), Kaliumsalz ebenda.*

³⁾ *Org. Synth. Coll. Vol. I, 232.*

Fractionen I und II sind Ausgangsmaterial. Insgesamt wurden 9,05 g schlierenfreier und wasserheller Chlor-acetyl-aceton-dicarbonensäure-diäthylester (= 27,1% der Theorie) gewonnen.

Unter Berücksichtigung der zurückgewonnenen Menge an Aceton-dicarbonensäure-diäthylester erhöht sich die Ausbeute auf 42,5%. Der Rückstand der Destillation im Hochvakuum (9,7 g) wurde nicht weiter untersucht.

Die wässrige Lösung wurde im Vakuum eingedampft und getrocknet, um den Grad der Umsetzung zu bestimmen. Es wurden 8,56 g Kaliumchlorid gefunden; berechnet: 8,8 g

3,545 mg Subst. gaben 6,145 mg CO₂ und 1,814 mg H₂O

4,098 mg Subst. gaben 2,153 mg AgCl

C₁₁H₁₅O₆Cl Ber. C 47,50 H 5,39 Cl 12,75%

Gef. „ 47,30 „ 5,72 „ 12,99%

Cyclopentandion-(1,3)-dicarbonensäure-diäthylester-(2,5) (IV).

1. Durch Ringschluss aus der Chlor-acetylverbindung (XIII): 0,16 g gepulvertes metallisches Natrium werden in einen 100 cm³ Dreihalskolben gebracht und mit 10 cm³ absolutem Äther überdeckt. Der Kolben ist mit Rührer, Kühler und Tropftrichter versehen. Unter heftigem Turbinieren werden langsam 2 g Chloracetyl-aceton-dicarbonensäure-diäthylester (XIII), gelöst in 20 cm³ absolutem Äther, zugetropft. Dabei ist gute Kühlung in einer Kältemischung notwendig. Nach kurzer Zeit ist lebhaftere Wasserstoffentwicklung und die Ausscheidung eines weissen Niederschlages (NaCl) zu beobachten. Unter weiterer Kühlung wird das Gemisch noch 4 Stunden gerührt, wobei die Temperatur langsam auf Zimmertemperatur steigt.

Am anderen Tag wird während einer 1/2 Stunde der Äther zum Sieden erhitzt und nach dem Abkühlen wird der dicke, weissgelbe Niederschlag möglichst rasch filtriert und mit Äther nachgewaschen, bis dieser farblos durchläuft. Die Ätherfiltrate werden getrocknet und abdestilliert. Es hinterbleibt fast nichts. Der Niederschlag (3,05 g) besteht aus NaCl und dem Natriumsalz des Dions. Die gesamte Menge wird in 4 cm³ Wasser gelöst, in einen Scheidetrichter gebracht, mit 50 cm³ Äther überdeckt und vorsichtig mit 50-proz. Schwefelsäure versetzt. Man sorgt durch he und da eingeworfene Eisstückchen für niedrige Temperatur. Es wird nun 8-mal mit je 50 cm³ Äther ausgeschüttelt, der Äther abgetrennt und die vereinigten Anteile mit Na₂SO₄ getrocknet.

Nach dem Einengen des Äthers auf ca. 1 cm³ krystallisieren kleine, weisse Nadelchen, welche aus Petroläther-Benzin oder aus ganz wenig Äther umkrystallisiert werden können. Smp. 60,5—61°.

2. Durch Kondensation von 2 Mol Mono-enol-Kaliumsalz mit 1 Mol Chlor-acetyl-chlorid: Viel besser als durch Ringschluss nach 1. erhält man direkt das Dion (IV), wenn man das Verhältnis Estersalz:Chlor-acetyl-chlorid wie 2:1 wählt. Die Ausbeute ist allerdings auch nicht befriedigend.

Bei einer analog wie unter 1. durchgeführten Kondensation von 50,9 g des Mono-enol-Kaliumsalzes und 8,06 cm³ (= 11,81 g) Chlor-acetyl-chlorid entsteht zuerst das karminrote Kaliumsalz des Dions, welches wie oben beschrieben zerlegt und darauf das Dion isoliert wird. Smp. 60,5—61°. Ausbeute 3,4 g.

In Wasser ist der Cyclopentandion-(1,3)-dicarbonensäure-diäthylester-(2,5) sehr gut löslich, ebenso in allen organischen Lösungsmitteln ausser Petroläther, Ligroin und Benzin. Die wässrige Lösung gibt mit Eisen(III)-chlorid eine violette Enolreaktion, die rasch nach olivbraun umschlägt. In Alkohol tritt ebenfalls violette Enolreaktion auf, die jedoch viel länger bestehen bleibt.

4,564 mg Subst. gaben 9,139 mg CO₂ und 2,516 mg H₂O

0,214 mg Subst., 1,948 mg Campher (Smp. 176,3°), Schmelzpunktserniedrigung 16,9°

C₁₁H₁₄O₆ Ber. C 54,57 H 5,78% Mol.-Gew. 240

Gef. „ 54,64 „ 6,17% „ 242

Insgesamt wurden im Laufe der Aufarbeitung 17,1 g Aceton-dicarbonensäure-diäthylester zurückerhalten.

Die Kupferverbindung des Cyclopentandion-(1,3)-dicarbonsäure-diäthylesters-(2,5) entsteht beim Schütteln einer wässrigen Lösung des Dions mit konzentrierter wässriger Kupfer(II)-acetatlösung. Man erhält ein gelbes, amorphes Pulver, das leicht aus wenig Methanol umkrystallisiert werden kann und in kleinen, zitronengelben, flimmernden Nadelchen erhalten wird. Smp. 163—164°.

5,804 mg Subst. gaben 0,842 mg CuO (= 0,673 mg Cu)

$C_{22}H_{26}O_{12}Cu$ M. 545,5 Ber. Cu 11,67 Gef. Cu 11,59%

Oxydation des Cyclopentandion-(1,3)-dicarbonsäure-diäthylesters-(2,5) zum Cyclopentantrion-(1,3,4)-dicarbonsäure-diäthylester-(2,5) (XVI).

In einen mit Kühler und Thermometer versehenen 100 cm³ Zweihalskolben werden 0,9 g Dion (IV) gebracht und mit 10 cm³ Dioxan gelöst. Sofort werden dann 0,414 g Selendioxyd, ebenfalls in 10 cm³ Dioxan gelöst, hinzugegeben. (Auf 1 Mol Dion (IV) kommt 1 Mol SeO₂.) Die Reaktionsmischung wird sodann langsam und vorsichtig in einem Wasserbad aufgeheizt, wobei sich die Lösung allmählich gelb und orange färbt. Bei einer Badtemperatur von 64° trübt sich die Flüssigkeit und scheidet alsbald rotes, dann schwarzgrau werdendes Selen ab. Es wird nun die Temperatur 4 Stunden auf 70° gehalten, wobei sich die Lösung wieder klärt. Sobald dieser Punkt erreicht ist, lässt man abkühlen und filtriert rasch vom abgeschiedenen Selen ab. Der Hauptteil des Dioxans wird sodann mittels einer kleinen Widmer-Kolonnen abdestilliert, wobei weitere Mengen Selen ausfallen, welche wiederum abfiltriert werden. Die zurückbleibende Lösung wird i. V. vom Dioxan vollständig befreit und die entstandene zähe Schmiere (0,8 g) mit 20 cm³ absolutem Äther und 4 Tropfen 2-n. NaOH gut durchgeschüttelt. Es fällt dabei ein gelbes Natriumsalz aus (0,55 g) und der Äther färbt sich durch kolloidales Selen braunrot an. Das Natriumsalz wird noch mehrmals mit je 20 cm³ Äther geschüttelt, sodann in 1/2 cm³ Wasser warm gelöst und unter Eiskühlung mit 4 Tropfen 50-proz. Schwefelsäure versetzt und häufig mit je 20 cm³ Äther ausgezogen. Die Ätherauszüge werden vereinigt, mit Na₂SO₄ getrocknet und abdestilliert. Es hinterbleiben 0,27 g eines Öls, welches beim Reiben mit dem Glasstab krystallinisch erstarrt. Nach dem Lösen in wenigen Tropfen heissen Essigesters krystallisieren beim Erkalten schöne, gelbe Nadelchen (0,21 g). Smp. 140—141° (u. Zers.) Cyclopentantrion-(1,3,4)-dicarbonsäure-diäthylester-(2,5)¹⁾ schmilzt ebenfalls bei 140° (u. Zers.). Mischschmelzpunkt: 140°.

Cyclopentantrion-(1,3,4)-dicarbonsäure-diäthylester-(2,5)²⁾ (XVI).

Weder *Rimini* noch *Wislicenus* und *F. Melms*³⁾ haben angegeben, dass die Zerlegung des Natriumsalzes des Trions zum freien Ester nur mit grossen Materialverlusten möglich ist. Wir haben uns viel Mühe gegeben, die Zerlegung rationeller zu gestalten, gelangten jedoch im besten Falle auch nur zu Ausbeuten bis zu 34%⁴⁾.

1 g Natriumsalz wird in eine grössere Reibschale gebracht und mit 50 cm³ Äther überdeckt. Es wird nun mit 4—5 Tropfen konz. Salzsäure versetzt und mit dem Pistill die Substanz gut verrieben. Der Äther färbt sich dunkelgelb.

Die Operation wird solange wiederholt, bis sich ein weisser, schmieriger Niederschlag gebildet hat. Trocknen und Abdestillieren des Äthers ergibt 0,31 g Trion = 33,7%.

Chinoxalin des

Cyclopentantrion-(1,3,4)-dicarbonsäure-diäthylesters-(2,5)⁵⁾.

0,1 g des Trions (XVI) werden in 10 Tropfen Alkohol warm gelöst und zu einer Lösung von 0,017 g o-Phenylendiamin in 6 Tropfen warmen Alkohol gegeben. Es tritt

¹⁾ Dargestellt nach *E. Rimini*, G. 26, 374 (1896).

²⁾ Dargestellt nach *E. Rimini*, G. 26, 374 (1896).

³⁾ A. 436, 101 (1924).

⁴⁾ Es sei nur die beste Methode angegeben. Über andere Verfahren s. *K. Doebel* (Diss. 1946).

⁵⁾ Dieses Derivat des Trions ist noch nicht beschrieben.

nach wenigen Minuten Trübung und Fällung eines reichlichen, gelben Niederschlages auf, welcher aus heissem Alkohol in schönen, gelblichen, länglichen Blättchen krystallisiert. Die alkoholische Lösung fluoresziert charakteristisch blaugrün. Smp. über 350°.

4,301 mg Subst. gaben 0,319 cm³ N₂ (21,5°, 739 mm)

C₁₇H₁₈O₅N₂ M. 330 Ber. N 8,49 Gef. N 8,34%

Hydrierung des

Cyclopentantrion-(1,3,4)-dicarbonsäure-diäthylesters-(2,5) (XVI).

A. Mit *Raney*-Nickel: 1 g Trion (XVI) werden in 20 cm³ 95-proz. Alkohol gelöst und mit etwas *Raney*-Nickel versetzt. Nach Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff (= 87,5 cm³ H₂) kommt die Hydrierung zum Stillstand. Dauer: ca. 3 Stunden. Die grüne Lösung wird i. V. eingengt. Es hinterbleibt ein hellgrüner, krystallisierter Rückstand, welcher den Nickelkomplex des Hydrierungsproduktes darstellt. Ausbeute 0,9 g.

Zur Zerlegung wird das Salz in der gerade notwendigen Menge 95-proz. Alkohol gelöst und Schwefelwasserstoff eingeleitet. Es beginnt bald die Ausfällung von Nickelsulfid, die nach einigem Stehen vervollständigt ist. Beim Einengen der alkoholischen Lösung i. V. werden geringe Mengen einer krystallisierten Substanz erhalten, deren Untersuchung wegen Materialmangel nicht weitergeführt werden konnte.

B. Mit *Raney*-Nickel und dem Natriumsalz des Trions in wässriger Lösung bei 60°.

1,09 g des Natriumsalzes des Trions werden in 15 cm³ dest. Wasser in der Wärme gelöst und als Katalysator etwas *Raney*-Nickel zugegeben. Bei 60° Innentemperatur wird hydriert. Nach 8 Stunden sind 262,5 cm³ H₂ (= 1 Mol) aufgenommen und die Hydrierung kommt zum Stillstand. Das Filtrat wird i. V. eingedampft.

Man erhält 1,2 g eines gelblichweissen Natriumsalzes, welches, im Gegensatz zum Natriumsalz des Ausgangsmaterials, stark hygroskopisch ist. Die Zerlegung dieses Salzes durch verdünnte Schwefelsäure in Äther gestaltet sich sehr verlustreich. Nach erschöpfendem Ausäthern werden kleine Mengen eines Körpers vom Smp. 88—92° gewonnen.

C. Mit Platinoxid als Katalysator: 3 g Trion (XVI) werden in 50 cm³ 95-proz. Alkohols gelöst und mit 0,05 g Platinoxid bei Zimmertemperatur hydriert. Innert 1 Stunde werden 542 cm³ H₂ (= 2 Mol) aufgenommen. Es wird vom Katalysator abfiltriert und der Alkohol bei 20° i. V. entfernt. Es hinterbleibt ein rötlichgelbes Öl. Ausbeute: fast quantitativ. Nach Chromatographie über einer Säule aus Al₂O₃ werden mit absolutem Benzol 2,8 g Krystalle vom Smp. 75—76° erhalten.

Die Substanz ist sehr leicht löslich in Wasser, Methanol, Äthanol, Aceton, Chloroform, Essigester, schwerer löslich in Petroläther, Ligroin und Benzin. Man krystallisiert die Substanz um, indem man sie in warmem Benzol löst und bis zur beginnenden Trübung Petroläther hinzufügt. Das Hydrierungsprodukt krystallisiert in kleinen weissen Nadelchen.

3,723 mg Subst. gaben 7,007 mg CO₂ und 1,977 mg H₂O

C₁₁H₁₆O₇ Ber. C 50,76 H 6,19%

Gef. „ 50,31 „ 5,82%

Bromierung des Trions (XVI).

0,55 g des Trions werden in Chloroform suspendiert. Man fügt eine Lösung von 0,707 g Brom (= 4 Grammatome) in 8 cm³ Chloroform hinzu. Es tritt bald eine starke Bromwasserstoffentwicklung auf, wobei das Trion in Lösung geht und die Farbe aufhellt. Man stellt in Eis und nach beendeter Bromwasserstoffentwicklung wird das Chloroform i. V. bei Zimmertemperatur abdestilliert. Der Rückstand, ein dickflüssiges Öl, krystallisiert nach längerem Stehen bei -15°. Nach dem Umkrystallisieren aus wenig Benzol oder Benzol-Petroläther schmilzt das Dibromderivat bei 97—98°.

4,582 mg Subst. gaben 4,110 mg AgBr

C₁₁H₁₀O₇Br₂ Ber. Br 38,62 Gef. Br 38,17%

Hydrierung des 1-Methyl-cyclopentantrions-(2,4,5)¹⁾.

10 g 1-Methyl-cyclopentantrion-(2,4,5) werden in 60 cm³ 95-proz. Alkohols gelöst und mit 0,2 g PtO₂ als Katalysator bei Zimmertemperatur hydriert. Nach 8 Stunden sind 3469 cm³ H₂ (= 3,91 Atome H) aufgenommen. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator wird der Alkohol i. V. bei 20° weitgehend entfernt. Nach eintägigem Stehen krystallisieren weisse Körner aus. Nach dem Umkrystallisieren kleine weisse Nadeln vom Smp. 158—159°. Ausbeute 6 g. Die Substanz ist schwer löslich in Petroläther, Benzin; besser löslich in Aceton und Essigester; gut löslich in Methanol, Äthanol. Am besten krystallisiert man aus Essigester um.

3,995 mg Subst. gaben 8,157 mg CO₂ und 2,642 mg H₂O
104,45 mg Campher (Smp. 174,6°), 13,2 mg Subst., Schmelzpunktserniedrigung 36,5°

C ₆ H ₁₀ O ₃	Ber. C 55,38	H 7,69%	Mol.-Gew. 130
	Gef. „ 55,71	„ 7,40%	„ 138

Zusammenfassung.

Im Zuge der Studien über die Cyclopentandione-(1,3) wurde die Frage der Konstitution an einem aliphatisch-substituierten Vertreter, dem Cyclopentandion-(1,3)-dicarbonsäure-diäthylester-(2,5) erneut geprüft. Analog wie bei den aromatisch substituierten Vertretern blieben auch hier die Carbonylreaktionen aus, so dass diese Eigentümlichkeit dem noch hypothetischen Grundkörper zugeschrieben werden muss. Die Struktur des Cyclopentandion-(1,3)-dicarbonsäure-diäthylesters-(2,5) wurde bewiesen.

Anstalt für organische Chemie der Universität Basel.

82. Modellmässige Deutung der inneren Viskosität (der Formzähigkeitskonstante) von Fadenmolekeln I

von Werner Kuhn und Hans Kuhn.

(22. III. 46.)

1. Einleitung; Definitionen.

In einer kürzlich erschienenen Arbeit²⁾ haben wir gezeigt, dass eine in Lösung befindliche Fadenmolekel, beispielsweise unter dem Einfluss von ²Strömungskräften, ihre Gestalt nicht beliebig rasch ändern wird, dass sie vielmehr einer raschen Konstellationsänderung einen Widerstand, eine innere Viskosität entgegensetzt. Es wurde weiter gezeigt, dass diese innere Viskosität oder Formzähigkeit mit der Vollkommenheit oder Unvollkommenheit der in der Molekel um die Valenzrichtungen vorhandenen Drehbarkeit zusammenhängen

¹⁾ Dargestellt nach O. Diels, J. Sielisch und E. Müller. B. 39, 1328 (1906).

²⁾ W. Kuhn und H. Kuhn, Teil I, Helv. 28, 1533 (1945); Teil II, Helv. 29, 71. (1946). Diese Arbeit ist im folgenden als l. c. I bezeichnet.

muss. Der Grad der Formzähigkeit oder der Widerstand gegen eine rasche Verformung wird um so grösser sein, je unvollkommener die Drehbarkeit ist.

Den Einfluss der Halbstarrheit der Fadenmolekel auf die in strömender Lösung (oder überhaupt) erfolgenden Gestaltänderungen haben wir l. c. I durch den Ansatz berücksichtigt, dass bei einer Änderung des Abstandes h zwischen Anfangs- und Endpunkt der Fadenmolekel eine von der inneren Viskosität der Molekel herrührende, der Geschwindigkeit h' der Abstandsänderung proportionale Kraft auftritt; in Formeln:

$$\mathfrak{R}_2 = -Bh' \quad (1)$$

Die Konstante B ist die Formzähigkeitskonstante. Je grösser B ist, desto grösser wird die bei gegebenem h' auftretende, zu h' entgegengesetzt gerichtete Reibungskraft.

Die etwa in strömender Lösung tatsächlich erfolgenden Gestaltsänderungen hängen ausser von der Reibungskraft (1) noch von der statistischen Rückstellkraft \mathfrak{R}_1 sowie von der vom umgebenden Lösungsmittel auf die bewegten Fadenendpunkte ausgeübten äusseren Reibungskraft \mathfrak{R}_3 und schliesslich von der eine gleichmässige Verteilung der Fadenpunkte erstrebenden Wärmebewegung (Diffusionskraft) ab. Für eine Fadenmolekel, welche aus N statistischen Fadenelementen der Grösse A besteht, ist beispielsweise die statistische Rückstellkraft \mathfrak{R}_1 , welche in ruhender Lösung in Richtung des Vektors h auf die Fadenendpunkte ausgeübt werden muss, damit keine Zusammenziehung des Fadens erfolgt, in erster Näherung gleich

$$\mathfrak{R}_1 = -kT \frac{3h}{NA^2} \quad (2)$$

Dabei ist ein statistisches Fadenelement ein aus s monomeren Resten (Grundmolekeln) bestehender Abschnitt des Gesamtfadens mit der Eigenschaft, dass in einer sich selbst überlassenen Molekel die in einem herausgegriffenen statistischen Fadenelement verwirklichte Fortschreitungsrichtung von der im vorhergehenden und im nachfolgenden statistischen Fadenelement vorhandenen Fortschreitungsrichtung als unabhängig betrachtet werden darf¹⁾.

Besteht der Gesamtfaden aus Z monomeren Resten (Isopren, im Falle von Kautschuk), so ist

$$N = \frac{Z}{s} \quad (3)$$

Unter Wirkung der statistischen Rückstellkraft (2) und der Diffusionskräfte bildet sich in ruhender Lösung eine Verteilung der Vektoren h (Abstand zwischen Anfangs- und Endpunkt der Fadenmolekel) aus, auf Grund deren für den Mittelwert $\overline{h^2}$ gilt:

$$\overline{h^2} = NA^2 \quad (4)$$

¹⁾ W. Kuhn, Koll. Z. **68**, 2 (1934).

Es sei noch erwähnt, dass in vielen Fällen der monomere Rest selbst, in der Kettenrichtung gerechnet, aus mehreren, etwa j Gliedern zusammengesetzt ist ($j = 4$ im Falle des Kautschuks), so dass dann die Gesamtkette aus

$$\nu = Z \cdot j \quad (5)$$

Kettengliedern aufgebaut ist.

Es hat sich ausserdem gezeigt, dass zur Kennzeichnung des Fadens zweckmässigerweise die hydrodynamische Länge L benutzt wird. L ist dabei die ohne Beanspruchung von Valenzwinkeln gestreckt gedachte Zickzackkette. Ist b die Länge eines ohne Valenzwinkelbeanspruchung gestreckten monomeren Restes, so ist also

$$L = Z \cdot b \quad (6)$$

Weiter sei erwähnt, dass es in vielen Fällen günstig ist, die Willkür in der Wahl von s durch Einführung der Vorzugswerte s_m , N_m und A_m zu beheben¹⁾. Die Vorzugswerte sind dadurch gekennzeichnet, dass nicht nur gemäss (4)

$$h^2 = N_m A_m^2 \quad (7)$$

ist (eine Bedingung, die auch bei beliebiger Wahl von s erfüllt ist), sondern dass ausserdem

$$L = N_m \cdot A_m \quad (8)$$

ist, dass also die durch geradlinige Aneinanderreihung der statistischen Fadenelemente entstehende Kette die gleiche Länge besitzt wie die ohne Valenzwinkelbeanspruchung gestreckt vorgelegte Fadenmolekel. Analog zu (3) gilt natürlich

$$s_m = \frac{Z}{N_m} \quad (3a)$$

oder, unter Berücksichtigung von (7) und (8) der Reihe nach

$$N_m = \frac{L^2}{h^2} \quad (9)$$

$$A_m = \frac{h^2}{L} \quad (10)$$

$$s_m = \frac{Zh^2}{L^2} \quad (11)$$

Es handelt sich um Zusammenhänge und Definitionen, die in früheren Arbeiten ausführlich begründet wurden und die wir im nachfolgenden benutzen werden.

Wir kehren nun zum Problem der Formzähigkeitskonstanten der Fadenmolekel, wie sie durch Gleichung (1) definiert wurde, zurück. Es wurde l. c. I gezeigt, dass die in strömenden Lösungen, insbesondere bei erhöhtem Strömungsgefälle auftretende Viskosität und

¹⁾ W. Kuhn und H. Kuhn, *Helv.* **26**, 1394 (1943). Diese Arbeit ist im folgenden als l. c. II bezeichnet.

Strömungsdoppelbrechung ausser vom Polymerisationsgrad Z und von den in einer polymerhomologen Reihe konstanten Grössen s_m und A_m in charakteristischer Weise vom Zähigkeitsparameter B abhängt; der Zahlenwert von B ist daher experimentell bestimmbar. Er besitzt beispielsweise für Nitrocellulose vom Polymerisationsgrad $Z = 2300$ in Butylacetat den Wert $B = 10^{-7}$.

Nachdem wir schon eingesehen haben, dass die Zähigkeitskonstante B mit der Unvollkommenheit der Drehbarkeit um Valenzrichtungen in der Molekel zusammenhängt, stellen wir die Frage nach der quantitativen Zusammensetzung von B mit den die Unvollkommenheit der Drehbarkeit modellmässig bestimmenden Grössen sowie nach der Abhängigkeit der Grösse von B vom Polymerisationsgrad in einer polymerhomologen Reihe. L. c. I haben wir schon vorweggenommen, dass

$$B = \frac{\beta}{Z} \quad (12)$$

ist, wobei β in einer polymerhomologen Reihe konstant ist.

Ein geeigneter Weg zur Lösung der gestellten Aufgabe besteht darin, dass wir zunächst nach der Geschwindigkeit fragen, mit welcher eine in einer Lösung befindliche Fadenmolekel freiwillig ihre Konstellation ändert. Tatsächlich lässt sich ein quantitativer Zusammenhang angeben zwischen der Geschwindigkeit der freiwilligen (durch Brownsche Bewegung erfolgenden) Konstellationsänderungen und der Geschwindigkeit, mit der sich der Fadenendpunkt relativ zum Fadenanfangspunkt in bestimmter Richtung unter Wirkung einer äusseren Kraft verschiebt. Auch die freiwillige, durch Brownsche Bewegung bewirkte Konstellationsänderung hat ja, wenn die Valenzwinkel zwischen aufeinanderfolgenden Kettengliedern festgelegt sind, unter Ausnützung der mehr oder weniger vollkommenen freien Drehbarkeit zu erfolgen.

Wir werden die Zeit, welche verstreicht, bis die Fadenmolekel durch Brownsche Bewegung ihre Konstellation völlig geändert hat, d. h. die Zeit, welche der Fadenendpunkt benötigt, um durch Diffusion relativ zum Fadenanfangspunkt eine Strecke von der Grösse $2\sqrt{h^2}$ (siehe Gleichung 4) zurückzulegen, als Makro-Konstellationswechsel-Zeit Θ bezeichnen.

Zur Vorbereitung auf die Behandlung dieses Problems betrachten wir zuerst

2. Die Geschwindigkeit von Konstellationsänderungen bei Äthan und ähnlichen einfachen Molekeln.

Das einfachste Beispiel ist das experimentell und theoretisch insbesondere von A. Eucken¹⁾ untersuchte Beispiel des Äthans.

¹⁾ A. Eucken und A. Parts, Z. physikal. Ch. [B] 20, 184 (1933); siehe auch L. Ebert, Leipziger Vorträge, 1929, S. 44.

Jedes Kohlenstoffatom trägt drei H-Atome; machen wir die C-C-Verbindungsline zur z-Achse, so liegen die am ersten bzw. am zweiten C-Atom befindlichen H-Atome je in einer parallel zur x-y-Ebene befindlichen Ebene, und zwar je in den Ecken eines gleichseitigen Dreiecks, dessen Mittelpunkt auf der z-Achse liegt. Die z-Achse ist daher eine 3-zählige Drehachse. Dabei ist (aus sterischen Gründen) in der Lage minimaler potentieller Energie das durch die unteren H-Atome gebildete Dreieck gegen das durch die oberen gebildete Dreieck um 60° um die z-Richtung als Achse gedreht, also so, dass die am unteren C-Atom befindlichen H-Atome bei der Projektion auf die x-y-Ebene genau zwischen die am oberen C-Atom gebundenen H-Atome zu liegen kommen. Durch Drehung des von den unteren H-Atomen gebildeten Dreiecks um 60° um die z-Richtung als Achse würden die am unteren C-Atom gebundenen H-Atome genau senkrecht unter die am oberen C-Atom gebundenen H-Atome zu liegen kommen. Es wäre dies eine Lage maximaler potentieller Energie. Man erkennt sofort, dass es hiernach 3 Lagen minimaler potentieller Energie gibt, welche dadurch auseinander hervorgehen, dass das von den unteren H-Atomen gebildete Dreieck gegen das obere je um 120° gedreht wird. Diesen Winkel, um den wir den einen Molekelteil gegen den andern um die Valenzrichtung als Achse drehen müssen, um von einer Lage minimaler potentieller Energie in die nächste mit ihr gleichwertige Lage (mit minimaler potentieller Energie) zu gelangen, wollen wir im folgenden mit φ_n bezeichnen.

Da die der Molekel durch Wärmebewegung bei tiefen Temperaturen mitgeteilte Energie in der Regel nicht ausreicht, um aus der einen stabilen Lage in die andere hinüberzukommen, führt die Äthanmolekel bei tiefen Temperaturen Torsionsschwingungen um die C-C-Verbindungsline als Achse aus mit den genannten Lagen minimaler Energie als Nullagen. Die Torsionsschwingungen gehen in eine Rotation über, sobald die der Molekel pro Freiheitsgrad zur Verfügung stehende Energie grösser ist als die Energie, welche benötigt wird, um die untere Molekelhälfte gegen die obere um 60° aus der Nullage herauszudrehen. Da die Torsionsschwingungen gequantelt sind, tritt bei ganz tiefen Temperaturen ein Einfrieren der Torsionsschwingung, also ein Verschwinden des von diesem Freiheitsgrad herrührenden Anteils der Molwärme ein. Dieser Anteil nimmt bei höheren Temperaturen zu, indem dann sowohl auf die potentielle als auch auf die kinetische Energie je die Energie $RT/2$ entfallen muss, entsprechend je einem Beitrag zur Molwärme von der Grösse $R/2$; da bei noch höheren Temperaturen freie Rotation um die C-C-Verbindungsline als Achse eintritt, fällt bei höherer Temperatur die potentielle Energie weg, was ein Verschwinden des entsprechenden Summanden in der Molwärme zur Folge hat. Aus

der Temperaturabhängigkeit der Molwärme des Äthans kann infolgedessen auf die Höhe der zwischen den Lagen minimaler Energie liegenden Potentialschwellen (Torsionspotentialschwellen) geschlossen werden. Die Untersuchungen von *K. Schäfer*¹⁾ ergeben als Schwellenwert, d. h. als Anregungsenergie q für einen durch Rotation um die C—C-Verbindungsline bewirkten Konstellationswechsel des Äthans einen Wert von ca. 3000 cal/Mol. Dieser Betrag ist etwa 5 mal grösser als RT , die mittlere bei $T = 300^{\circ}$ abs. auf einen Freiheitsgrad entfallende Energie.

Es ist also keine Rede davon, dass etwa beim Äthan bei Zimmertemperatur freie Drehbarkeit verwirklicht wäre. Für eine Reihe weiterer Beispiele sind die für eine Rotation um eine Valenzrichtung benötigten Anregungsenergien q aus Tabelle I ersichtlich²⁾.

Tabelle I.

Bindung	Molekel	q cal/Mol	ϑ_{μ}^* sec
C—C	CH ₃ —CH ₃	3000	$1,3 \times 10^{-9}$
C—N	Methylamin	3000	$1,3 \times 10^{-9}$
C—N	Dimethylamin	3500	$3,1 \times 10^{-9}$
C—O	CH ₃ OH	3000	$1,3 \times 10^{-9}$
C—CH ₃	CH ₃ —C≡C—CH ₃	500	$2,0 \times 10^{-11}$
C—CH ₃	CH ₃ —CO—CH ₃	1000	$4,7 \times 10^{-11}$
C—CH ₃	CH ₃ —CH—CH ₂	2100	$2,8 \times 10^{-10}$

Bei komplizierteren Molekeln, insbesondere bei solchen, welche in der Nähe der für die Drehung der Molekelteile in Frage kommenden Achse Substituenten tragen, muss man erwarten, dass, aus sterischen Gründen, die Anregungsenergien q weit grössere Werte besitzen werden. In allen diesen Fällen, beim Äthan und in noch höherem Masse bei komplizierteren Molekeln, werden die Molekel die grösste Zeit in Winkelstellungen zubringen, welche in der Nähe der Lage minimaler potentieller Energie gelegen sind. Nur gelegentlich, nämlich dann, wenn sie durch Stösse mit umgebenden Molekeln eine besonders grosse Energie erhalten haben, sind sie in der Lage, von einer Energiemulde in eine andere hinüberzuwechseln. Die für einen Muldenwechsel im Mittel benötigte Zeit werden wir im folgenden als Muldenwechselzeit ϑ_{μ} bezeichnen. Um eine Abschätzung der Muldenwechselzeit zu erhalten, erinnern wir daran, dass die Wahrscheinlichkeit dafür, dass eine herausgegriffene Molekel eine Energie besitzt, welche grösser oder gleich q ist, gleich ist

$$W_{E > q} = e^{-\frac{q}{kT}} \quad (13)$$

¹⁾ *K. Schäfer*, Z. physikal. Ch. [B] **40**, 357 (1938).

²⁾ Nach Angaben aus *L. Pauling*, Nature of the chemical bond, 2nd edit., New York 1940, S. 90.

Bekanntlich gibt die Beziehung (13) die Wahrscheinlichkeit dafür, dass eine herausgegriffene Molekel auf zwei bestimmten Freiheitsgraden zusammen eine Energie besitzt, welche grösser oder gleich q ist (Beispiel: kinetische und potentielle Energie zusammen hinsichtlich einer Koordinate; in unserem Falle hinsichtlich der für den Muldenwechsel benötigten Winkeländerung). Für $q = 3000$ cal/Mol und $T = 300^\circ$ abs. heisst dies, dass

$$W_{E > q} = e^{-5} = 10^{-2.17} = 6,8 \times 10^{-3}$$

ist. Eine Molekel, welche während einer Sekunde beobachtet wird, würde also während $6,8 \times 10^{-3}$ Sekunden eine die kritische Energie übersteigende Energie auf dem in Frage stehenden Rotationsfreiheitsgrad besitzen. Da die Geschwindigkeit, mit der die einzelnen Teile der Molekel sich relativ zueinander bewegen, von der Grössenordnung von 10^4 cm/sec ist und da der für eine Konstellationsänderung von den Molekelteilen zurückzulegende Weg grössenordnungsmässig gleich 10^{-8} cm ist, werden, wenn $E > q$ ist, für einen Konstellationswechsel ungefähr 10^{-12} sec benötigt. Die Anzahl der an der Molekel in einer Sekunde praktisch getätigten Konstellationswechsel ist daher auf etwa

$$10^{12} e^{-\frac{q}{kT}} = 10^{12} \times 6,8 \times 10^{-3} = 6,8 \times 10^9$$

pro Sekunde zu schätzen. Die für einen Konstellationswechsel (Drehung der einen Molekelhälfte um die C—C-Bindung als Achse um einen Winkel $\varphi_\mu = 120^\circ$ relativ zur andern Molekelhälfte) benötigte Zeit ϑ_μ (Muldenwechselzeit) ist also gleich

$$\frac{1}{6,8 \times 10^9} = 1,5 \times 10^{-10} \text{ sec}$$

An dieser Betrachtung werden wir im folgenden insofern eine Korrektur anzubringen haben, als die Angabe, die Muldenwechselzeit könne unter Zugrundelegung von linearen Geschwindigkeiten von etwa 10^4 cm/sec berechnet werden, im Falle hochmolekularer Stoffe korrigiert werden muss.

Bevor wir uns hiermit befassen, bemerken wir, dass neben der Muldenwechselzeit ϑ_μ noch eine weitere Grösse, welche wir als Mikro-Umdrehungszeit ϑ_μ^* bezeichnen wollen, von Interesse ist. ϑ_μ^* soll die Zeit sein, welche im Mittel verstreicht, bis die beiden Molekelhälften eine Drehung um 360° gegeneinander ausgeführt haben. Diese Zeit ist im Falle des Äthans $3^2 = 9$ mal grösser als die Muldenwechselzeit ϑ_μ , also gleich $\vartheta_\mu^* = 1,3 \times 10^{-9}$ sec. Um nämlich eine Drehung der Molekelhälften um 360° herbeizuführen, sind 3 in gleicher Richtung erfolgende Muldenwechsel erforderlich. Um dies mit Hilfe von Zufallsbewegungen zu erreichen, ist nach der Beziehung von *Einstein* und *Smoluchowski* eine 3^2 mal grössere Zeit

nötig wie für einen einzelnen Muldenwechsel. Ganz allgemein wird gelten

$$\vartheta_{\mu}^* = \left(\frac{2\pi}{\varphi_{\mu}} \right)^2 \vartheta_{\mu} \quad (14)$$

Die Zahlenwerte, welche sich für die Mikro-Umdrehzeit ϑ_{μ}^* gemäss der durchgeführten Überlegung ergeben, sind aus der letzten Kolonne von Tabelle I für eine Reihe weiterer Beispiele ersichtlich.

3. Geschwindigkeit von Konstellationsänderungen bei Fadenmolekeln.

Wir übertragen die vorstehenden Betrachtungen auf eine aus Z monomeren Resten bestehende Fadenmolekel. Jeder monomere Rest enthalte j_{μ} gleichberechtigte Drehachsen.

j_{μ} ist in vielen Fällen mit der Zahl j der Kettenglieder, welche auf einen monomeren Rest entfallen, identisch, nämlich dann, wenn eine Drehbarkeit um alle in der Kette aufeinanderfolgenden Bindungen besteht (Beispiele: Paraffin, Polystyrol); in andern Fällen (Beispiele: Kautschuk, Cellulosederivate) sind nicht alle aufeinanderfolgenden Kettenglieder frei drehbar aneinandergeliedert; entsprechend ist j_{μ} kleiner als j .

Die Molekel befinde sich in Lösung in statistisch wahrscheinlichster Gestalt; d. h. der Abstand zwischen Anfangs- und Endpunkt des Fadens sei gleich dem durch Gleichung (4) festgelegten Mittelwert \bar{h} . Die Valenzwinkel seien fest vorgegeben, ebenso die Länge der einzelnen Kettenglieder. Konstellationsänderungen können in diesem Falle nur stattfinden durch Benützung der (allerdings beschränkten) Drehbarkeit um die $Z \cdot j_{\mu}$ der Kette entlang führenden Valenzrichtungen als Achsen.

Der Winkel, um den wir den einen Molekelteil um eine solche Valenz als Achse gegenüber dem andern Molekelteil drehen müssen, um von einer Lage minimaler potentieller Energie in eine nächste gleichwertige Lage zu gelangen, sei φ_{μ} , die für den Muldenwechsel notwendige Anregungsenergie gleich q . Zur Fixierung der Vorstellung wollen wir annehmen, dass q recht gross sei. In diesem Falle finden Muldenwechsel nur sehr selten statt. Wäre q sehr gross, so wäre die Molekel überhaupt starr; sie würde ihre Konstellation nie ändern und nur als Ganzes wie ein starrer Körper rotatorische und translatorische *Brown'sche* Bewegungen ausführen.

Da wir die freiwilligen Konstellationsänderungen der Molekel betrachten, wollen wir weiter annehmen, dass das Lösungsmittel, in welchem die Molekel suspendiert ist, eine verschwindend kleine Viskosität besitzt, so dass die Konstellationsänderungen durch die äussere Viskosität des Einbettungsmediums nicht gehemmt werden. Die Berücksichtigung der äusseren Viskosität neben der Eigenviskosität des Fadens und den andern Kräften ist l. c. I durchgeführt worden.

Wir fragen jetzt nach der in einer Zeit τ erfolgenden Konstellationsänderung des Fadens oder, genauer, nach dem mittleren Quadrat der Verschiebung, welche der Endpunkt relativ zum Anfangspunkt des Fadens in der Zeit τ erfährt. Diese Verschiebung kann in mannigfacher Weise zustande gebracht werden, nämlich durch Ausnützung der Drehbarkeit um die $Z \cdot j_{\mu}$ in der Kette vorhandenen drehbaren Valenzen als Achsen.

Insbesondere fragen wir zunächst nach dem Beitrag, den die Drehbarkeit um eine bestimmte herausgegriffene Bindung zur mittleren Verschiebung des Fadenendpunktes beiträgt. Der Punkt, an welchem sich die herausgegriffene Bindung befindet, soll, dem Faden entlang gemessen, in einem Abstand y vom Fadenmittelpunkt entfernt liegen, also in einem Abstände $(L/2 - y)$ vom einen Fadenende (dem Faden entlang gemessen) (Fig. 1). Da ein

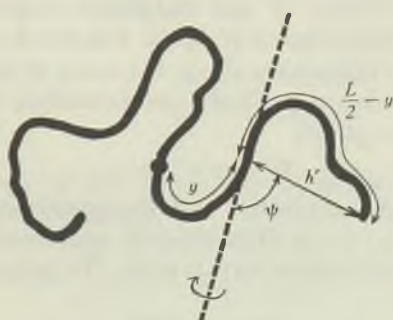


Fig. 1.

Fadenstück von der hydrodynamischen Länge $(L/2 - y)$ aus $(L/2 - y) 1/A_m$ statistischen Vorzugselementen besteht, ist der direkt gemessene Abstand h' zwischen dem Orte der betrachteten Bindung und dem ihr am nächsten benachbarten Fadenende bestimmt durch die zu (7) analoge Beziehung:

$$\bar{h}'^2 = \left(\frac{L}{2} - y\right) \frac{1}{A_m} \cdot A_m^2 = \left(\frac{L}{2} - y\right) A_m \quad (15)$$

Im weiteren denken wir uns, ähnlich wie wir es in einer früheren Arbeit (l. c. II) getan haben, die Hälfte der auf der Strecke $(L/2 - y)$ vorhandenen Masse im Fadenendpunkt konzentriert. Ist M_g das Molekulargewicht des monomeren Restes, b dessen hydrodynamische Länge, so befinden sich auf der Strecke

$$\left(\frac{L}{2} - y\right) \text{ insgesamt } \left(\frac{L}{2} - y\right) \frac{1}{b}$$

monomere Reste oder die Masse

$$\left(\frac{L}{2} - y\right) \frac{1}{b} \frac{M_g}{N_A}$$

wo N_1 , die *Loschmidtsche* Zahl pro Mol bedeutet. Die bei der Drehung um die am Punkte y liegende Achse im Fadenpunkt konzentriert zu denkende Masse m' ist die Hälfte hiervon, also

$$m' = \frac{1}{2} \left(\frac{L}{2} - y \right) \frac{M_g}{b N_1} \quad (16)$$

Da Konstellationswechsel nach den gemachten Voraussetzungen nur selten vorkommen, ist das zwischen y und dem Fadenende liegende Fadenstück bei der betrachteten Drehung als starr zu betrachten; das Stück führt als Ganzes eine Drehung um die bei y liegende Achse durch. Den grösseren Rest der Molekel (von der hydrodynamischen Länge $L/2 + y$) wollen wir, während das kleinere Stück ($L/2 - y$) die Drehung durchführt, als festgehalten ansehen.

Nun ist weiter die Orientierung der am Punkte y liegenden Drehachse relativ zum Vektor h' als statistisch ungeordnet anzusehen. Ist der von der Drehachse mit dem Vektor h' gebildete Winkel gleich ψ , so ist das Trägheitsmoment bei einer Rotation des kleineren Molekelteiles gegen den festgehaltenen grösseren Molekelteil um die genannte Drehachse gleich

$$\mathfrak{M}' = m' h'^2 \sin^2 \psi$$

Da ψ alle Werte annimmt und da ausserdem das Fadenstück von der Länge ($L/2 - y$) in Wirklichkeit gekrümmt ist, rechnen wir für das folgende mit einem mittleren Trägheitsmoment

$$\mathfrak{M}' = \frac{1}{2} m' h'^2 \quad (17)$$

für die Drehung um die bei y liegende Achse.

Normalerweise wird es nur zu Torsionsschwingungen um diese Achse kommen. Ein Muldenwechsel durch Drehung um die Achse ist nur dann möglich, wenn auf diese Schwingung (kinetische und potentielle Energie zusammen) eine Energie entfällt, welche grösser als die kritische Energie q ist. Die Wahrscheinlichkeit hierfür ist durch Gleichung (13) gegeben. Eine Fadenmolekel, welche während einer Sekunde beobachtet wird, wird also während $e^{-\frac{q}{kT}}$ Sekunden auf besagtem Freiheitsgrade eine Energie, welche grösser oder gleich q ist, besitzen. Beim Durchschwingen durch die Lage minimaler potentieller Energie ist die gesamte Energie als kinetische Energie vorhanden. Ist φ' die in diesem Augenblick vorhandene Drehgeschwindigkeit um die betrachtete Achse, so gilt offenbar

$$\frac{1}{2} \mathfrak{M}' \cdot \varphi'^2 - q = \frac{1}{4} m' h'^2 \varphi'^2$$

oder

$$\varphi' = \frac{2}{h'} \sqrt{\frac{q}{m'}} \quad (18)$$

Die Zeit δ_μ , welche eine solche Molekel braucht, um einen Muldenwechsel vorzunehmen, d. h. um eine Rotation um einen Winkelbetrag φ_μ durchzuführen, ist daher

$$\delta_\mu = \frac{\varphi_\mu}{\dot{\varphi}} = \varphi_\mu \cdot \frac{h'}{2} \sqrt{\frac{m'}{q}}$$

oder, unter Berücksichtigung von (15) und (16):

$$\delta_\mu = \varphi_\mu \sqrt{A_m} \left(\frac{L}{2} - y \right) \frac{1}{\sqrt{2}} \sqrt{\frac{M_g}{b N_L}} \frac{1}{2\sqrt{q}} \quad (19)$$

Die Anzahl Muldenwechsel, welche die Molekel in einer Sekunde durchführen würde, wenn sie immer die benötigte Anregungsenergie besässe, wäre offenbar gleich $1/\delta_\mu$. Die Anzahl von Muldenwechseln, welche praktisch genommen pro Sekunde vorkommen, ist also gleich

$1/\delta_\mu$ multipliziert mit dem Bruchteil $e^{-\frac{q}{kT}}$ der Zeit, während welcher sie die notwendige kritische Energie tatsächlich besitzt, also gleich

$$\frac{1}{\delta_\mu} e^{-\frac{q}{kT}} = \frac{1}{\varphi_\mu} \frac{2\sqrt{2}}{\left(\frac{L}{2} - y \right)} \sqrt{\frac{q b N_L}{A_m M_g}} e^{-\frac{q}{kT}} \quad (20)$$

Das Reziproke davon ist die durchschnittliche Muldenwechselzeit ϑ_μ , für welche wir somit erhalten:

$$\vartheta_\mu = \frac{\varphi_\mu}{2\sqrt{2}} \left(\frac{L}{2} - y \right) \sqrt{\frac{A_m M_g}{b q N_L}} e^{\frac{q}{kT}} \quad (21)$$

Die Mikro-Umdrehzeit für eine an der Stelle y liegende Rotationsachse erhalten wir hieraus sofort unter Berücksichtigung von (14):

$$\vartheta_\mu^\pi = \frac{\sqrt{2} \pi^2}{\varphi_\mu} \left(\frac{L}{2} - y \right) \sqrt{\frac{A_m M_g}{b q N_L}} e^{\frac{q}{kT}} \quad (22)$$

Der Beziehung (21) entnehmen wir die Feststellung, dass die Muldenwechselzeit ϑ_μ bei gegebenem Wert der Energieschwelle q um so grösser ist, je grösser $(L/2 - y)$ ist, d. h. je weiter die betrachtete Drehachse vom Fadenpunkt entfernt ist. Es rührt dies davon her, dass die betreffende Drehung dann, wenn die kritische Energie q vorhanden ist, um so langsamer erfolgt, je grösser die bei der betreffenden Drehung mit zu bewegende Masse (bzw. das Trägheitsmoment) ist. Es hat dies zur Folge, dass die für den Muldenwechsel massgebende Aktionskonstante, d. h. der Proportionalitätsfaktor in (20), um so kleiner ausfällt, je grösser $(L/2 - y)$ ist. Bei gleicher kritischer Energie sind Muldenwechsel für solche Drehachsen, die sich nahe dem Fadenendpunkt befinden, häufiger als für solche, die sich in der Nähe des Fadenmittelpunktes befinden.

Andererseits hat ein durch Drehung am Punkte y herbeigeführter Muldenwechsel eine Bewegung des Fadenendpunktes um eine Strecke $\varphi_\mu \cdot h' \sin \psi$ oder (bei Mittlung über ψ) ein Verschiebungsquadrat

$$\frac{1}{2} \varphi_\mu^2 h'^2 \quad (23)$$

zur Folge. Da sich die während τ Sekunden hervorgebrachten Verschiebungsquadrate addieren und da die Zahl der während einer Sekunde im Mittel erfolgenden Muldenwechsel durch (20) gegeben ist, ist das während der Zeit τ infolge Drehungen um eine Achse am Punkte y eintretende mittlere Verschiebungsquadrat des Fadenendpunktes gleich

$$\overline{\Delta r_1^2} = \varphi_\mu \frac{h'^2 \tau \sqrt{2}}{\left(\frac{L}{2} - y\right)} \sqrt{\frac{q b N_L}{A_m M_g}} e^{-\frac{q}{kT}}$$

oder (wegen (15)) auch:

$$\overline{\Delta r_1^2} = \sqrt{2} \tau \cdot \varphi_\mu \sqrt{\frac{A_m q b N_L}{M_g}} e^{-\frac{q}{kT}} \quad (24)$$

Wir sehen, dass dieses durch Drehung um eine bestimmte Achse in der Zeit τ hervorgebrachte Verschiebungsquadrat des Fadenendpunktes unabhängig davon ist, ob sich der betreffende Drehpunkt in grosser oder kleiner Entfernung vom Fadenendpunkt befindet.

Wenn sich die Drehachse in grosser Entfernung vom Endpunkt befindet, so ist zwar die Anzahl der pro Sekunde im Mittel erfolgenden Muldenwechsel kleiner (Gleichung (20)); doch ist dann die durch den einzelnen Muldenwechsel erzeugte Verschiebung des Fadenendpunktes grösser (wegen des durchschnittlich grösseren Hebelarmes) in solcher Weise, dass sich diese beiden Einflüsse auf den Betrag des Verschiebungsquadrates kompensieren.

Auf einer dem Faden entlang gemessenen Strecke von der Länge dy befinden sich dy/b monomere Reste, wenn b die hydrodynamische Länge des monomeren Restes ist. Da jeder monomere Rest j_μ Drehachsen enthält, befinden sich auf der Strecke dy insgesamt $dy/b \cdot j_\mu$ Drehachsen. Da die einzelnen Drehachsen im Mittel statistisch gegeneinander orientiert sind, addieren sich die von den einzelnen Drehachsen herrührenden mittleren Verschiebungsquadrate. Wir haben daher für das von den zwischen y und $y + dy$ gelegenen Drehachsen herrührende mittlere Verschiebungsquadrat des einen Fadenendpunktes

$$\overline{\Delta r^2}_{y, y+dy} = \sqrt{2} \frac{dy}{b} j_\mu \tau \varphi_\mu \sqrt{\frac{A_m q b N_L}{M_g}} e^{-\frac{q}{kT}} \quad (25)$$

und für das mittlere Verschiebungsquadrat des einen Fadenendpunktes, herrührend von den zwischen dem Fadenmittelpunkt und dem genannten Fadenendpunkt lokalisierten Drehbarkeiten:

$$\overline{(\Delta r)^2}_{0 < y < \frac{L}{2}} = \sqrt{2} \frac{L}{2} j_{\mu} \tau \varphi_{\mu} \sqrt{\frac{A_m q N_L}{b M_g}} e^{-\frac{q}{kT}} \quad (26)$$

Für den zweiten Fadenendpunkt ergibt sich ein ebenso grosses Verschiebungsquadrat gegenüber dem Fadenmittelpunkt, und da die Verschiebungsquadrate der beiden Fadenendpunkte je gegenüber dem Fadenmittelpunkt voneinander unabhängig sind, wird das mittlere Verschiebungsquadrat des ersten gegenüber dem zweiten Fadenendpunkt gleich dem Doppelten des Ausdruckes (26). Schliesslich ist das in einer bestimmten Koordinatenrichtung, etwa das in der Richtung des Vektors h gemessene mittlere Verschiebungsquadrat $\overline{\Delta h^2}$ gleich $\overline{\Delta r^2}/3$, so dass wir für $\overline{\Delta h^2}$ erhalten:

$$\overline{\Delta h^2} = \sqrt{2} \frac{L}{3} j_{\mu} \tau \varphi_{\mu} \sqrt{\frac{A_m q N_L}{b M_g}} e^{-\frac{q}{kT}} \quad (27)$$

Dies ist somit das im Mittel während einer Zeit τ Sekunden infolge Ausnützung der beschränkt freien Drehbarkeiten des Gesamtfadens zu erwartende Quadrat der Verschiebung des Abstandes zwischen Fadenanfangs- und -endpunkt.

Nach τ aufgelöst, gibt uns (27) die Zeit, welche abgewartet werden muss, bis die Fadenmolekeln freiwillig durch Ausnützung der Drehbarkeiten eine Abstandsänderung vom Betrage Δh vollzogen haben.

Machen wir den Betrag der geforderten Abstandsänderung Δh gleich $2\sqrt{h^2}$, d. h. gleich dem doppelten Wert von h , den die Fadenmolekel zu Beginn des betrachteten Zeitabschnittes im Mittel gehabt hat, so ist die zugehörige Diffusionszeit offenbar gleich der am Ende von § 1 definierten Makro-Konstellationswechselzeit Θ , also

$$\Theta = 4 h^2 \frac{3}{\sqrt{2} j_{\mu} L \varphi_{\mu}} \sqrt{\frac{b M_g}{A_m q N_L}} e^{\frac{q}{kT}}$$

oder, unter Benützung der Vorzugswerte der statistischen Faden-elemente (Gleichungen (7) und (8)):

$$\Theta = \frac{12 N_m A_m^2}{\sqrt{2} j_{\mu} N_m A_m \varphi_{\mu}} \sqrt{\frac{b M_g}{A_m q N_L}} e^{\frac{q}{kT}} = \frac{12}{\sqrt{2} j_{\mu} \varphi_{\mu}} \sqrt{\frac{b A_m M_g}{q N_L}} e^{\frac{q}{kT}} \quad (28)$$

Aus (28) entnehmen wir die interessante Feststellung, dass die Makro-Konstellationswechselzeit Θ , also die Zeit, während welcher eine Fadenmolekel im Mittel freiwillig ihre Konstellation vollständig, d. h. den Abstand zwischen

Anfangs- und Endpunkt um 100% ändert, vom Polymerisationsgrad Z unabhängig ist. Θ wird, wie ebenfalls einleuchtet, im wesentlichen durch die für die Durchführung eines Muldenwechsels notwendige Anregungsenergie q , im übrigen durch den Betrag des bei einem Muldenwechsel zurückgelegten Drehwinkels φ_μ und die weiteren in einer polymerhomologen Reihe konstanten Grössen b , j_μ , A_m und M_g bestimmt.

Ein anderes, zur Beschreibung der Beweglichkeit des Fadens oder des Fadenendpunktes geeignetes Mass ist die Angabe der Diffusionskonstante D des Fadenendpunktes. Bekanntlich besteht zwischen dem in einer bestimmten Richtung genommenen, in einer Zeit τ erfolgenden mittleren Verschiebungsquadrat $\overline{\Delta h^2}$ eines Teilchens und der Diffusionskonstanten D die Beziehung

$$\overline{\Delta h^2} = 2 D \cdot \tau \quad (29)$$

so dass wir durch Vergleich mit (27) sofort erhalten

$$D = \sqrt{2} \frac{L}{6} j_\mu \varphi_\mu \sqrt{\frac{A_m q N_L}{b M_g}} e^{-\frac{q}{kT}} \quad (30)$$

Es ist dies, um es zu wiederholen, die Diffusionskonstante des Fadenendpunktes, welche bei Berücksichtigung der Beschränktheit der Drehbarkeit sämtlicher im Faden vorkommender Bindungen in einem Lösungsmittel mit verschwindend kleiner Viskosität zu beobachten wäre. Kommt zur Halbstartheit des Fadens eine äussere Viskosität des Einbettungsmediums hinzu, so wird, wie l. c. I gezeigt wurde,

$$D_{\text{rad}} = \frac{kT}{4 \lambda \eta_0 + \frac{6 kT}{\sqrt{2} L j_\mu \varphi_\mu} \sqrt{\frac{b \cdot M_g}{A_m \cdot q N_L}} e^{-\frac{q}{kT}}} \quad (31)$$

wobei η_0 die Viskosität des Einbettungsmediums und λ einen Zahlenfaktor von der ungefähren Grösse $3\pi/2$ darstellt.

Der Vollständigkeit halber fügen wir noch bei: das mittlere Verschiebungsquadrat $\overline{\Delta h_1^2}$, welches dem Fadenendpunkt in vorgegebener Richtung für die Zeit τ zukäme, falls die Beweglichkeit von der beschränkten Drehbarkeit einer einzigen an der Stelle ν gelegenen Bindung herrühren würde. Wir hätten dann

$$\overline{\Delta h_1^2} = \tau \sqrt{2} \frac{\varphi_\nu}{3} \sqrt{\frac{A_m b q N_L}{M_g}} e^{-\frac{q}{kT}} \quad (32)$$

Die entsprechende Muldenwechselzeit ϑ_ν und Mikro-Umdrehungszeit ϑ_ν^* sind in (21) und (22) angegeben. Die Diffusionskonstante des Fadenendpunktes wäre entsprechend

$$D_1 = \sqrt{2} \frac{\varphi_\nu}{6} \sqrt{\frac{A_m b q N_L}{M_g}} e^{-\frac{q}{kT}} \quad (33)$$

4. Beziehung der Diffusionskonstanten D zur Formzähigkeitskonstanten B der Fadenmolekel.

Die Beziehung der soeben erhaltenen Diffusionskonstanten des Fadenendpunktes zu der in Gleichung (1) eingeführten Formzähigkeitskonstanten ergibt sich sofort, wenn wir bedenken, dass ganz allgemein die Diffusionskonstante D mit der Beweglichkeit μ des Teilchens, d. h. mit der Geschwindigkeit, die das Teilchen unter der Wirkung einer Kraft 1 Dyn erhält, verknüpft ist durch die Beziehung

$$D = \mu \cdot kT \quad (34)$$

Daraus ergibt sich ja, dass der Fadenendpunkt, wenn wir auf ihn eine Kraft von der Grösse \mathfrak{R}_2 Dyn wirken lassen, eine Geschwindigkeit erhält von der Grösse

$$h' = \mu \cdot \mathfrak{R}_2 = \frac{D}{kT} \mathfrak{R}_2$$

Es ist also die Kraft \mathfrak{R}_2 , welche auf den Fadenendpunkt wirken muss, damit dieser eine Geschwindigkeit h' erhält, gleich

$$\mathfrak{R}_2 = \frac{kT}{D} \cdot h' \quad (35)$$

Der Vergleich mit Gleichung (1) gibt sofort die gesuchte Beziehung zwischen der Diffusionskonstanten D und der Formzähigkeitskonstanten B , nämlich

$$B = \frac{kT}{D} \quad (36)$$

B ist die Formzähigkeitskonstante, welche wir unter Berücksichtigung der sämtlichen in der Molekel vorhandenen beschränkt freien Drehbarkeiten erwarten müssen, wenn dieselbe in einem Medium mit verschwindend kleiner äusserer Viskosität suspendiert ist. Es wird also, unter Berücksichtigung von (30):

$$B = \frac{6 kT}{\sqrt{2} L j_\mu \varphi_\mu} \sqrt{\frac{b M_g}{A_m q N_L}} e^{\frac{\eta}{kT}} \quad (37)$$

Da nach (6) die hydrodynamische Länge proportional dem Polymerisationsgrade Z ist, erhalten wir also das Ergebnis, dass die Zähigkeitskonstante B in einer polymerhomologen Reihe umgekehrt proportional dem Polymerisationsgrade ansteigt; d. h. es gilt die Beziehung (12) mit

$$\beta = \frac{6 kT}{\sqrt{2} j_\mu \varphi_\mu} \sqrt{\frac{M_g}{A_m b q N_L}} e^{\frac{\eta}{kT}} \quad (38)$$

Der Parameter β ist in einer polymerhomologen Reihe konstant.

In derselben Weise ergibt sich für den Fall, dass die Beweglichkeit des Fadenendpunktes nur von der beschränkten Drehbarkeit

einer einzigen an der Stelle γ gelegenen Bindung herrühren sollte, eine Formzähigkeitskonstante, die wir mit B_1 bezeichnen können:

$$B_1 = \frac{6 k T}{\sqrt{2} \varphi_\mu} \sqrt{\frac{M_g}{A_m b q N_L}} e^{\frac{q}{k T}} \quad (39)$$

In diesem Falle würde sich eine für alle Vertreter einer polymerhomologen Reihe gleiche Zähigkeitskonstante B_1 ergeben, eine Konstante, welche auch davon unabhängig wäre, an welcher Stelle des Fadens die etwas bewegliche Bindung angebracht ist.

5. Berechnung der Anregungsenergie q auf Grund des aus Viskosität und Strömungsdoppelbrechung erhaltenen Formzähigkeitsparameters B bzw. β der Fadenmolekel.

Wie wir bereits in der Einleitung hervorgehoben haben, kann der Zahlenwert des Zähigkeitsparameters B bzw. β aus Beobachtungen über die Viskosität oder über die Strömungsdoppelbrechung von Fadenmolekeln bestimmt werden, insbesondere aus Messungen, die bei grossem Strömungsgefälle durchgeführt werden. In § 1 haben wir einige in solcher Weise erhaltene Zahlenwerte als Beispiel angegeben. Weitere Zahlenwerte finden sich in der eingangs erwähnten Arbeit (l. c. I) zusammengestellt.

Andererseits sehen wir, dass sämtliche in der Beziehung (38) vorkommenden Parameter, mit Ausnahme der Anregungsenergie q , für eine vorgelegte hochpolymere Substanz leicht angegeben oder wenigstens geschätzt werden können. Sobald daher der Zahlenwert von β experimentell bestimmt ist, kann auf Grund von (38) für die betreffende Substanz die für einen Muldenwechsel erforderliche Anregungsenergie q berechnet werden.

Die Zahlenwerte von β sind nun für einige polymerhomologe Reihen aus der eingangs erwähnten Arbeit entnommen und in Kolonne 3 von Tabelle II eingetragen worden. Die nächstfolgende Kolonne enthält die Makro-Konstellationswechselzeit Θ . Für sie gilt auf Grund von (28) und (38):

$$\Theta = \frac{2 A_m b \beta}{k T} \quad (40)$$

Die 5., 6. und 7. Kolonne der Tabelle II enthalten das Molekulargewicht M_g der Grundmolekel, sowie die Länge A_m des statistischen Fadenelementes und die hydrodynamische Länge b des monomeren Restes. Sie sind aus l. c. II, Tabelle 4, entnommen. Für Polystyrol ist, ähnlich wie für Äthan der in (38) vorkommende Muldenwinkel $\varphi_\mu = 120^\circ = 2\pi/3$, während, ebenfalls für Polystyrol, die Anzahl j_μ der in einem monomeren Rest vorhandenen, in der Fadenrichtung laufenden Bindungen, welche als Achsen beschränkt freier Drehbarkeit zu betrachten sind, gleich 2 ist. Tatsächlich sind bei Polystyrol

alle in der Kette aufeinanderfolgenden Glieder in gleicher Weise beschränkt drehbar aneinandergereiht. Für die in Tabelle II ebenfalls angeführten Cellulosederivate ist $j_\mu = 1$ (während $j = 5$ ist), indem eine freie Drehbarkeit nur um die die einzelnen monomeren Reste verbindenden Sauerstoffatome stattfinden kann; φ_μ schätzen wir zu $180^\circ = \pi$.

Durch Einsetzen der angegebenen Zahlenwerte in (38) ergeben sich die in der achten Kolonne von Tabelle II zusammengestellten Werte der Anregungsenergie q (angegeben in cal/Mol).

Tabelle II.

Substanz	Lösungsmittel	β	Θ (sec)	M_g	$A_m \times 10^9$	$b \times 10^9$	q cal/Mol
Nitrocellulose	Butylacetat	$2,3 \times 10^{-4}$	$1,3 \times 10^{-3}$	268	230	5,15	11000
Nitrocellulose	Cyclohexanon	10^{-5}	$4,7 \times 10^{-5}$	268	200	5,15	8500
Methylcellulose	Wasser	2×10^{-6}	$6,4 \times 10^{-6}$	189	130	5,15	7600
Polystyrol	Cyclohexanon	10^{-3}	$1,6 \times 10^{-4}$	104	13	2,53	11400

Die erhaltenen Werte sind zwei- bis dreimal grösser als die bei kleinen Molekeln auf Grund modellmässiger Berechnungen sich ergebenden und in Tabelle I zusammengestellten Werte der Anregungsenergie q . Wie bereits in Abschnitt 2 bemerkt wurde, ist dieses Ergebnis auch zu erwarten; denn die in Tabelle II angeführten Fadenmolekeln tragen, im Gegensatz zu den einfachen Molekeln von Tabelle I, in der Nähe der für die Drehung der Molekelteile in Frage kommenden Achsen Substituenten, welche aus sterischen Gründen eine Vergrösserung der Anregungsenergie q bewirken. Eine Vergrösserung der Anregungsenergie kann ebenfalls verursacht werden durch Lösungsmittelmolekel, die am Faden durch *van der Waals'sche* Kräfte gebunden werden. Es kann dadurch eine Versteifung des Fadens und damit eine Zunahme von q herbeigeführt werden.

Zusammenfassung von Teil I.

Anschliessend an bekannte Betrachtungen über die beschränkt freie Drehbarkeit, wie sie bei Äthan und andern einfachen Molekeln auftritt, wird die Frage gestellt, wie sich die nur teilweise Drehbarkeit bei hochpolymeren Fadenmolekeln auswirkt.

Dementsprechend wird angenommen, dass eine aus Z monomeren Resten aufgebaute Fadenmolekel $Z \cdot j_\mu$ in der jeweiligen Fadenrichtung liegende Achsen besitzt, um welche beschränkt freie Drehbarkeit vorliegt. Die Beschränktheit der Drehbarkeit wird dadurch beschrieben, dass bei der Drehung der Molekelteile gegeneinander um eine solche Richtung als Achse Winkelstellungen minimaler potentieller Energie auftreten, die voneinander um einen Winkel φ_μ (Muldenwinkel) verschoben sind, und dass die Molekel für die Vornahme eines Muldenwechsels eine Anregungsenergie q benötigt.

Auf Grund dieser Vorstellungen wird für eine Fadenmolekel von statistischer Gestalt, die in einem Lösungsmittel mit verschwindend kleiner Viskosität eingebettet ist, die in einer Zeit τ im Mittel zu erwartende Verschiebung $\overline{\Delta h}$ des Abstandes zwischen Fadenanfangs- und -endpunkt berechnet. Dabei ergibt sich, dass $\overline{\Delta h^2}$ proportional τ wird und, in einer polymerhomologen Reihe, proportional dem Polymerisationsgrade Z .

Die Zeit τ , welche wir wählen müssen, damit der Betrag der Verschiebung $\overline{\Delta h}$ doppelt so gross wird wie der im Mittel an der statistisch geknäuelten Molekel vorhandene Abstand \bar{h} zwischen Fadenanfangs- und -endpunkt, wird als Makro-Konstellationswechselzeit Θ bezeichnet; es ist dies die Zeit, innerhalb deren die Molekel ihre Gestalt freiwillig (durch Ausnützung der Drehbarkeiten) vollständig ändert. Für statistisch geknäuelte Fadenmolekel, die sich in einem Lösungsmittel mit verschwindend kleiner Viskosität befinden, ist Θ vom Polymerisationsgrad Z unabhängig. Zahlenwerte: Kolonne 4, Tabelle II.

Auf Grund der von den Molekelendpunkten in einer Zeit τ freiwillig vollzogenen Abstandsänderung $\overline{\Delta h}$ kann der Molekel eine für die Bewegung der Fadenendpunkte geltende Diffusionskonstante D zugeordnet werden. In einer polymerhomologen Reihe wird D , ähnlich wie das mittlere Verschiebungsquadrat $\overline{\Delta h^2}$, proportional dem Polymerisationsgrade Z .

Die Diffusionskonstante D ist proportional der Beweglichkeit μ (Geschwindigkeit, die das Teilchen unter Wirkung einer Kraft von 1 Dyn annimmt).

Bei Kenntnis der Diffusionskonstante D lässt sich die Kraft angeben, welche notwendig ist, um die Fadenendpunkte mit einer Geschwindigkeit h' relativ zueinander zu bewegen, d. h. um die dabei auftretende, von der beschränkt freien Drehbarkeit herrührende innere Viskosität des Fadens zu überwinden. (Definition: $\mathfrak{R} = B \cdot h'$). Es wird damit die in einer früheren Arbeit eingeführte Formzähigkeitskonstante B mit der Beschränktheit der Drehbarkeit um die in der Molekel vorkommenden Bindungen in Beziehung gesetzt.

Es wird gezeigt, dass $B = \beta/Z$ ist, wo β in einer polymerhomologen Reihe konstant ist.

Die aus Messungen der Viskosität und Strömungsdoppelbrechung folgenden Werte von B bzw. β ermöglichen eine Berechnung der für einen Muldenwechsel benötigten Anregungsenergie q . Zahlenwerte: Kolonne 8, Tabelle II.

Physikalisch-Chemisches Institut der Universität Basel.

83. Über Steroide.

48. Mitteilung¹⁾.

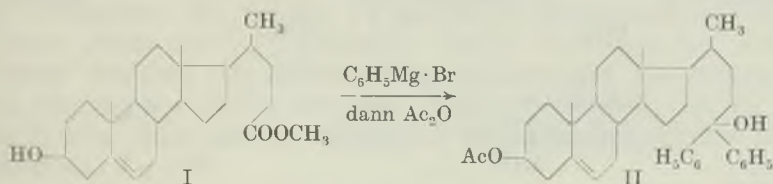
Ein einfacher Abbau der Gallensäuren-Seitenkette V²⁾. Die Überführung von Δ^5 -3 β -Oxy-cholensäure in Pregnenolon und Progesteron

von Ch. Meystre, H. Frey, R. Neher, A. Wettstein und K. Miescher

(22. III. 46.)

Die Anwendung unseres einfachen, über die Dienstufe verlaufenden Abbauverfahrens auf die Δ^5 -3 β -Oxy-cholensäure, einem bisher ungenutzten Nebenprodukt der Dehydro-androsteron-Gewinnung aus Cholesterin³⁾, bot ganz besonderes Interesse. Die durch die Kerndoppelbindung bedingten Schwierigkeiten konnten inzwischen restlos überwunden werden⁴⁾.

Wie aus der Patentliteratur hervorgeht⁵⁾, wurde die Δ^5 -3 β -Oxy-cholensäure bereits stufenweise nach *Barbier* und *Loquin* zur Δ^5 -3 β -Oxy-bisnor-cholensäure abgebaut. Das zu Beginn dieses Verfahrens aus dem Methylester der Oxy-cholensäure (I) durch Behandlung nach *Grignard* und Acetylierung entstehende Δ^5 -3 β -Acetoxy-24-oxy-24,24-diphenyl-cholen (II) führten wir durch einfaches Kochen mit



Eisessig fast quantitativ in das $\Delta^{5,23}$ -3 β -Acetoxy-24,24-diphenyl-choladien (III) über. Vor der Behandlung mit Brom-succinimid und der Abspaltung von HBr zum Dien musste die Kerndoppelbindung geschützt werden. Als zweckmässig erwies sich die Anlagerung von HCl in Eisessig-Chloroform. Wir erhielten das Δ^{23} -3 β -Acetoxy-5-chlor-24,24-diphenyl-cholen (IV) in 79-proz. Ausbeute.

Für die Umsetzung von IV mit Brom-succinimid in Tetrachlorkohlenstofflösung war wiederum die Belichtung besonders wichtig. Auf die Isolierung des wenig beständigen 22-Bromderivates (V) wurde verzichtet. Durch fortgesetztes Kochen der Reaktionslösung entstand unter HBr-Abspaltung das $\Delta^{20,23}$ -3 β -Acetoxy-5-chlor-24,24-

¹⁾ 47. Mitteilung siehe *Helv.* **29**, 586 (1946).

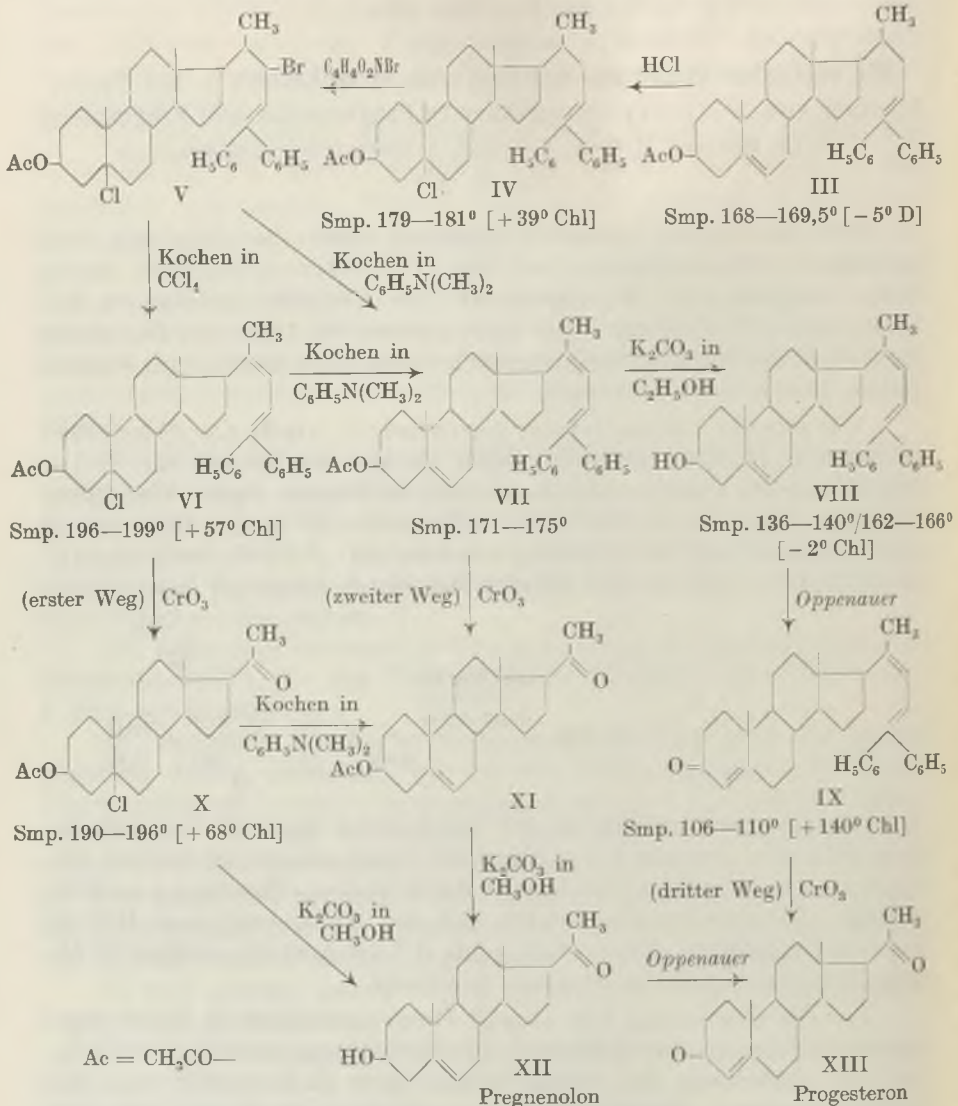
²⁾ Mitteilung IV, siehe *Helv.* **29**, 33 (1946).

³⁾ *L. Ruzicka* und *A. Wettstein*, *Helv.* **18**, 986 (1935).

⁴⁾ Unser Verfahren ist durch mehrere Patentanmeldungen geschützt.

⁵⁾ *N. V. Organon*, S. P. 203131 vom 1. 6. 1939.

diphenyl-choladien (VI). Die Ausbeute betrug 56 % (neben 8,5 % unverändertem Ausgangsmaterial (IV)), liess sich aber, wie später beobachtet wurde, durch Zusatz von etwas Eisessig noch erhöhen.



Die Zahlen in eckigen Klammern geben die abgerundeten spez. Drehungen für Na-Licht in Dioxan [= D] oder Chloroform [= Chl].

Kochten wir die rohe Chlor-brom-Verbindung V mit Dimethylanilin, so wurden 2 Mol. Halogenwasserstoff abgespalten. Das kristallisierte $\Delta^{15,20,23}$ -3 β -Acetoxy-24,24-diphenyl-cholatrien (VII) liess sich dabei in beinahe 50-proz. Ausbeute isolieren, bezogen auf IV.

In derselben Weise erhielten wir es auch aus VI unter Abspaltung von HCl. Wie schon von der Umwandlung des 5-Chlor-cholestans in Cholesten und Pseudocholesten bekannt ist¹⁾, können so 2 Isomere mit der Doppelbindung in 4- oder 5-Stellung entstehen. Im vorliegenden Falle bildet sich in der Hauptsache die Δ^5 -Verbindung, doch enthielten die Mutterlaugen zweifellos auch das Pseudoderivat.

Durch Verseifung von rohem VII gelangten wir zum $\Delta^{5,20,23}$ -3 β -Oxy-24,24-diphenyl-cholatrien (VIII), das sich als dimorph erwies, indem je nach der Krystallisation aus Hexan oder Methanol der Schmelzpunkt wechselte.

Durch Behandlung von VIII nach *Oppenauer* mit Cyclohexanon-Toluol-Gemisch liess sich das $\Delta^{4,20,23}$ -3-Keto-24,24-diphenyl-cholatrien (IX) in etwa 95-proz. Ausbeute gewinnen, sofern man die Lösung des als Katalysator verwendeten Aluminium-iso-propylates allmählich zutropfen liess. Die Keton-Natur von IX ergibt sich aus der Bildung eines Semicarbazons.

Über die Farbreaktionen der Seitenkettendiene VII und IX und der Cholenverbindung III berichten wir zusammenhängend in einer folgenden Arbeit.

Von den Seitenkettendienen VI bis IX führen nun 3 Abbauege zum Progesteron (XIII), wovon 2 über das Pregnenolon (XII).

Beim ersten Weg ergab die Oxydation des Chlor-diens (VI) mit Chromsäure bei 20° das 3 β -Acetoxy-5-chlor-pregnan-20-on (X) in reiner Form mit 75% Ausbeute. Durch Verseifung mit Kaliumcarbonat erhielten wir daraus, unter gleichzeitiger Abspaltung von HCl, Pregnenolon (XII) mit 61% Ausbeute, bezogen auf VI. Das Pregnenolon liess sich in bekannter Weise zu Progesteron (XIII) oxydieren.

Nach dem zweiten Weg wurde das Acetoxy-trien (VII) direkt mit Chromsäure zum Acetoxy-pregnenolon (XI) oxydiert. Ein besonderer Schutz der 5,6-Doppelbindung zur Vermeidung einer Oxydation in 7-Stellung erwies sich dabei als unnötig, sofern die Reaktion vorsichtig bei 0—3° ausgeführt wurde. Dasselbe Acetat (XI) erhielten wir übrigens in unreiner Form auch aus der Chlorverbindung (X) durch Behandlung mit Dimethyl-anilin. XI lässt sich in bekannter Weise zu Pregnenolon (XII) verseifen (Ausbeute 44%, berechnet auf VII) und dieses weiterhin zu Progesteron (XIII) oxydieren.

Schliesslich konnte nach dem dritten Weg das Keto-trien (IX) durch gelinde Oxydation mit Chromsäure unmittelbar in Progesteron übergeführt werden. Zur Trennung von Nebenprodukten wurde dieses aus benzolischer Lösung mit 50-proz. Schwefelsäure ausgezogen²⁾ und so in gegen 80-proz. Ausbeute sofort rein gewonnen. Ohne Rein-

1) *J. Mauthner*, M. 27, 305 (1906); 28, 1113 (1907).

2) *M. Hartmann* und *A. Wettstein*, Helv. 17, 1371 (1934).

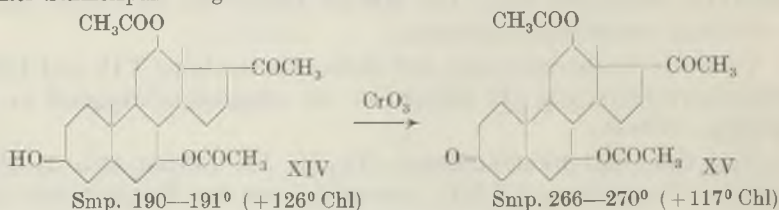
darstellung der Zwischenprodukte liess sich das Progesteron, ausgehend von IV, mit einer Gesamtausbeute von 43% erhalten.

Der von uns beschriebene Übergang von der Oxycholensäure zum Progesteron erleichtert die Gewinnung dieses wichtigen weiblichen Hormons wesentlich.

Nachtrag zu Mitteilung III dieser Reihe¹⁾:

Wie uns Herr *M. Ehrenstein* freundlicherweise mitteilt, ist das dort beschriebene Monoacetat des 3,7,12-Trioxy-pregnan-20-ons bereits in seinem Laboratorium auf anderem Wege gewonnen worden²⁾, was wir leider übersehen hatten.

Inzwischen fanden wir, dass beim zweistündigen Kochen einer wässrig-methanologischen Lösung des Triacetats des Trioxy-pregnanons mit Kaliumcarbonat neben dem Monoacetat auch das 7,12-Diacetat (XIV), dessen Herstellung den amerikanischen Autoren nicht gelang, zu etwa gleichen Teilen entsteht. Mit Chromsäure oxydiert geht es in das von ihnen bereits beschriebene 7,12-Diacetoxy-pregnan-3,20-dion (XV) über. Die optische Drehung unseres Produktes stimmte mit den Angaben der amerikanischen Autoren überein; unser Schmelzpunkt lag aber um 8° höher.



Experimenteller Teil³⁾.

I. Herstellung der Seitenkettendiene.

$\Delta^{5,23}$ -3 β -Acetoxy-24,24-diphenyl-choladien (III).

250 g $\Delta^{5,23}$ -3 β -Acetoxy-24-oxy-24,24-diphenyl-cholen (II) kochten wir 48 Stunden in 2 Liter Eisessig am Rückflusskühler. Beim Abkühlen krystallisierte das $\Delta^{5,23}$ -3 β -Acetoxy-24,24-diphenyl-choladien (III) fast vollständig aus. Durch Einengen der Mutterlauge erhielten wir noch eine weitere kleine Menge. Das aus Eisessig oder aus Aceton umkrystallisierte reine Dien schmolz bei 168—169,5°. Es entstand in fast quantitativer Ausbeute.

$$\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{O}_2 \quad \text{Ber. C } 85,03 \quad \text{H } 9,01\%$$

$$\text{Gef. } \text{, } 84,92 \quad \text{, } 8,77\%$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5^\circ \pm 4^\circ \text{ (c = 0,855 in Dioxan)}$$

Δ^{23} -3 β -Acetoxy-5-chlor-24,24-diphenyl-cholen (IV).

100 g $\Delta^{5,23}$ -3 β -Acetoxy-24,24-diphenyl-choladien vom Smp. 167—170° wurden in 200 cm³ Chloroform und 200 cm³ Eisessig gelöst, die Lösung bei 0° mit Chlorwasserstoff gesättigt und 12 Tage bei 0° stehen gelassen. Hierauf dampfte man im Vakuum bei 40° ein und krystallisierte den fest gewordenen Rückstand aus Chloroform-Aceton um. So wurden 84,7 g Δ^{23} -3 β -Acetoxy-5-chlor-24,24-diphenyl-cholen vom Smp. 179—181° erhalten. Ausbeute 79,2% der Theorie.

$$\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{O}_2\text{Cl} \quad \text{Ber. C } 79,61 \quad \text{H } 8,61 \quad \text{Cl } 6,18\%$$

$$\text{Gef. } \text{, } 79,47 \quad \text{, } 8,73 \quad \text{, } 6,35\%$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +39^\circ \pm 4^\circ \text{ (c = 0,997 in Chlorof.)}$$

¹⁾ Helv. 28, 1497 (1945).

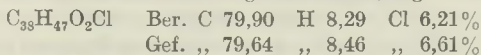
²⁾ *M. Ehrenstein* und *Th. O. Stevens*, J. Org. Chem. 5, 660 (1940).

³⁾ Alle Schmelzpunkte wurden nach *Koffler* unter dem Mikroskop thermoelektrisch bestimmt und sind somit korrigiert.

$\Delta^{20, 23}$ -3 β -Acetoxy-5-chlor-24,24-diphenyl-choladien (VI).

10 g des kristallisierten Δ^{23} -3 β -Acetoxy-5-chlor-24,24-diphenyl-cholens und 3,1 g Brom-succinimid übergoss man in einem Glaskolben mit 150 cm³ Tetrachlorkohlenstoff. Die Lösung wurde nun mit einer starken Glühbirne bestrahlt und zugleich am Rückfluss 20 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen nutschte man das gebildete Succinimid ab und wusch es mit etwas Tetrachlorkohlenstoff nach.

Die erhaltene klare gelbe Lösung des unbeständigen Bromids (V) kochten wir 2 $\frac{1}{2}$ Stunden am Rückflusskühler, wobei sich reichlich Bromwasserstoff entwickelte. Die Lösung wurde dann eingengt und zuletzt im Vakuum eingedampft. Den Rückstand kristallisierte man aus Isopropyläther um, wobei das gebildete $\Delta^{20, 23}$ -3 β -Acetoxy-5-chlor-24,24-diphenyl-choladien sich zuerst ausschied. Nach 2-maligem Umkristallisieren schmolz das reine Dien bei 196—199° unter Zersetzung. Ausbeute 5,56 g oder 55,7% der Theorie¹⁾.

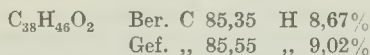


$$[\alpha]_D^{25} = +57^\circ \pm 4^\circ \quad (c = 1,042 \text{ in Chlorof.})$$

Aus der Mutterlauge liessen sich 850 mg (8,5% der Theorie) der unveränderten Äthylenverbindung (IV) vom Smp. 174—178° gewinnen.

 $\Delta^{5, 20, 23}$ -3 β -Acetoxy-24,24-diphenyl-cholatrien (VII).

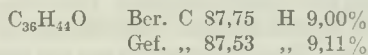
Eine bei der Umsetzung von 10 g Δ^{23} -3 β -Acetoxy-5-chlor-24,24-diphenyl-cholen mit Brom-succinimid in Tetrachlorkohlenstoff erhaltene Lösung wurde vom Succinimid abfiltriert und das Filtrat mit 15 cm³ Dimethylanilin versetzt. Nun dampfte man den Tetrachlorkohlenstoff ab und erhitze den Rückstand 15 Minuten zum Sieden. Nach dem Verdünnen mit Äther wurde das Dimethylanilin durch Ausschütteln mit Salzsäure und Wasser entfernt, die neutrale ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Rohtrien (9,04 g) kristallisierte aus Hexan in einer Ausbeute von 4,5 g = 48,3% der Theorie. Aus Äthanol oder Isopropanol umkristallisiert erhielten wir Nadeln vom Smp. 171—175°.

 $\Delta^{5, 20, 23}$ -3 β -Oxy-24,24-diphenyl-cholatrien (VIII).

9,04 g eines rohen Trien-acetates (VII) wurden in 100 cm³ Äthanol mit 3 g Kaliumcarbonat und etwas Wasser 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Die Lösung dampfte man dann im Vakuum ein und nahm den Rückstand in Äther auf. Es wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation aus Hexan erhielten wir $\Delta^{5, 20, 23}$ -3 β -Oxy-24,24-diphenyl-cholatrien (VIII) vom Smp. 136—140°. Ausbeute ausgehend von (IV) und ohne Isolierung der Zwischenstufen: 4,92 g = 57,4% der Theorie.

Beim Umlösen aus Äthanol entstanden feine Nadeln vom Smp. 162—166°, die, aus Hexan umkristallisiert, wieder bei 136—140° schmolzen. Es handelt sich hier offensichtlich um Polymorphie. Dementsprechend bildeten sich beim sehr langsamen Schmelzen der tiefer schmelzenden Krystalle ebenfalls kleine Nadeln, die dann bis 166° schmolzen. Dagegen konnten aus Hexan, auch beim Animpfen, die höher schmelzenden Krystalle nie erhalten werden.

Die Krystalle waren hygroskopisch und erst nach 1 $\frac{1}{2}$ -stündigem Trocknen bei 150° im Hochvakuum konnten richtige Analysenwerte erhalten werden.



$$[\alpha]_D^{20} = -2^\circ \pm 4^\circ \quad (c = 1,027 \text{ in Chlorof.})$$

¹⁾ Später wurde beobachtet, dass der Zusatz von 10 cm³ Eisessig beim Kochen der Bromverbindung die Ausbeute wesentlich erhöht.

$\Delta^{4,20,23}$ -3-Keto-24,24-diphenyl-cholatrien (IX).

4 g reines $\Delta^{5,20,23}$ -3 β -Oxy-24,24-diphenyl-cholatrien (VIII) wurden mit 30 cm³ Cyclohexanon und 150 cm³ Toluol übergossen, die Lösung zum Sieden erhitzt und langsam 50 cm³ Toluol abdestilliert. Währenddem tropfte man innerhalb 30 Minuten eine Lösung von 400 mg Aluminium-isopropylat in 50 cm³ trockenem Toluol zu. Nun wurde abgekühlt, mit 20 cm³ konzentrierter, wässriger Seignettesalzlösung versetzt und mit Wasserdampf destilliert. Der Rückstand wurde in Äther gelöst, die Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus Äthanol fiel das $\Delta^{4,20,23}$ -3-Keto-24,24-diphenyl-cholatrien (IX) als gallertige Masse aus, die sich gut abnutschen liess. Schmelzpunkt des Ketons 106—110°. Ausbeute 3,8 g = 95% der Theorie. Für die Analyse musste 1½ Stunden bei 120° im Hochvakuum getrocknet werden.

$C_{36}H_{42}O$ Ber. C 88,11 H 8,62%
Gef. „ 88,08 „ 8,89%

$[\alpha]_D^{21} = +140 \pm 4^\circ$ (c = 0,454 in Chlorof.)

Das in üblicher Weise bereitete und aus Äthanol umkrystallisierte Semicarbazon schmolz bei 168—170°

$C_{37}H_{45}ON_3$ Ber. N 7,67 Gef. N 7,51%

II. Abbau zu den Methylketonen.

Erster Abbauweg.

3 β -Acetoxy-5-chlor-pregnan-20-on (X).

5,56 g $\Delta^{20,23}$ -3 β -Acetoxy-5-chlor-24,24-diphenyl-choladien (VI) löste man in 120 cm³ alkoholfreiem Chloroform und 120 cm³ 80-proz. Essigsäure und kühlte mit Eiswasser ab. Unter gutem Rühren wurde bei einer Temperatur von 5—10° eine Lösung von 4,5 g Chromtrioxyd in 120 cm³ 80-proz. Essigsäure innerhalb einer halben Stunde zuge tropft. Hierauf wärmte man die Lösung auf 17—20° und rührte weitere 2½ Stunden bei der gleichen Temperatur.

Nun kühlten wir mit Eis-Kochsalz wieder ab und zerstörten noch vorhandenes Chromtrioxyd mit Hydrogensulfit. Den Rückstand der im Vakuum eingedampften Lösung erhitzte man zum Lösen der Chromsalze mit Wasser und extrahierte die erhaltene Suspension mit einem Äther-Chloroform-Gemisch. Letzteres wurde mit Wasser, mit Natronlauge und wieder mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach Krystallisation aus Aceton-Isopropyläther schmolz das 3 β -Acetoxy-5-chlor-pregnan-20-on bei 190—196°. Ausbeute 2,87 g = 75% der Theorie.

$C_{23}H_{35}O_3Cl$ Ber. C 69,94 H 8,93 Cl 8,98%
Gef. „ 69,90 „ 9,06 „ 8,77%

$[\alpha]_D^{25} = +68 \pm 4^\circ$ (c = 0,941 in Chlorof.)

 Δ^5 -3 β -Oxy-pregnan-20-on (Pregnenolon XII).

5,48 g einer rohen Fraktion von X aus 5,56 g Dien (VI) wurden in 90 cm³ Methanol gelöst, mit einer Lösung von 3 g Kaliumcarbonat in 15 cm³ Wasser versetzt und 2 Stunden am Rückfluss erhitzt. Man dampfte im Vakuum ein, löste den Rückstand in Äther, wusch mit Wasser, trocknete und dampfte ein. Aus Isopropyläther erhielten wir 1,89 g krystallisiertes Pregnenolon vom Smp. 185—191°. Im Gemisch mit einem authentischen Präparat trat keine Schmelzpunktserniedrigung ein. Die Ausbeute, bezogen auf VI, betrug somit 61,1% der Theorie oder, bezogen auf die Cholen-Verbindung (IV), 34,3% und unter Berücksichtigung der zurückgewonnenen Verbindung IV 37,4% der Theorie.

Aus den nicht mehr krystallisierenden Mutterlaugen ergab die Oxydation nach *Oppenauer* 170 mg Progesteron. Ferner konnten wir aus den Mutterlaugen von (VI) durch Abbau nach dem weiter unten beschriebenen dritten Weg weitere 70 mg Progesteron erhalten, so dass die totale Ausbeute an Pregnenolon und Progesteron zusammen, bezogen auf die eingesetzte Cholen-Verbindung (IV), 38,7% oder unter Berücksichtigung des wieder gewonnenen Ausgangsmaterials 42,2% der Theorie betrug.

Zweiter Abbauweg.

Oxydation von $\Delta^5, 20, 23$ - 3β -Acetoxy-24,24-diphenyl-cholatrien (VII)
und Verseifung zu Pregnenolon (XII).

1 g Trien-acetat (VII) löste man in 20 cm³ alkoholfreiem Chloroform und 20 cm³ 80-proz. Essigsäure und versetzte bei 0—3° mit einer Lösung von 800 mg Chromtrioxyd in 20 cm³ 80-proz. Essigsäure. Nach 2 Stunden Rühren bei der gleichen Temperatur wurde die Lösung vorsichtig mit etwas Hydrogensulfid versetzt, auf Zusatz von Wasser im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit Äther extrahiert. Die gewaschene und getrocknete Lösung wurde eingedampft, worauf man das Oxydationsprodukt 1 Stunde am Rückflusskühler mit 500 mg Kaliumcarbonat in 20 cm³ Methanol und 2 cm³ Wasser erhitzte. Die Lösung dampften wir nun im Vakuum ein, nahmen in Äther auf, wuschen mit Wasser, trockneten mit Natriumsulfat und dampften ein.

Nach Chromatographie über 30 g Aluminiumoxyd erhielten wir aus dem eingedampften Äthereluat durch Umkrystallisation aus Isopropyläther 260 mg Pregnenolon vom Smp. 182—190°. Die Ausbeute betrug somit 44% der Theorie (bezogen auf VII).

$C_{21}H_{32}O_2$	Ber. C 79,69	H 10,19%
	Gef. „ 79,64	„ 10,16%

Überführung von

3β -Acetoxy-5-chlor-pregnan-20-on (X) in Pregnenolon-acetat (XI).

1 g 3β -Acetoxy-5-chlor-pregnan-20-on wurde 15 Minuten in 5 cm³ Dimethylanilin zum Sieden erhitzt. Die abgekühlte Lösung versetzte man mit Äther, wusch mit verdünnter Salzsäure und Wasser, trocknete und dampfte ein. Die erhaltenen 830 mg Rückstand gaben aus Petroläther 500 mg Krystalle von sehr unscharfem Smp. (88—132°). Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Hexan stieg der Schmelzpunkt auf 126—148°. Das Produkt gab keine Schmelzpunktserniedrigung mit Pregnenolon-acetat (XI). Durch Verseifen mit Kaliumcarbonat gewannen wir ein nicht ganz reines Pregnenolon (XII) vom Smp. 178—188°.

Dritter Abbauweg.

Oxydation von $\Delta^4, 20, 23$ -3-Keto-24,24-diphenyl-cholatrien (IX)
zu Progesteron (XIII).

Eine Lösung von 1 g des reinen Ketons (IX) in 20 cm³ Chloroform und 20 cm³ 80-proz. Essigsäure kühlte man mit Eiswasser ab und tropfte unter Rühren bei einer Temperatur von 0—3° eine Lösung von 820 mg Chromtrioxyd in 20 cm³ 80-proz. Essigsäure zu. Nach 80 Minuten wurde nicht umgesetztes Chromtrioxyd mit Natriumhydrogensulfid vorsichtig zersetzt und die Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in heissem Wasser aufgenommen und die Suspension mit Äther-Chloroform ausgeschüttelt. Den Extrakt wusch man mit Wasser, Natronlauge und Wasser, trocknete ihn und dampfte ihn ein. Den Rückstand (1,05 g) löste man in Benzol und zog die Benzollösung mehrmals mit 50-proz. Schwefelsäure aus. Die stark mit Wasser verdünnten Schwefelsäurelösungen extrahierte man mit Äther, wusch die ätherische Lösung mit Natronlauge und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Der Rückstand krystallisierte fast vollständig beim Befeuchten mit Isopropyläther. Das Krystallisat war nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identisch mit Progesteron. Ausbeute 510 mg = 79,6% der Theorie.

$C_{21}H_{30}O_2$	Ber. C 80,20	H 9,64%
	Gef. „ 80,44	„ 9,59%

$[\alpha]_D^{25} = +188^\circ \pm 4^\circ$ (c = 0,979 in Äthanol)

Überführung des Trien-acetates (VII) in Progesteron
ohne Abtrennung der Zwischenstufen.

8,5 g eines durch Verseifung aus VII erhaltenen Rohtrien (VIII) wurden in der oben beschriebenen Weise nach *Oppenauer* oxydiert und aufgearbeitet, worauf man das

erhaltene Rohketon IX mit 7 g Chromtrioxyd in 180 cm³ Chloroform und 360 cm³ 80-proz. Essigsäure oxydierte. Das in 100 cm³ Benzol gelöste Oxydationsgemisch gab nach mehrmaliger Extraktion mit 50-proz. Schwefelsäure 3,42 g eines zähen Öles, aus dem durch Umkrystallisieren aus Äthanol-Wasser 1,47 g Progesteron auskrystallisierten. Aus den Mutterlaugen liessen sich in derselben Weise nochmals 0,87 g Progesteron gewinnen. Das Progesteron schmolz bei 127—129°. Die totale Ausbeute betrug 2,34 g oder 42,6% der Theorie, bezogen auf eingesetztes Acetoxy-cholen (IV).

III. Derivate des 3,7,12-Trioxy-pregnan-20-ons.

3-Oxy-7,12-diacetoxy-pregnan-20-on (XIV).

Aus 500 g rohem Triacetoxy-pregnan-20-on, hergestellt nach der Mitteilung III¹⁾ dieser Reihe, wurden mit Hilfe von *Girard*-P-Reagens 260 g Ketonanteil isoliert. Diesen löste man in 1 Liter Methanol, versetzte mit einer Lösung von 70 g Kaliumcarbonat in 150 cm³ Wasser und kochte zwei Stunden am Rückfluss. Nun wurde der Alkohol auf Zusatz von Wasser im Vakuum eingedampft und das Verseifungsprodukt in Äther-Chloroform-Gemisch gelöst. Der Rückstand der gewaschenen, getrockneten und eingedampften Lösung gab aus Essigester-Isopropyläther beim Animpfen 44 g Monoacetat des 3,7,12-Trioxy-pregnan-20-ons, das rein bei 232—234° schmolz. Aus den eingeengten Mutterlaugen schieden sich nun beim Stehen 38 g des Diacetats (XIV) aus, welches nach Umkrystallisation bei 190—191° schmolz.

C ₂₃ H ₃₈ O ₆	Ber. C 69,09	H 8,81%
	Gef. ,, 69,00	„ 8,68%

$$[\alpha]_D^{21} = +126^\circ \pm 4^\circ \quad (c = 0,935 \text{ in Chlorof.})$$

7,12-Diacetoxy-pregnan-3,20-dion (XV).

250 mg 3-Oxy-7,12-diacetoxy-pregnan-20-on wurden in 10 cm³ 90-proz. Essigsäure gelöst, mit der Lösung von 50 mg Chromtrioxyd in 10 cm³ 90-proz. Essigsäure versetzt und 3 Stunden bei 20° stehen gelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielten wir 240 mg eines neutralen, rohen Krystallisats. Aus Chloroform-Aceton umkrystallisiert schmolz das 7,12-Diacetoxy-pregnan-3,20-dion (XV) bei 266—270°.

C ₂₃ H ₃₆ O ₆	Ber. C 69,42	H 8,39%
	Gef. ,, 69,56	„ 8,30%

$$[\alpha]_D^{21} = +117,5^\circ \pm 4^\circ \quad (c = 0,995 \text{ in Chlorof.})$$

Die Analysen und die Bestimmung der Drehungen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Hrn. Dr. *Gysel* durchgeführt.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel
Pharmazeutische Abteilung.

¹⁾ *Ch. Meystre* und *K. Miescher*, *Helv.* **28**, 1497 (1945).

84. Die Dihydroderivate der rechtsdrehenden Mutterkornalkaloide

(11. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾)

von A. Stoll, A. Hofmann und Th. Petrzilka.

(25. III. 46.)

In der 9. Mitteilung²⁾ dieser Reihe wurden die Darstellung und die Eigenschaften der Dihydroderivate der natürlichen linksdrehenden Mutterkornalkaloide beschrieben. Es wurde dort bereits auf den Unterschied in der Hydrierbarkeit bei den links- und rechtsdrehenden Isomeren hingewiesen. Während die linksdrehenden Alkaloide, denen die Lysergsäure zugrunde liegt, in Dioxanlösung, mit Wasserstoff unter Druck bei schwach erhöhter Temperatur und mit Palladium als Katalysator glatt in die einheitlichen Dihydro-lysergsäure-Derivate übergehen, bleiben unter diesen Bedingungen ihre Isomeren, die Alkaloide mit Iso-lysergsäure-Struktur, unverändert.

Unter schärferen Hydrierungsbedingungen, z. B. in Eisessiglösung mit Platinoxid-Katalysator, nimmt indessen die Iso-lysergsäure sowohl als solche wie als Bestandteil der rechtsdrehenden Mutterkornalkaloide Wasserstoff auf, wie bereits *W. A. Jacobs* und *L. C. Craig*³⁾ festgestellt haben. Diese Autoren erhielten aber, wie übrigens auch bei der Hydrierung der linksdrehenden Mutterkornalkaloide, keine klaren Ergebnisse, da bei der Hydrierung von Ergotaminin und von Ergotinin nur amorphe Reduktionsprodukte gewonnen werden konnten. Aus solchen isolierten sie nach alkalischer Hydrolyse in geringer Ausbeute eine kristallisierte, rechtsdrehende Dihydro-lysergsäure, die sie als γ -Dihydro-lysergsäure bezeichneten.

Unsere eigene Untersuchung mit den Alkaloiden der Iso-lysergsäurereihe führte nun zu kristallisierten und wohldefinierten Hydrierungsprodukten. Das ist einerseits auf wohlabgestimmte Hydrierungsbedingungen, andererseits aber auch darauf zurückzuführen, dass wir in jedem Fall von einheitlichen Substanzen ausgingen, während die amerikanischen Autoren, wenigstens zum Teil, mit Gemischen arbeiteten⁴⁾. Mit Platinoxid- oder Palladium-Katalysator in Eisessiglösung und bei einem Wasserstoffdruck von 10 bis 20 Atmosphären erhielten wir aus allen sechs bis heute bekannten rechtsdrehenden Mutterkornalkaloiden, die sich von den natürlichen, linksdrehenden Isomeren ableiten, in einer Ausbeute von ungefähr 80% schön kristallisierte Dihydroderivate.

¹⁾ 10. Mitteilung, *Helv.* **28**, 1283 (1945).

²⁾ *A. Stoll* und *A. Hofmann*, *Helv.* **26**, 2070 (1943).

³⁾ *J. Biol. Chem.* **115**, 227 (1936).

⁴⁾ Über die Charakterisierung von Ergotinin als Gemisch vgl. *A. Stoll* und *A. Hofmann*, *Helv.* **26**, 1570 (1943).

Auffallenderweise liefert jedes rechtsdrehende Alkaloid zwei isomere Dihydroverbindungen, was darauf beruht, dass die den rechtsdrehenden Alkaloiden zugrunde liegende Iso-lysergsäure unter den beschriebenen Bedingungen in zwei isomere Dihydro-iso-lysergsäuren, die bis jetzt nicht ineinander übergeführt werden konnten, übergeht. Solange über die strukturellen Beziehungen dieser Isomeren nichts Näheres bekannt ist, bezeichnen wir sie als Dihydro-iso-lysergsäure(I) und Dihydro-isolysergsäure(II) und gebrauchen diese Kennzeichnung auch für die entsprechenden Dihydro-alkaloide, also z. B. Dihydro-ergotaminin(I) und Dihydro-ergotaminin(II).

Die bei der Reduktion anfallenden Gemische der beiden isomeren Dihydro-alkaloide liessen sich auf Grund starker Unterschiede in den Löslichkeiten und Krystallisationseigenschaften der Komponenten und mittels der chromatographischen Adsorptionsanalyse in die einheitlichen Bestandteile zerlegen. Es stellte sich dabei heraus, dass den ohne Krystalllösungsmittel krystallisierenden, an der Aluminiumoxydsäule nur schwach haftenden Isomeren die Dihydro-iso-lysergsäure(I) zugrunde liegt, während die mit Krystalllösungsmittel krystallisierenden, bei der Adsorptionsanalyse gut haftenden Alkaloide Derivate der Dihydro-iso-lysergsäure(II) sind. Die Dihydro-iso-lysergsäure(I)-Alkaloide der Ergotamin- und der Ergotoxin-Gruppe sind zudem in den üblichen organischen Lösungsmitteln schwerlöslich und drehen in Pyridin stark positiv, während ihre Isomeren leicht löslich sind und in Pyridin nur ein schwaches Drehvermögen besitzen. Von dieser Regel weichen die beiden Dihydro-ergobasinine ab. Das Dihydro-ergobasinin(I) dreht in Pyridin weniger stark als Dihydro-ergobasinin(II) und ist in vielen organischen Lösungsmitteln leichter löslich als dieses.

Das Verhältnis der Ausbeuten der beiden Isomeren ist vom verwendeten Katalysator abhängig; Palladiummohr liefert sie zu etwa gleichen Teilen. Bei der Hydrierung mit Platinoxid-Katalysator verhalten sich die Ausbeuten von Dihydro-iso-lysergsäure(I)-Derivat zu Dihydro-iso-lysergsäure(II)-Verbindung ungefähr wie 1:9.

Einige charakteristische Eigenschaften der Dihydroderivate der rechtsdrehenden Mutterkornalkaloide sind in der Tabelle 1 zusammengestellt.

Die charakteristische blauviolette Fluoreszenzfarbe, welche die Lösungen der natürlichen Mutterkornalkaloide im ultravioletten Licht so intensiv zeigen, erscheint bei den Substanzen der beiden isomeren Dihydro-iso-lysergsäure-Reihen nur noch sehr schwach. Dagegen zeigen die Dihydro-iso-lysergsäuren und ihre Derivate mit Eisessig, der eine Spur Eisen(III)-chlorid enthält, und konz. Schwefelsäure eine schöne, tiefviolettblaue *Keller'sche* Farbreaktion mit un-
verminderter Intensität.

Tabelle 1.

Die Dihydroderivate der rechtsdrehenden Mutterkornalkaloide.

	Smp. ¹⁾ unter Zers.	$[\alpha]_D^{20}$ (Pyridin)	Typische Krystallisation
Dihydro-ergotaminin(I) $C_{33}H_{37}O_5N_5$	236°	+ 97°	aus Alkohol in 6-eckigen Blättchen
Dihydro-ergotaminin(II) $C_{33}H_{37}O_5N_5$	206°	- 7°	aus Aceton in rechteckigen Platten
Dihydro-ergosinin(I) $C_{30}H_{39}O_5N_5$	234°	+ 108°	aus Alkohol in langen Nadeln
Dihydro-ergosinin(II) $C_{30}H_{39}O_5N_5$	223°	+ 3°	aus Aceton in feinen Nadeln
Dihydro-ergocristinin(I) $C_{35}H_{41}O_5N_5$	248°	+ 109°	aus Alkohol in Polyedern
Dihydro-ergocristinin(II) $C_{35}H_{41}O_5N_5$	175°	+ 13°	aus Aceton in 6- oder 8-eckigen Platten
Dihydro-ergokryptinin(I) $C_{32}H_{43}O_5N_5$	268°	+ 126°	aus Methylenchlorid-Methanol in langen Prismen
Dihydro-ergokryptinin(II) $C_{32}H_{43}O_5N_5$	226°	+ 26°	aus Methylenchlorid-Petroläther in spießförmigen Nadeln
Dihydro-ergocorninin(I) $C_{31}H_{41}O_5N_5$	264°	+ 147°	aus Chloroform-Alkohol in langen Nadeln
Dihydro-ergocorninin(II) $C_{31}H_{41}O_5N_5$	180°	+ 32°	aus Methylenchlorid in massiven 6-eckigen Platten
Dihydro-ergobasinin(I) $C_{19}H_{25}O_2N_3$	211°	+ 8°	aus Essigester-Methanol in Blättchen
Dihydro-ergobasinin(II) $C_{19}H_{25}O_2N_3$	212°	+ 45°	aus Aceton in massiven, schräg abgeschnittenen Prismen

Spaltung der Dihydroderivate der rechtsdrehenden Mutterkornalkaloide mit Hydrazin und mit Alkali.

Die Alkaloide der Lysergsäure- und der Iso-lysergsäure-Reihe werden beim Kochen mit Kalilauge in *d*-Lysergsäure bzw. *d*-Iso-lysergsäure, die aber durch Alkalieinwirkung ebenfalls in *d*-Lysergsäure umgelagert wird, und in eine peptidartige Fraktion gespalten. Im Falle des Ergobasins ist das zweite Spaltstück Propanolamin²⁾. Die Spaltung der polypeptidartigen Mutterkornalkaloide durch Hydrazin liefert den Lysergsäure-Rest hauptsächlich in Form des *d,l*-Iso-lysergsäure-hydrazids. Mit Hydrazin wird die Lysergsäure

¹⁾ Sämtliche Schmelzpunkte dieser Arbeit, mit Ausnahme der auf dem Block bestimmten, sind korrigiert. Da sich alle hier beschriebenen Substanzen in der Nähe des Schmelzpunktes zersetzen, sind die Werte stark von der Schnelligkeit des Erhitzens abhängig und besitzen daher nur relative Bedeutung.

²⁾ W. A. Jacobs und L. C. Craig, J. Biol. Chem. **104**, 547 (1934); Sci. **82**, 16 (1935), sowie weitere Publikationen dieser Autoren.

demnach racemisiert und das Gleichgewicht zwischen der Lysergsäure und der Iso-lysergsäure stark zugunsten der letzteren verschoben¹⁾.

Der Eintritt von zwei Wasserstoffatomen in den Lysergsäure-Rest bewirkt bei den Dihydroderivaten der linksdrehenden Mutterkornalkaloide eine Stabilisierung, so dass bei deren Spaltung mit Alkali oder mit Hydrazin weder eine Umlagerung noch eine Racemisierung eintritt und der Dihydro-lysergsäure-Rest unverändert als (-)-Dihydro-*d*-lysergsäure bzw. als (-)-Dihydro-*d*-lysergsäure-hydrazid erhalten wird²⁾.

Auch bei den Dihydroderivaten der Iso-lysergsäure(I)-Reihe ist durch die Wasserstoffanlagerung eine Stabilisierung eingetreten, doch nicht so durchgreifend wie bei den Dihydro-lysergsäure-Alkaloiden. Bei der Spaltung mit Hydrazin tritt gleichfalls weder eine Isomerisierung noch eine Racemisierung ein, und man erhält die den Alkaloiden dieser Reihe zugrunde liegende Säure unverändert in Form des (-)-Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(I)-hydrazids. Bei der Spaltung mit Alkali dagegen findet eine Umlagerung statt, die zur (-)-Dihydro-*d*-lysergsäure führt. Im Verlauf der alkalischen Hydrolyse ist also eine Isomerisierung an einer hydrierten Säure aus der Iso-lysergsäure-Reihe in die Lysergsäure-Reihe eingetreten, und zwar irreversibel; denn die Dihydro-lysergsäure bleibt unter den üblichen Umlagerungsbedingungen mit Alkali oder Säure unverändert. Diese bei der alkalischen Spaltung beobachtete irreversible Umlagerung unterscheidet sich von der reversiblen Lysergsäure-Iso-lysergsäure-Umlagerung weiterhin dadurch, dass sie bisher nur gekoppelt, d. h. mit der energiereichen Bedingung der erschwerenden Hydrolyse erzielt werden konnte. Wird nämlich das aus dem Dihydro-iso-lysergsäure(I)-hydrazid mit salpetriger Säure gewonnene Azid alkalisch verseift, was viel leichter vonstatten geht als die alkalische Spaltung des Dihydro-alkaloids, so tritt nur eine kaum merkliche Isomerisierung ein. Die Umlagerung erfolgt indessen, wenn der Dihydro-iso-lysergsäure(I)-methylester, der stabiler ist als das Azid, alkalisch verseift wird. Praktisch keine Umlagerung findet statt, wenn das Azid mit Silbercarbonat gespalten wird. Man erhält so die freie Dihydro-iso-lysergsäure(I), die nach ihrer Herkunft und ihrer optischen Drehung als (-)-Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(I) zu bezeichnen ist.

Als freie Säure lässt sich Dihydro-iso-lysergsäure(I) nicht in Dihydro-lysergsäure isomerisieren, selbst Kochen mit Alkali lässt sie unverändert. Auch Versuche zur Umlagerung von Alkaloiden der Dihydro-iso-lysergsäure(I)-Reihe in Dihydro-lysergsäure-Alkaloide, z. B. von Dihydro-ergocorninin(I) in Dihydro-ergocornin verliefen

¹⁾ A. Stoll und A. Hofmann, Z. physiol. Ch. **250**, 7 (1937).

²⁾ A. Stoll und A. Hofmann, Helv. **26**, 2074 (1943).

erfolglos. Die Umlagerung hängt, wie erwähnt, vom Ablauf einer anderen chemischen Reaktion an der Molekel unter energischen Bedingungen ab.

Die Elementaranalyse der Dihydro-iso-lysergsäure(I) stimmt auf die Bruttoformel $C_{16}H_{18}O_2N_2 \cdot H_2O$. Die etwas zu hohen C-Werte sind wahrscheinlich auf Spuren beigemischter Dihydro-lysergsäure zurückzuführen. Die Säure enthält also in freier Form ein H_2O mehr als die bis anhin bekannten Dihydro-lysergsäuren, während sie gebunden, in den Alkaloiden und einfacheren Derivaten, wie die Analysen einwandfrei zeigen, der Zusammensetzung $C_{16}H_{18}O_2N_2$ entspricht. Bei der Molekel Wasser, das die freie Säure mehr enthält, handelt es sich wohl kaum um Krystallwasser; denn es liess sich beim Trocknen im Hochvakuum bei $135-140^{\circ}$ nicht entfernen.

Einfachere Verhältnisse als bei der Dihydro-iso-lysergsäure(I)-Reihe wurden bei der Hydrolyse der Dihydro-iso-lysergsäure(II)-Alkaloide angetroffen. Sowohl die direkte Hydrolyse der Dihydro-Alkaloide durch Kochen mit Kalilauge als auch die Spaltung mit Hydrazin und die Verseifung des dabei anfallenden Hydrazids über das Azid führten zu der gleichen rechtsdrehenden Säure, die nach ihrer Herkunft und ihrer optischen Drehung als (+)-Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(II) zu bezeichnen ist. Diese erleidet also zum Unterschied von der Dihydro-iso-lysergsäure(I) bei der alkalischen Hydrolyse keine Umlagerung. Auch als freie Säure ist sie gegen isomerisierende Einflüsse stabil. Sie dürfte identisch sein mit der Säure, die *W. A. Jacobs* und *L. C. Craig* bei der alkalischen Hydrolyse ihrer amorphen Reduktionsprodukte von Ergotinin und Ergotaminin erhielten und als γ -Dihydro-lysergsäure bezeichneten. Diese Autoren geben für ihre Präparate allerdings ein spezifisches Drehvermögen $[\alpha]_D^{25} = +32^{\circ}$ (in Pyridin) an¹), während unsere Präparate stets $[\alpha]_D^{20} = +17^{\circ}$ (in Pyridin) aufwiesen.

Der exakte Nachweis, dass es sich bei den durch Hydrolyse erhaltenen Dihydro-iso-lysergsäuren(I) und (II) um die unveränderten Grundsubstanzen der Dihydroverbindungen der rechtsdrehenden Mutterkornalkaloide handelt, liess sich durch Partialsynthese der Dihydro-ergobasinine(I) und (II) erbringen. Dihydro-iso-lysergsäure(I) gab bei der säureamidartigen Verknüpfung mit *l*-(+)-2-Aminopropanol-(1), wie sie für die Partialsynthese des Ergobasins entwickelt worden ist²), ein Kondensationsprodukt, das mit Dihydro-ergobasinin(I) identisch ist. Aus Dihydro-iso-lysergsäure(II) wurde gleicherweise Dihydro-ergobasinin(II) erhalten.

Zur Charakterisierung der zwei isomeren Dihydro-iso-lysergsäuren und zu deren Vergleich mit der Dihydro-lysergsäure werden

¹) *J. Biol. Chem.* **115**, 227 (1936). Im experimentellen Teil wird auch ein Drehwert $[\alpha]_D^{25} = +16^{\circ}$ ($c = 0,235$ in Pyridin) erwähnt.

²) *A. Stoll* und *A. Hofmann*, *Helv.* **26**, 944 (1943).

im experimentellen Teil noch einige einfache, leicht zugängliche Derivate beschrieben. Es sind dies die beim Abbau der Dihydro-Alkaloide mit Hydrazin anfallenden Hydrazide, dann die Azide, die Amide und die Methylester. Charakteristische Eigenschaften der drei Dihydrosäuren und ihrer einfachen Derivate sind in Tabelle 2 einander gegenübergestellt.

Als chemisches Merkmal der Dihydro-iso-lysergsäure(I) sei hervorgehoben, dass bei ihr Umsetzungen an der Carboxylgruppe, z. B. die Reaktion des Azids mit einem Amin, bedeutend träger verlaufen als bei den beiden isomeren Säuren.

Tabelle 2.

Eigenschaften der Dihydro-iso-lysergsäuren(I) und (II) und der Dihydro-lysergsäure und ihrer einfachen Derivate.

	Dihydro-iso-lysergsäure(I)	Dihydro-iso-lysergsäure(II)	Dihydro-lysergsäure
Säure			
Bruttoformel . . .	$C_{16}H_{18}O_2N_2 \cdot H_2O$	$C_{16}H_{18}O_2N_2$	$C_{16}H_{18}O_2N_2$
Schmelzpunkt . . .	280° (Block)	310° (Block)	318° (Block)
$[\alpha]_D^{20}$ (in Pyridin) .	-86°	+17°	-122°
Krystallisation aus Wasser	unregelmässige Blättchen	massive Polyeder	6-eckige Blättchen
Hydrazid			
Bruttoformel . . .	$C_{16}H_{20}ON_4$	$C_{16}H_{20}ON_4$	$C_{16}H_{20}ON_4$
Schmelzpunkt . . .	227°	260°	247°
$[\alpha]_D^{20}$ (in Pyridin) .	-23°	+56°	-123°
Krystallisation aus Methanol	Nadeln	Nadeln	Nadeln
Azid			
$[\alpha]_D^{20}$ (in Dioxan) .	-48°		-79°
Krystallisation aus Äther	Prismen	amorph	Prismen
Amid			
Bruttoformel . . .	$C_{16}H_{19}ON_3$	$C_{16}H_{19}ON_3$	$C_{16}H_{19}ON_3$
Schmelzpunkt . . .	275° (Block)	307° (Block)	276° (Block)
$[\alpha]_D^{20}$ (in Pyridin) .	0°	+17°	-131°
Krystallisation aus Methanol	4- oder 6-eckige Platten	Prismen	Prismen und Platten
Methylester			
Bruttoformel . . .	$C_{17}H_{20}O_2N_2$	$C_{17}H_{20}O_2N_2$	$C_{17}H_{20}O_2N_2$
Schmelzpunkt . . .	190°		187°
$[\alpha]_D^{20}$ (in Pyridin) .	-82°		-96°
Krystallisation aus wäss. Methanol	lange Prismen	amorph	lange Prismen

Zusammenfassung.

Während von der natürlichen, nicht hydrierten *d*-Lysergsäure und ihren Derivaten zwei isomere Reihen bekannt sind, die Lysergsäure-Reihe der linksdrehenden Mutterkornalkaloide und die Iso-lysergsäure-Reihe der rechtsdrehenden Mutterkornalkaloide, wurden bei der Dihydrostufe drei isomere Reihen festgestellt und präparativ zugänglich gemacht. Die Lysergsäure-Alkaloide geben in nahezu quantitativer Ausbeute nur ein kristallisiertes Dihydroderivat, die Iso-lysergsäure-Alkaloide dagegen deren zwei, die vorläufig mit (I) und (II) bezeichnet werden.

Während die Lysergsäure und die Iso-lysergsäure und ihre Derivate die bekannte reversible Umlagerung zeigen, sind die drei Isomeren der Dihydrostufe so weit stabilisiert, dass einzig aus der Dihydro-iso-lysergsäure(I)-Struktur eine Umlagerung in die Dihydro-lysergsäure möglich ist. Diese Umlagerung verläuft aber irreversibel und tritt anscheinend nur ein, wenn gleichzeitig eine chemische Reaktion an der Molekel, z. B. die energische Verseifung an der Carboxylgruppe, stattfindet.

Die bisher durchgeführten Umsetzungen und die dabei ermittelten Zusammenhänge sind auf Tafel I schematisch dargestellt, wobei bemerkt werden muss, dass die strukturellen Verhältnisse, die den beschriebenen Umsetzungen und Isomeren zugrunde liegen, noch nicht abgeklärt sind. Erst später, bei einer Besprechung der für die drei Reihen in Betracht kommenden Strukturformeln erscheint es möglich, auch die Stereoisomeren, die bei der Hydrierung der charakteristischen Doppelbindung entstehen können, zu diskutieren. *F. C. Uhle* und *W. A. Jacobs*¹⁾ haben angenommen, dass sowohl bei der Synthese der Dihydro-lysergsäure als auch bei der Hydrierung von Lysergsäure bzw. Mutterkornalkaloiden mehrere Stereoisomere entstehen und dass daher die Identifizierung des synthetischen Präparates mit dem Dihydroderivat natürlicher Provenienz mit identischen Gemischen von Isomeren erfolgt sei.

Die hier und in der 9. Mitteilung dieser Reihe²⁾ beschriebenen Versuche ergaben keine Anhaltspunkte für das Vorliegen von stereoisomeren Gemischen bei den Dihydroverbindungen. Es sei im Gegenteil hervorgehoben, dass sich die Hydrierungsprodukte bei mannigfaltigen Fraktionierungsversuchen, zu denen auch die für eine Trennung besonders geeigneten Salze der Acylweinsäuren herangezogen wurden, als einheitlich erwiesen haben. Für die Einheitlichkeit der Hydrierungsprodukte spricht ferner, dass bei der Hydrierung mit verschiedenartigen Katalysatoren, wie im Beispiel des Ergotaminins gezeigt wird, zwar das Verhältnis der Ausbeuten an Dihydroderivaten

¹⁾ *F. C. Uhle* und *W. A. Jacobs*, *J. Org. Chem.* **10**, 76 (1945).

²⁾ *A. Stoll* und *A. Hofmann*, *Helv.* **26**, 2070 (1943).

der beiden Reihen (I und II) grossen Schwankungen unterliegt, dass aber die Hydrierungsprodukte selbst sich als optisch einheitlich und in beiden Versuchen als identisch erwiesen haben.

Die verhältnismässig stabilen, einheitlichen Dihydrosäuren sollen uns als geeignete Ausgangsmaterialien für die Abklärung der Feinstruktur der Lysergsäure, des wichtigsten Bestandteils der Mutterkornalkaloide, und ihrer Umwandlung zur Iso-lysergsäure und ihren Derivaten dienen.

Experimenteller Teil.

Für die nachstehend beschriebenen Hydrierungen wurde die in der 9. Mitteilung dieser Reihe¹⁾ beschriebene und abgebildete Apparatur benutzt.

Als optimale Bedingungen für die katalytische Hydrierung der rechtsdrehenden Mutterkornalkaloide in Eisessig mit Palladiummohr oder Platinoxid-Katalysator ermittelten wir einen Wasserstoffdruck von 10 bis 25 Atm. und eine Hydrierdauer von 2 bis 3 Stunden bei Raumtemperatur. Es wurden so Ausbeuten an kristallisierten Dihydroderivaten von ungefähr 80% erzielt, die in Anbetracht der Empfindlichkeit der Mutterkornalkaloide als gut bezeichnet werden dürfen. Bei höheren Wasserstoffdrücken nimmt die Bildung von amorphen, wahrscheinlich höher hydrierten Produkten zu. Bei niedrigeren Drücken muss die Hydrierungsdauer verlängert werden, so dass die zersetzende und umlagernde Wirkung des Eisessigs auf die nicht hydrierten Alkaloide in Erscheinung tritt.

Am Beispiel des Ergotamins werden die Hydrierung mit Platinoxid-Katalysator und mit Palladiummohr, beim Ergobasinin und Ergocristinin auch die Trennung und Reindarstellung der Reaktionsprodukte ausführlich beschrieben. Dieselbe Arbeitsweise lässt sich mit kleinen Anpassungen bei der Aufarbeitung der Hydrierungsprodukte auf die anderen Alkaloide übertragen. Um Raum zu sparen, verzichten wir auf deren ausführliche Wiedergabe.

1. Dihydro-ergotaminin(I) und (II).

a) Hydrierung mit Platinoxid-Katalysator: 1,0 g Ergotaminin, $C_{33}H_{35}O_5N_5$, wurde als feines Pulver in 30 cm³ Eisessig aufgeschlemmt und mit 0,2 g Platinoxid²⁾ unter einem Wasserstoffdruck von 22 Atm. bei 20° 2 Stunden geschüttelt.

Die durch Filtration vom Katalysator befreite, braunviolette Lösung dampfte man im Vakuum zum Sirup ein, löste diesen in 50 cm³ 50-proz. wässrigem Alkohol und sättigte mit festem Kaliumcarbonat. Die alkoholische Schicht wurde abgetrennt und mit 500 cm³ Äther verdünnt, wodurch wenig Zersetzungsprodukte als dunkle Flocken ausgefällt wurden. Man filtrierte unter Zusatz von 0,1 g Tierkohle durch eine Talkschiebe auf der Nutsche und erhielt beim Eindampfen des hellgelben Filtrates zur Trockne 0,95 g Hydrierungsprodukt.

Beim Aufnehmen in 10 cm³ absolutem Alkohol kristallisierte eine kleine Fraktion (0,05 g) von noch unreinem Dihydro-ergotaminin(I) in feinen Blättchen aus. $[\alpha]_D^{20} = +125^{\circ}$ (in Pyridin).

Der Rückstand der zur Trockne eingedampften Mutterlauge wurde in wenig Chloroform, das 1% Alkohol enthielt, gelöst und auf eine Säule aus 180 g Aluminiumoxyd (Merck) gegeben. Beim Entwickeln mit dem gleichen Lösungsmittel bildeten sich drei Hauptzonen, die im ultravioletten Licht als mehr oder weniger stark blauleuchtende Abschnitte sichtbar waren. Da die Fluoreszenzfarbe der hydrierten Mutterkornalkaloide bei weitem nicht so intensiv und charakteristisch ist wie bei den nicht hydrierten Alkaloiden, ist es vorteilhafter, nach dem Durchlaufverfahren zu arbeiten. Fraktionen von je 5 cm³

¹⁾ l. c.

²⁾ Adams und Shriner, Org. Synth. 8, 92 (1928).

des Filtrates wurden eingedampft und die Rückstände gewogen. Aus der ersten, am schnellsten wandernden Zone hinterblieben 0,13 g Rückstand. Mit wenig Alkohol aufgenommen, kristallisierten daraus 0,065 g rohes Dihydro-ergotaminin(I). $[\alpha]_D^{20} = +135^{\circ}$ (in Pyridin).

Aus dem Rückstand der zweiten Zone, 0,04 g, kristallisierten beim Aufnehmen mit Alkohol 0,02 g unverändertes Ergotaminin als dreieckige Blättchen aus. $[\alpha]_D^{20} = +375^{\circ}$ (in Pyridin).

Die dritte Zone hinterliess als Verdampfungsrückstand 0,62 g rohes Dihydro-ergotaminin(II). $[\alpha]_D^{20} = -15^{\circ}$ (in Pyridin). Kleine Zwischenfraktionen lieferten meist dunkelgefärbte Rückstände und kristallisierten nicht.

Das rohe Dihydro-ergotaminin(I) wurde in Chloroform-Alkohol-Gemisch (1:1) gelöst und kristallisierte nach dem Abdampfen des Chloroforms aus dem verbleibenden Alkohol in sechseckigen Blättchen (0,085 g). Es ist in den üblichen organischen Lösungsmitteln schwer löslich, löst sich aber leicht in Pyridin oder in Eisessig. Smp. 236° .

Für die Elementaranalyse wurde ein Präparat von Dihydro-ergotaminin(I) verwendet, das durch Hydrierung mit Palladiummohr als Katalysator (siehe nachstehend unter b)) gewonnen worden war.

Keller'sche Farbreaktion: 0,25 mg Substanz, gelöst in 1 cm³ Eisessig, der eine Spur Eisen(III)-chlorid enthält, gibt beim Unterschichten und Durchschütteln mit 1 cm³ konz. Schwefelsäure eine beständige, intensiv violettblaue Färbung.

Das Dihydro-ergotaminin(II) liess sich durch Umkrystallisieren aus Aceton, aus dem sich klare, rechteckige Platten abscheiden, reinigen. Die Krystalle, die an der Luft schnell verwittern, enthalten Krystalllösungsmittel und schmelzen bei 206° ; sie sind in Alkohol und in Chloroform leicht löslich. Zur Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

3,210 mg Subst. gaben 8,002 mg CO₂ und 1,953 mg H₂O

3,457 mg Subst. gaben 0,368 cm³ N₂ (19° , 742 mm)

$C_{33}H_{37}O_5N_5$	Ber. C 67,89	H 6,39	N 12,01%
	Gef. ,, 67,99	,, 6,81	,, 12,15%

$[\alpha]_D^{20} = -7^{\circ}$ (c = 0,4 in Pyridin)

Keller'sche Farbreaktion: Violettblau.

b) Hydrierung mit Palladiummohr als Katalysator: 1,0 g Ergotaminin wurden in 30 cm³ Eisessig suspendiert und mit 0,3 g Palladiummohr¹⁾ unter einem Wasserstoffdruck von 25 Atm. bei Raumtemperatur 4 Stunden geschüttelt.

Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und mit Natriumhydrogencarbonatlösung und darauf mit Wasser ausgeschüttelt. Den Rückstand der mit Natriumsulfat getrockneten, mit wenig Norit entfärbten und hierauf eingedampften Lösung nahm man mit 3 cm³ Alkohol auf, aus dem 0,36 g rohes Dihydro-ergotaminin(I) auskristallisierten. Durch Lösen in einem Gemisch von gleichen Teilen Methylenchlorid und Methanol und Abdampfen des Methylenchlorids wurden feine Blättchen vom Smp. 230° und mit der spez. Drehung $[\alpha]_D^{20} = +132^{\circ}$ (in Pyridin) erhalten. Da das rohe Dihydro-ergotaminin(I) Spuren beigemischten nichthydrierten Ergotamins hartnäckig zurückhielt, musste es fünfmal auf diese Weise umkrystallisiert werden, wobei sich der Schmelzpunkt bis zum konstanten Wert von 236° erhöhte und der Drehwert sich ein wenig senkte.

Im Hochvakuum bei 120° erlitt die Substanz keinen Gewichtsverlust.

3,053 mg Subst. gaben 7,593 mg CO₂ und 1,745 mg H₂O

2,864 mg Subst. gaben 0,312 cm³ N₂ (20° , 740 mm)

$C_{33}H_{37}O_5N_5$	Ber. C 67,89	H 6,36	N 12,01%
	Gef. ,, 67,83	,, 6,40	,, 12,36%

$[\alpha]_D^{20} = +97^{\circ}$ (c = 0,2 in Pyridin)

¹⁾ Nach R. Willstätter und E. Waldschmidt-Leitz, B. 54, 123 (1921).

Der Rückstand der Mutterlauge des Dihydro-ergotaminins(I) wurde wie beim Hydrierungsversuch mit Platinoxid-Katalysator chromatographiert. Dabei erhielt man aus der 1. Zone weitere 0,125 g rohes Dihydro-ergotaminin(I), aus der 2. Zone 0,045 g nicht hydriertes Ergotaminin und aus der 3. Zone 0,413 g Dihydro-ergotaminin(II), das nach dem Umkrystallisieren aus Aceton die gleichen Eigenschaften aufwies wie das entsprechende mit Platin-Katalysator gewonnene Präparat.

2. Dihydro-ergocristinin(I) und (II).

0,3 g Ergocristinin, $C_{35}H_{39}O_5N_5$, wurden in 5 cm³ Eisessig gelöst und mit 0,075 g Palladiummohr unter einem Wasserstoffdruck von 10 Atm. bei Raumtemperatur 3 Stunden geschüttelt.

Zur Aufarbeitung wurde vom Katalysator abfiltriert, der Eisessig im Vakuum verdampft, der Rückstand in Methylenchlorid gelöst, die Lösung dreimal mit wässrigem Natriumhydrogencarbonat ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach kurzem Aufkochen mit etwas Aktivkohle und Filtrieren durch eine Talksicht wurde das Methylenchlorid im Vakuum abdestilliert. Der fast farblose Rückstand schied beim Aufnehmen mit 3 cm³ Alkohol 0,1 g Dihydro-ergocristinin(I) ab.

Die Mutterlauge der Krystallisation wurde zur Trockne verdampft und der Rückstand wie beim Dihydro-ergotaminin an Aluminiumoxyd chromatographisch zerlegt. Aus den rasch wandernden Spitzenfraktionen liessen sich noch weitere 0,01 g krystallisiertes Dihydro-ergocristinin(I) gewinnen. Aus der Hauptzone des Chromatogramms, die einen Verdampfungsrückstand von 0,150 g gab, liessen sich durch Aufnehmen mit wenig Methanol 0,126 g krystallisiertes Dihydro-ergocristinin(II) abscheiden. Die übrigen Fraktionen des Chromatogramms ergaben nur amorphe Rückstände.

Das Dihydro-ergocristinin(I), das in fast allen Lösungsmitteln schwerlöslich ist, liess sich durch Lösen in alkoholhaltigem Chloroform und Abdampfen des Chloroforms aus Alkohol in klaren Polyedern gewinnen. Smp. 248°. Die Krystalle blieben im Hochvakuum bei 120° gewichtskonstant.

3,210 mg Subst. gaben 8,072 mg CO₂ und 1,958 mg H₂O

3,007 mg Subst. gaben 0,308 cm³ N₂ (21°, 752 mm)

$C_{35}H_{41}O_5N_5$ Ber. C 68,70 H 6,76 N 11,46%

Gef. „ 68,58 „ 6,82 „ 11,81%

$[\alpha]_D^{20} = +109^\circ$ (c = 0,4 in Pyridin)

Das Dihydro-ergocristinin(II) liess sich durch Umkrystallisieren aus wenig Methanol, aus dem es sich in langen Prismen abscheidet, oder aus wenig Aceton, woraus es in 6- oder 8-eckigen Platten krystallisiert, reinigen. Smp. 175°. Das Krystallisat aus Aceton verlor im Hochvakuum bei 100° 9,3% des Gewichtes.

3,070 mg Subst. gaben 7,741 mg CO₂ und 1,811 mg H₂O

2,958 mg Subst. gaben 0,297 cm³ N₂ (20°, 752 mm)

$C_{35}H_{41}O_5N_5$ Ber. C 68,70 H 6,76 N 11,46%

Gef. „ 68,77 „ 6,60 „ 11,57%

$[\alpha]_D^{20} = +13^\circ$ (c = 0,5 in Pyridin)

3. Dihydro-ergokryptinin(I) und (II).

Das aus dem Hydrierungsgemisch beim Aufnehmen mit Alkohol auskrystallisierende Dihydro-ergokryptinin(I) ist in den meisten Solventien schwerlöslich. Durch Auflösen in Methylenchlorid, Verdünnen mit Methanol und Abdampfen des Methylenchlorids erhält man lange Prismen vom Smp. 268°, die im Hochvakuum bei 120° keine Gewichtsabnahme zeigen.

3,152 mg Subst. gaben 7,699 mg CO₂ und 2,125 mg H₂O

2,680 mg Subst. gaben 0,283 cm³ N₂ (19°, 743 mm)

$C_{32}H_{43}O_5N_5$ Ber. C 66,51 H 7,51 N 12,13%

Gef. „ 66,61 „ 7,54 „ 12,15%

$[\alpha]_D^{20} = +126^\circ$ (c = 0,3 in Pyridin)

Das chromatographisch vorgereinigte Dihydro-ergokryptinin(II) konnte aus der konzentrierten Lösung in Methylenchlorid beim Verdünnen mit Petroläther krystallisiert werden. Die langen, spießförmigen Nadeln sind in den meisten Lösungsmitteln, wie Alkohol, Aceton, Chloroform, spielend löslich und zeigen beim Trocknen im Hochvakuum bei 120° einen Gewichtsverlust von 8,1%. Smp. 226°.

3,112 mg Subst. gaben 7,604 mg CO₂ und 2,125 mg H₂O
 3,278 mg Subst. gaben 0,346 cm³ N₂ (20°, 743 mm)

C₂₉H₄₃O₅N₅ Ber. C 66,51 H 7,51 N 12,13%
 Gef. ,, 66,64 ,, 7,64 ,, 12,02%

$$[\alpha]_D^{20} = +26^\circ \quad (c = 0,5 \text{ in Pyridin})$$

4. Dihydro-ergocorninin(I) und (II).

Beim Aufnehmen des zur Trockne eingedampften Hydrierungsproduktes von Ergocorninin in wenig Alkohol krystallisierte das Dihydro-ergocorninin(I) in nahezu reiner Form aus. Es ist in den meisten Lösungsmitteln schwerlöslich und krystallisiert aus Chloroform/Alkohol in langen Nadeln vom Smp. 264°, die im Hochvakuum bei 120° keinen Gewichtsverlust erleiden.

3,177 mg Subst. gaben 7,720 mg CO₂ und 2,042 mg H₂O
 2,830 mg Subst. gaben 0,311 cm³ N₂ (20°, 746 mm)

C₃₁H₄₁O₅N₅ Ber. C 66,03 H 7,33 N 12,43%
 Gef. ,, 66,27 ,, 7,19 ,, 12,57%

$$[\alpha]_D^{20} = +147^\circ \quad (c = 0,4 \text{ in Pyridin})$$

Aus der alkoholischen Mutterlauge des Dihydro-ergocorninins(I) wurde das leicht-lösliche Isomere wie üblich durch chromatographische Adsorption von fremden Beimischungen befreit. Das Dihydro-ergocorninin(II) krystallisierte aus Methylenchlorid in massiven, sechseckigen Platten vom Smp. 180°, die im Hochvakuum bei 110° 7,1% ihres Gewichtes verloren.

3,189 mg Subst. gaben 7,718 mg CO₂ und 2,165 mg H₂O
 3,259 mg Subst. gaben 0,353 cm³ N₂ (20°, 752 mm)

C₃₁H₄₁O₅N₅ Ber. C 66,03 H 7,33 N 12,43%
 Gef. ,, 66,01 ,, 7,50 ,, 12,49%

$$[\alpha]_D^{20} = +32^\circ \quad (c = 0,5 \text{ in Pyridin})$$

5. Dihydro-ergosinin(I) und (II).

Das beim Aufnehmen des Hydrierungsgemisches mit wenig Alkohol auskrystallisierende Dihydro-ergosinin(I) wurde zuerst aus Methylenchlorid/Methanol (1:1) und schliesslich noch aus Alkohol, woraus es sich in langen Nadeln abscheidet, umkrystallisiert. Smp. 234°. Es ist in warmem Chloroform leicht, in heissem Alkohol oder Aceton mässig, in den kalten Lösungsmitteln schwerlöslich. Die Krystalle zeigten im Hochvakuum bei 100° keine Gewichtsabnahme.

3,122 mg Subst. gaben 7,507 mg CO₂ und 2,015 mg H₂O
 3,250 mg Subst. gaben 0,368 cm³ N₂ (20°, 745 mm)

C₃₀H₃₉O₅N₅ Ber. C 65,53 H 7,15 N 12,75%
 Gef. ,, 65,58 ,, 7,22 ,, 12,89%

$$[\alpha]_D^{20} = +108^\circ \quad (c = 0,2 \text{ in Pyridin})$$

Das chromatographisch vorgereinigte Dihydro-ergosinin(II) wird durch Umkrystallisieren aus Aceton rein erhalten. Es krystallisiert daraus in feinen, zu Büscheln vereinigten Nadeln, die in heissem Alkohol und in Chloroform ziemlich leicht löslich sind. Smp. 223°.

Die aus Aceton ausgeschiedenen Krystalle verloren im Hochvakuum bei 120° 14,9% ihres Gewichts.

3,070 mg Subst. gaben 7,376 mg CO₂ und 1,960 mg H₂O

3,028 mg Subst. gaben 0,343 cm³ N₂ (21°, 745 mm)

C₃₀H₃₉O₅N₅ Ber. C 65,53 H 7,15 N 12,75%

Gef. „ 65,53 „ 7,14 „ 12,96%

$[\alpha]_D^{20} = +3^{\circ}$ (c = 0,3 in Pyridin)

6. Dihydro-ergobasinin(I) und (II)¹⁾.

Während die vorstehend beschriebenen Dihydroalkaloide in Wasser alle unlöslich sind, lösen sich die beiden isomeren Dihydro-ergobasinine darin beträchtlich. Die Löslichkeit des Dihydro-ergobasinins(I) in Alkohol bedingt eine von den übrigen Dihydro-alkaloiden verschiedene Aufarbeitung.

Den durch Verdampfen des Eisessigs im Vakuum gewonnenen Rückstand aus der Hydrierung von 0,41 g Ergobasinin mit 0,2 g Palladiummohr unter 20 Atm. Wasserstoff löste man in Essigester/Chloroform (4:1) und entfernte die Essigsäure durch Ausschütteln mit einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung, die mit Ammoniumsulfat gesättigt war. Die Essigester-Chloroform-Lösung wurde hierauf zur Trockne verdampft und der Rückstand mit 1 cm³ Aceton aufgenommen, worauf 0,25 g Dihydro-ergobasinin(II) auskrystallisierten.

Die Mutterlauge verdampfte man zur Trockne, löste den Rückstand in Chloroform/Essigester 9:1 und chromatographierte an einer Säule aus 7,5 g Aluminiumoxyd, wobei Fraktionen von je 40 cm³ des ablaufenden Lösungsmittels aufgefangen wurden.

In den ersten 4 Portionen waren insgesamt 0,10 g Dihydro-ergobasinin(I) enthalten; folgende Fraktionen enthielten keine feste Substanz mehr. Doch liessen sich mit Essigester, dem 1% Methanol zugesetzt worden war, aus der Adsorptionssäule noch 0,04 g Dihydro-ergobasinin(II) eluieren.

Das Dihydro-ergobasinin(I) krystallisierte aus Essigester, dem wenig Methanol zugesetzt worden war, beim Eindampfen auf dem Wasserbad in Blättchen vom Smp 211°. Es ist in Alkohol leicht löslich, massig in Chloroform, Aceton und Essigester. Im Hochvakuum bei 120° erlitt das Präparat keinen Gewichtsverlust.

3,185 mg Subst. gaben 8,168 mg CO₂ und 2,198 mg H₂O

3,035 mg Subst. gaben 0,351 cm³ N₂ (21°, 743 mm)

C₁₉H₂₅O₂N₃ Ber. C 69,69 H 7,70 N 12,83%

Gef. „ 69,94 „ 7,72 „ 13,13%

Methylimid-Bestimmung²⁾:

3,121 mg verbrauchten 3,240 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃

Ber. 8,9% NCH₃ für 1 Methylimid-Gruppe

Gef. 10,0%

Bestimmung des aktiven Wasserstoffs nach *Zerewitinoff*²⁾: 6,612 mg gaben 1,458 cm³ CH₄ (0°, 760 mm).

Ber. H 0,92% für 3 aktive Wasserstoffatome

Gef. „ 0,99%

Da 2 H auf den Aminoalkohol-Teil entfallen, enthält der Dihydro-iso-lysergsäure(I)-Rest ein aktives Wasserstoffatom.

$[\alpha]_D^{20} = +8^{\circ}$ (c = 0,25 in Pyridin)

Das Dihydro-ergobasinin(II) wurde durch Umkrystallisieren aus Aceton, woraus es sich in massiven, schräg abgeschnittenen Prismen abscheidet, gereinigt. Smp. 212° nach

¹⁾ Die erste Reindarstellung und Krystallisation von Dihydro-ergobasinin(I) verdanken wir Herrn Dr. W. Schlientz.

²⁾ Die Methylimid- und *Zerewitinoff*-Bestimmungen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule (Leitung W. Manser) ausgeführt.

Aufschäumen bei 145°. In Alkohol ist es leicht, in Wasser, Aceton und Chloroform mässig löslich. Die Krystalle aus Aceton verloren im Hochvakuum bei 120° 19,3% ihres Gewichtes.

3,102 mg Subst. gaben 7,887 mg CO₂ und 2,195 mg H₂O

3,181 mg Subst. gaben 0,358 cm³ N₂ (21°, 750 mm)

C₁₉H₂₅O₂N₃ Ber. C 69,69 H 7,70 N 12,83%

Gef. „ 69,34 „ 7,92 „ 12,90%

Methylimid-Bestimmung:

3,129 mg verbrauchten 3,145 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃

Ber. 8,9% NCH₃ für 1 Methylimid-Gruppe

Gef. 9,7% „ „

Bestimmung des aktiven Wasserstoffs nach Zerevitinoff:

7,088 mg gaben 1,546 cm³ CH₄ (0°, 760 mm)

Ber. H 0,92% für 3 aktive Wasserstoffatome

Gef. „ 0,98%

Da 2 H auf den Aminoalkohol-Teil entfallen, enthält der Dihydro-iso-lysergsäure(II)-Rest 1 aktives Wasserstoffatom.

$$[\alpha]_D^{20} = +45^\circ \quad (c = 0,2 \text{ in Pyridin})$$

7. Spaltung von Dihydro-ergocorninin(I) mit Kalilauge;

(-)-Dihydro-*d*-lysergsäure.

0,20 g Dihydro-ergocorninin(I) wurden mit 3 cm³ Methanol und 3 cm³ 40-proz. wässriger Kalilauge in Stickstoffatmosphäre und vor Licht geschützt 2 Stunden unter Rückfluss gekocht, wobei nach und nach alle Substanz in Lösung ging. Die erkaltete, hellgelbe Lösung sättigte man mit CO₂, dampfte das Lösungsmittel im Vakuum ab und extrahierte den Rückstand mehrere Male mit heissem absolutem Alkohol. Die beim Abdampfen des alkoholischen Auszuges zurückbleibende Dihydro-lysergsäure wurde zur Freisetzung eines kleinen, noch als Kaliumsalz vorliegenden Anteils einmal mit wenig Eisessig im Vakuum abgedampft. Beim Aufnehmen mit 20 cm³ Wasser krystallisierten 0,08 g der Säure aus. Sie wurde noch einmal in 30 cm³ kochendem Wasser gelöst, mit wenig Tierkohle versetzt und durch eine Talksicht filtriert. Aus dem völlig farblosen Filtrat schieden sich beim Erkalten die für (-)-Dihydro-*d*-lysergsäure typischen, sechseckigen Blättchen ab. Smp. 318° (Block). Für die Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 120° getrocknet.

3,291 mg Subst. gaben 8,595 mg CO₂ und 1,986 mg H₂O

3,204 mg Subst. gaben 0,297 cm³ N₂ (21°, 749 mm)

C₁₆H₁₈O₂N₂ Ber. C 71,07 H 6,71 N 10,37%

Gef. „ 71,23 „ 6,75 „ 10,61%

$$[\alpha]_D^{20} = -120^\circ \quad (c = 0,2 \text{ in Pyridin})$$

8. Spaltung von Dihydro-ergocorninin(I) mit Hydrazin;

(-)-Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(I)-hydrazid.

0,50 g Dihydro-ergocorninin(I) wurden mit 12 cm³ wasserfreiem Hydrazin während 6 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach 4 Stunden hatte sich alle Substanz gelöst. Hierauf verdampfte man das Hydrazin im Vakuum, löste den Rückstand in Methanol, entfärbte mit wenig Tierkohle und verdünnte das Filtrat allmählich mit dem gleichen Volumen Wasser, wobei das Hydrazid in feinen Nadeln auskrystallisierte (0,16 g). Es wurde noch zweimal in gleicher Weise aus Methanol-Wasser (1:1) und dann aus Methanol umkrystallisiert. Smp. 227°. Für die Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 120° getrocknet.

3,253 mg Subst. gaben 8,068 mg CO₂ und 1,953 mg H₂O

1,665 mg Subst. gaben 0,288 cm³ N₂ (21°, 745 mm)

C₁₆H₂₀ON₄ Ber. C 67,56 H 7,09 N 19,72%

Gef. „ 67,64 „ 6,72 „ 19,69%

$$[\alpha]_D^{20} = -23^\circ \quad (c = 0,3 \text{ in Pyridin})$$

9. Spaltung von Dihydro-ergotaminin(II) mit Kalilauge;
(+)-Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(II).

0,20 g Dihydro-ergotaminin(II) wurden in 2 cm³ Methanol und 2 cm³ 30-proz. wässriger Kalilauge 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsprodukt wurde analog wie bei der Dihydro-lysergsäure (s. Abschnitt 7) aufgearbeitet. Die rohe Säure (0,061 g) löste man in der 300-fachen Menge kochendem Wasser, filtrierte durch Talk und engte das Filtrat im Vakuum etwas ein, wobei die Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(II) in klaren Polyedern auskristallisierte. Smp. 310° (Block). Die Säure konnte im Hochvakuum (0,02 mm) bei 220° bis 240° ohne Zersetzung sublimiert werden.

3,075 mg Subst. gaben 8,008 mg CO₂ und 1,861 mg H₂O

3,337 mg Subst. gaben 0,311 cm³ N₂ (20°, 752 mm)

C₁₆H₁₈O₂N₂ Ber. C 71,07 H 6,71 N 10,37%

Gef. „ 71,02 „ 6,77 „ 10,74%

$[\alpha]_D^{20} = +17^\circ$ (c = 0,2 in Pyridin)

10. Spaltung von Dihydro-ergotaminin(II) mit Hydrazin;
(+)-Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(II)-hydrazid.

0,20 g Dihydro-ergotaminin(II) wurden mit 0,5 cm³ wasserfreiem Hydrazin 1 Stunde bei 130° Badtemperatur unter Rückfluss gekocht. Die Substanz löste sich augenblicklich. Die heisse Lösung verdünnte man zur Überführung des Hydrazins in Hydrazinhydrat mit 0,28 cm³ Wasser, worauf sie zu einem dicken Krystallbrei erstarrte. Das Hydrazid wurde auf der Nutsche zuerst mit wenig Hydrazinhydrat und dann mit Wasser gewaschen. Ausbeute: 0,089 g, entsprechend 91% der Theorie.

Beim Umkristallisieren aus wenig Methanol wurde das Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(II)-hydrazid in weichen Nadeln vom Smp. 260° erhalten. Die Krystalle erlitten im Hochvakuum bei 80° keinen Gewichtsverlust.

3,034 mg Subst. gaben 7,498 mg CO₂ und 2,000 mg H₂O

2,027 mg Subst. gaben 0,351 cm³ N₂ (19°, 740 mm)

C₁₆H₂₀ON₄ Ber. C 67,56 H 7,09 N 19,72%

Gef. „ 67,41 „ 7,38 „ 19,71%

$[\alpha]_D^{20} = +56^\circ$ (c = 0,6 in Pyridin)

11. (-)-Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(I)-azid.

0,569 g Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(I)-hydrazid (1/500 Mol) wurden in 10 cm³ 0,2-n. Salzsäure (1/500 Mol) gelöst, die Lösung auf 0° abgekühlt, mit 2,0 cm³ n. Natriumnitrit-Lösung (1/500 Mol) versetzt und dann unter gutem Rühren 0,2-n. Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion zugepfropft. Dabei krystallisierte das Hydrochlorid des Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(I)-azids aus. Es wurde abgenutscht und mit wenig Wasser von 0° nachgewaschen. $[\alpha]_D^{20} = -88^\circ$ (c = 0,2 in Wasser).

Zur Freisetzung des Azids aus dem Hydrochlorid wurde in Wasser aufgeschlemmt, mit Natriumhydrogencarbonat alkalisiert und mit Äther ausgezogen. Die getrocknete Ätherlösung schied beim Einengen im Vakuum das Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(I)-azid in hellgelben Nadelchen ab. Ausbeute 0,30 g. $[\alpha]_D^{20} = -48^\circ$ (c = 0,1 in Dioxan). Die Verbindung verpufft beim Erhitzen auf dem Spatel über freier Flamme.

12. Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(II)-azid.

Das (+)-Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(II)-hydrazid wurde analog wie das (I)-Hydrazid in das Azid übergeführt. Die Verbindung konnte weder als Hydrochlorid noch als freie Base krystallisiert erhalten werden.

13. (-)-Dihydro-*d*-lysergsäure-azid.

Die Darstellung aus dem (-)-Dihydro-*d*-lysergsäure-hydrazid erfolgte analog wie beim Dihydro-iso-lysergsäure(I)-azid. Das Dihydro-*d*-lysergsäure-azid krystallisierte bei der Herstellung aus der wässrigen Lösung als Hydrochlorid aus.

$$[\alpha]_D^{20} = -41^{\circ} \quad (c = 0,1 \text{ in Wasser})$$

Das freie Dihydro-*d*-lysergsäure-azid krystallisierte aus der ätherischen Lösung beim Einengen in hellgelben, dünnen Prismen.

$$[\alpha]_D^{20} = -79^{\circ} \quad (c = 0,1 \text{ in Dioxan})$$

Die Verbindung verpufft beim Erhitzen.

14. Verseifung von (-)-Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(I)-azid;
(-)-Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(I).

a) Mit Kalilauge. Eine Lösung von 0,100 g Azid in 3 cm³ Dioxan wurde mit 2 cm³ 10-proz. wässriger Kalilauge vermischt und 20 Stunden stehen gelassen. Dann wurde mit CO₂ gesättigt, im Vakuum zur Trockene verdampft, der Rückstand mit Alkohol erschöpfend ausgezogen und das Lösungsmittel wiederum verdampft. Der Rückstand enthielt nicht die freie Säure, sondern das Kaliumsalz, das beim Aufnehmen mit wenig Methanol krystallisierte. Umkrystallisieren aus Wasser bewirkte Dissoziation des Salzes, so dass nun die freie Säure krystallisierte.

b) Mit Silbercarbonat. 0,100 g Azid wurden in 6 cm³ Dioxan gelöst, die Lösung mit 4 cm³ Wasser verdünnt und mit 0,2 g fein zerriebenem Silbercarbonat 2½ Tag bei Zimmertemperatur geschüttelt. Nach einigen Stunden belegte sich die Gefässwand mit rotbraunem Silberazid und die Säure begann sich in derben Krystallen auszuscheiden. Nach Beendigung der Reaktion wurde mit wenig Dioxan verdünnt, bis zur Lösung der Krystalle schwach erwärmt, mit wenig Aktivkohle geschüttelt und durch eine Talkschicht filtriert. Beim Einengen des Filtrates krystallisierte die Säure in unregelmässig, meist dreiseitig begrenzten Blättchen aus.

Die Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(I) ist in verdünntem Alkali, in Eisessig sowie in Methanol und Äthanol leicht löslich, während die Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(II) und die Dihydro-*d*-lysergsäure in den Alkoholen schwer löslich sind. Massig löslich ist sie in heissem Wasser, in Pyridin und in verdünnter Salzsäure, aus welcher sie als Hydrochlorid in flachen Nadeln auskrystallisiert. Smp. 280° (Block). Für die Elementaranalyse und die Bestimmung des spezifischen Drehvermögens wurden die Präparate verschieden oft aus Wasser bzw. aus Dioxan/Wasser (1:1) umkrystallisiert und dann im Hochvakuum bei 135—140° zur Gewichtskonstanz getrocknet.

3,130; 3,085 mg Subst. gaben	7,710; 7,640 mg CO ₂	und 1,986; 1,951 mg H ₂ O
3,505; 3,426 mg Subst. gaben	0,340; 0,303 cm ³ N ₂	(20°, 749 mm; 21°, 748 mm)
C ₁₆ H ₁₈ O ₂ N ₂	Ber. C 71,07	H 6,71 N 10,37%
C ₁₆ H ₁₈ O ₂ N ₂ ·H ₂ O	Ber. „ 66,63	„ 6,99 „ 9,72%
	Gef. „ 67,18; 67,54	„ 7,10; 7,08 „ 9,96; 10,11%

Der Mittelwert von weiteren Analysen betrug C 67,4 H 7,0 und N 10,1%. Aus den stets etwas zu hohen C-Werten muss geschlossen werden, dass auch bei der sehr schonenden Verseifung des Azids eine Umlagerung in Dihydro-*d*-lysergsäure, die ohne eine Molekel Wasser krystallisiert, nicht restlos vermieden werden konnte. Geringe, wechselnde Mengen dieser Beimischung liessen sich durch Umkrystallisieren der Dihydro-iso-lysergsäure(I) nicht restlos entfernen. Das würde auch die etwas schwankenden Werte für das spezifische Drehvermögen erklären: $[\alpha]_D^{20} = -90^{\circ}$ für ein durch Verseifung mit KOH, $[\alpha]_D^{20} = -86^{\circ}$ (c = 0,2 in Pyridin) für ein durch Spaltung mit Silbercarbonat gewonnenes Präparat.

Durch Kochen während 4 Stunden mit 8-proz. wässrig-methylalkoholischer Kalilauge wurde die Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(I) weder im Drehwert noch in der Löslichkeit und in der Krystallform verändert.

15. Verseifung von (-)-Dihydro-*d*-lysergsäure-azid mit KOH.

Eine Lösung von 0,10 g Azid in 4 cm³ Dioxan wurde mit 4 cm³ 10-proz. wässriger Kalilauge vermischt und 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen.

Bei der üblichen Aufarbeitung, wie sie unter 14a) beschrieben ist, wurde (-)-Dihydro-*d*-lysergsäure aus Wasser in 6-eckigen Tafeln vom Smp. 318° (Block) und $[\alpha]_D^{20} = -122^\circ$ ($c = 0,2$ in Pyridin) erhalten.

16. (-)-Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(I)-methylester.

a) Darstellung aus der Säure mit Diazomethan. 0,10 g Dihydro-iso-lysergsäure(I), $[\alpha]_D^{20} = -88^\circ$ (in Pyridin) wurden in 5 cm³ Methanol gelöst und mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung über Nacht stehen gelassen. Beim Verdünnen der auf ein kleines Volumen eingeeengten Lösung mit Wasser kristallisierte der Methylester in feinen Nadeln, die sich beim Stehen in Schuppen verwandelten. Er wurde nochmals durch Lösen in Methanol und Verdünnen mit Wasser umkristallisiert und zeigte dann einen Smp. 187° und $[\alpha]_D^{20} = -80^\circ$ ($c = 0,2$ in Pyridin).

b) Darstellung aus dem Azid mit Methanol. 0,10 g Dihydro-iso-lysergsäure(I)-azid wurde bei 0° mit 1 cm³ Methanol übergossen und über Nacht stehen gelassen. Die feinen Nadeln des Azids hatten sich gelöst und an ihre Stelle waren massive Polyeder getreten. Die Substanz wurde durch Erwärmen wieder gelöst und schied sich beim Verdünnen mit viel Wasser in feinen Nadeln aus, die sich beim Stehen in glänzende Schuppen verwandelten (0,075 g). Nach dem Umkristallisieren aus wässrigem Methanol schmolz der Dihydro-iso-lysergsäure(I)-methylester bei 190°. $[\alpha]_D^{20} = -82^\circ$ ($c = 0,2$ in Pyridin).

Der Mischschmelzpunkt mit dem aus der Säure und Diazomethan bereiteten Ester ergab keine Schmelzpunktserniedrigung. Das Präparat aus dem Azid dürfte reiner Dihydro-iso-lysergsäure(I)-methylester sein, während der Ester aus der Säure mit dem etwas niedrigeren Schmelzpunkt wahrscheinlich geringe Beimischungen von Dihydro-lysergsäure-methylester enthielt. Für die Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

2,680 mg Subst. gaben 7,015 mg CO₂ und 1,715 mg H₂O

$C_{17}H_{20}O_2N_2$	Ber. C 71,79	H 7,09%
	Gef. ,, 71,39	,, 7,16%

17. Verseifung des (-)-Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(I)-methylesters mit Kalilauge.

0,075 g Ester wurden mit 2 cm³ 12-proz. methylalkoholischer Kalilauge und 0,5 cm³ Wasser 1 Stunde in Wasserstoffatmosphäre unter Rückfluss gekocht. Die übliche Aufarbeitung lieferte 0,065 g Säure, die beim Umkristallisieren aus heissem Wasser unregelmässige Krystallformen zeigte. Smp. 308° (Block). Für die Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 120° getrocknet.

3,117 mg Subst. gaben 8,015 mg CO₂ und 1,927 mg H₂O

3,388 mg Subst. gaben 0,315 cm³ N₂ (22°, 749 mm)

$C_{16}H_{18}O_2N_2$	Ber. C 71,07	H 6,71	N 10,37%
	Gef. ,, 70,13	,, 6,92	,, 10,60%

$[\alpha]_D^{20} = -117^\circ$ ($c = 0,2$ in Pyridin)

Sowohl die Elementaranalyse wie die optische Drehung und die unregelmässige Krystallisation zeigen, dass bei der energischen Verseifung des Dihydro-iso-lysergsäure(I)-methylesters mit Kalilauge ein Gemisch von überwiegend Dihydro-lysergsäure mit Dihydro-iso-lysergsäure(I) entstanden ist.

18. Spaltung des (-)-Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(I)-methylesters mit Hydrazin.

0,05 g Ester, der aus der freien Dihydro-iso-lysergsäure(I) mit Diazomethan gewonnen war, wurden mit 0,5 cm³ wasserfreiem Hydrazin 1 Stunde unter Rückfluss ge-

kocht. Der beim Verdampfen des Hydrazins im Vakuum verbleibende Rückstand erschien beim Umkrystallisieren durch Lösen in Methanol und Verdünnen mit Wasser in Nadeln vom Smp. 216°. $[\alpha]_D^{20} = -26^{\circ}$ ($c = 0,4$ in Pyridin). Die Mischprobe mit (-)-Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(I)-hydrazid, das durch Hydrazinspaltung direkt aus Dihydroergocornin(I) gewonnen worden war, zeigte keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Damit ist gezeigt, dass durch die Reaktionsfolge: Dihydro-iso-lysergsäure(I)-hydrazid \rightarrow Azid \rightarrow freie Säure \rightarrow Methylester, die Struktur des Säurerestes unverändert erhalten geblieben ist.

19. (-)-Dihydro-*d*-lysergsäure-methylester.

0,20 g Dihydro-lysergsäure, $[\alpha]_D^{20} = -122^{\circ}$ (in Pyridin) wurden fein zerrieben, in 3 cm³ Methanol suspendiert und mit überschüssiger ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt. Nach einer Stunde war unter Stickstoffentwicklung alle Substanz in Lösung gegangen. Man verdampfte die methyllalkoholische Lösung zur Trockne, nahm den Rückstand mit Chloroform auf und schüttelte kurz mit verdünnter, wässriger Natronlauge durch. Die beim Verdampfen des Chloroforms hinterbleibende Substanz (0,16 g) wurde durch Auflösen in wenig heissem Methanol und langsames Verdünnen mit Wasser umkrystallisiert und so der (-)-Dihydro-*d*-lysergsäure-methylester in langen Prismen vom Smp. 187° erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -96^{\circ}$ ($c = 0,3$ in Pyridin).

Die Verbindung ist identisch mit dem von *W. A. Jacobs* und *L. C. Craig* aus α -Dihydro-lysergsäure mit methyllalkoholischer Salzsäure gewonnenen α -Dihydro-lysergsäure-methylester¹⁾.

20. Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(II)-methylester.

Dieser Ester wurde sowohl durch Einwirkung von Diazomethan auf (+)-Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(II) als auch aus deren Azid mit Methanol hergestellt, doch konnte keines der beiden Präparate krystallisiert werden. Auch *W. A. Jacobs* und *L. C. Craig*²⁾ gelang die Krystallisation ihres γ -Dihydro-lysergsäure-methylesters, den sie mit methyllalkoholischer Salzsäure hergestellt hatten und mit dem unsere Präparate identisch sein dürften, nicht.

21. (-)-Dihydro-*d*-lysergsäure-amid.

Beim Sättigen einer ätherischen Lösung von Dihydro-lysergsäure-azid mit Ammoniakgas begann das Amid nach wenigen Minuten auszufallen. Es ist in den meisten Lösungsmitteln schwer löslich; aus der 60-fachen Menge Methanol krystallisierte es langsam in klaren Platten und Prismen vom Smp. 276° (Block).

Das Dihydro-lysergsäure-amid sublimierte im Hochvakuum bei 200° bis 220° und wurde nach dieser Reinigung analysiert.

3,135 mg Subst. gaben 8,203 mg CO₂ und 2,034 mg H₂O

2,572 mg Subst. gaben 0,356 cm³ N₂ (20°, 751 mm)

C₁₆H₁₉ON₃ Ber. C 71,33 H 7,11 N 15,61%

Gef. „ 71,36 „ 7,26 „ 15,94%

$[\alpha]_D^{20} = -131^{\circ}$ ($c = 0,2$ in Pyridin)

22. Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(I)-amid.

Nach dem Sättigen einer Lösung von 0,10 g Dihydro-iso-lysergsäure(I)-azid in 10 cm³ Äther mit Ammoniakgas begann das Amid sich erst nach einer Stunde abzuscheiden. Der Ansatz blieb daher 3 Tage bei Zimmertemperatur stehen, worauf von 0,10 g Amid abfiltriert werden konnte.

¹⁾ J. Biol. Chem. **115**, 236 (1936).

²⁾ Id. S. 234.

Aus Aceton krystallisierte das Dihydro-iso-lysergsäure(I)-amid in massiven, schräg abgeschnittenen Prismen, aus Methanol in 4- oder 6-eckigen Platten. Smp. 275° (Block).

3,051 mg Subst. gaben 7,985 mg CO₂ und 1,988 mg H₂O

C₁₆H₁₉ON₃ Ber. C 71,33 H 7,11%

Gef. „ 71,37 „ 7,29%

$[\alpha]_D^{20} = 0^{\circ} (\pm 4^{\circ})$ (c = 0,1 in Pyridin)

23. (+)-Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(II)-amid.

Beim Sättigen einer ätherischen Lösung von Dihydro-iso-lysergsäure(II)-azid mit Ammoniak schied sich das Amid als ein in den meisten organischen Lösungsmitteln sehr schwerlösliches krystallines Pulver ab. Aus heiss gesättigter methylalkoholischer Lösung krystallisierte es in langen dünnen Prismen vom Smp. 307° (Block).

3,101 mg Subst. gaben 8,119 mg CO₂ und 1,963 mg H₂O

3,141 mg Subst. gaben 0,423 cm³ N₂ (20°, 752 mm)

C₁₆H₁₉ON₃ Ber. C 71,33 H 7,11 N 15,61%

Gef. „ 71,40 „ 7,08 „ 15,62%

$[\alpha]_D^{20} = +17^{\circ}$ (c = 0,2 in Pyridin)

24. Partialsynthese von Dihydro-ergobasinin(I).

Eine Lösung von 0,200 g (-)-Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(I)-azid in 20 cm³ Äther wurde bei 0° mit 0,6 cm³ einer alkoholischen Lösung von *l*(+)-2-Aminopropanol(1)¹⁾ (0,108 g = 2,1 Äquivalente) versetzt und mit Krystallen von Dihydro-ergobasinin(I) geimpft. Nach einer halben Stunde begannen sich lange, Rosetten bildende Nadeln abzuschneiden. Trotzdem nach 6 Stunden keine Vermehrung der Krystallisation mehr zu beobachten war, blieb der Ansatz über Nacht bei 0° stehen. Neben den Krystallrosetten hatten sich dann noch längliche, massive Polyeder des stickstoffwasserstoffsäuren Propanolamins abgeschieden. Man dekantierte den Äther und sammelte die Krystalle des Dihydro-ergobasinins(I) (0,20 g) mit wenig Wasser, in dem das Propanolaminsalz spielend in Lösung ging.

Zur weiteren Reinigung wurde aus Essigester/Methanol, wie beschrieben, umkrystallisiert (s. 6. Abschnitt). Dabei wurden die für diese Verbindung typischen Blättchen mit dem Smp. 211° erhalten, die bei der Mischprobe mit der Dihydro(I)-Verbindung aus natürlichem Ergobasinin keine Schmelzpunktserniedrigung gaben. $[\alpha]_D^{20} = +8^{\circ}$ (in Pyridin).

25. Partialsynthese von Dihydro-ergobasinin(II).

0,200 g Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(II)-azid wurden analog wie im vorhergehenden Abschnitt mit *l*(+)-2-Aminopropanol(1) in Äther gekuppelt. In diesem Fall schied sich das Reaktionsprodukt trotz Zusatz von Impfkristallen ölig ab. Die Reaktion verlief übrigens bedeutend schneller als beim Dihydro-iso-lysergsäure(I)-azid; denn schon nach einer Stunde konnte keine Zunahme des Niederschlages mehr beobachtet werden.

Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels löste man in Essigester/Chloroform (4:1) und schüttelte zur Entfernung des Propanolaminsalzes dreimal mit gesättigter Ammoniumsulfatlösung. Der beim Eindampfen der Chloroform-Essigesterlösung verbleibende Rückstand krystallisierte nun leicht aus Aceton (0,18 g). Es wurde noch zweimal aus diesem Lösungsmittel umkrystallisiert, wobei die für Dihydro-ergobasinin(II) typischen, schräg abgeschnittenen, langen Prismen vom Smp. 212° erschienen. Sie zeigten bei der Mischprobe mit Dihydro-ergobasinin(II) aus natürlichem Ergobasinin keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Nach Verjagen des Krystalllösungsmittels im Hochvakuum bei 110° betrug $[\alpha]_D^{20} = +43^{\circ}$ (c = 0,2 in Pyridin).

Chemisch-pharmazeutisches Laboratorium „Sandoz“, Basel.

¹⁾ A. Stoll, J. Peyer und A. Hofmann, Helv. 26, 929 (1943).

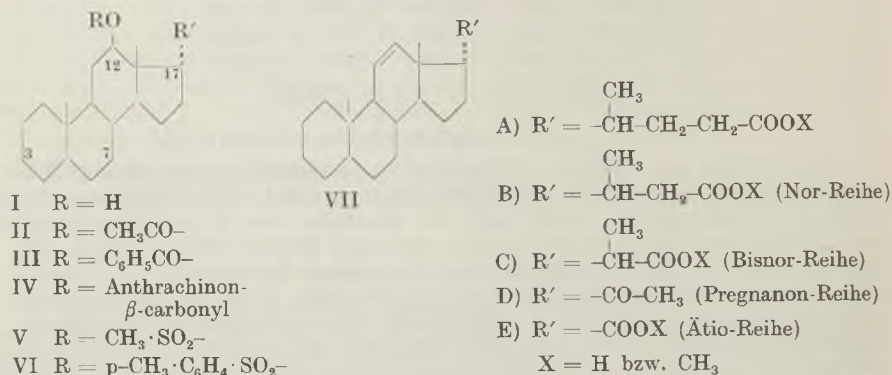
85. Über Gallensäuren und verwandte Stoffe.

37. Mitteilung¹⁾.Herstellung von Δ^{11} -ungesättigten Steroiden mit Hilfe von Sulfoestern

von J. von Euw und T. Reichstein.

(27. III. 46.)

Die Bereitung von Steroiden mit 11-ständiger Doppelbindung (Typus VII) aus 12 β -Oxy-Derivaten (Typus I) gelingt



1. durch thermische Zersetzung der freien Säuren I A) (X=H)^{2)3)4)5)b)}

2. durch thermische Zersetzung der acetylierten Methylester II A) (X=CH₃)⁶⁾

3. durch thermische Zersetzung der benzylierten Methylester III A)–E) (X=CH₃)^{7)e)n)m)d)}

4. durch thermische Zersetzung der mit Anthrachinon- β -carbon-säure veresterten Methylester IV A)–E) (X=CH₃)^{d)8)9)}.

Sofern noch weitere HO-Gruppen in der Molekel enthalten sind, werden sie nach den Verfahren 1. und 2. in der Ausführungsform der zitierten Literatur ebenfalls abgespalten, während sie nach 3. und 4. in acetylierter Form teilweise erhalten bleiben können^{7)d)8)}. Immerhin hat es sich bisher als vorteilhaft erwiesen, solche Hydroxyl-

¹⁾ 36. Mitteilung vgl. *H. Reich*, *Helv.* **29**, 581 (1946).

²⁾ *H. Wieland, F. J. Weil*, *Z. physiol. Ch.* **80**, 287 (1912).

³⁾ *H. Wieland, H. Sorge*, *Z. physiol. Ch.* **98**, 59 (1916).

⁴⁾ *H. B. Alther, T. Reichstein*, *Helv.* **25**, 805 (1942).

⁵⁾ Mit Buchstaben bezeichnete Fussnoten siehe Formelseite.

⁶⁾ *H. Wieland, W. Kapitel*, *Z. physiol. Ch.* **212**, 269 (1932).

⁷⁾ *A. Lardon, P. Grandjean, J. Press, H. Reich, T. Reichstein*, *Helv.* **25**, 1444 (1942).

⁸⁾ *J. von Euw, A. Lardon, T. Reichstein*, *Helv.* **27**, 821 (1944).

⁹⁾ *A. Lardon, T. Reichstein*, *Helv.* **28**, 1420 (1945).

gruppen, z. B. die in 3-Stellung, zuerst in die entsprechenden Keto-
gruppen überzuführen, da diese gegen Hitze weitgehend resistent
sind. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Überführung
von 12β -Oxy-steroiden in Δ^{11} -ungesättigte Steroide in präparativ
brauchbarer Ausbeute bisher nur durch thermische Spaltungen
gelang. Bei Versuchen, rein chemische Methoden zur Wasserabspaltung
anzuwenden (z. B. Erhitzen mit Mineralsäuren, POCl_3 + Pyridin,
Tosylchlorid + Pyridin usw.), wurden, wenn eine Wasserabspaltung
eintrat, stets Gemische erhalten, die wahrscheinlich grösstenteils
aus Umlagerungsprodukten bestanden, da sich aus ihnen nur wenig
 Δ^{11} -ungesättigte Stoffe isolieren liessen. Das ist begreiflich, wenn
man berücksichtigt, dass sich neben der 12 -ständigen HO-Gruppe
ein quartäres C-Atom befindet, das Anlass zu verschiedenen Retro-
pinakolinumlagerungen geben kann.

Es wurde nun gefunden, dass sich Derivate der Desoxycholsäure
und viele andere Steroide, die eine 12β -ständige HO-Gruppe ent-
halten, durch längere Einwirkung von Tosylchlorid¹⁾ in Pyridin
zweckmässig bei ca. 30° in guter Ausbeute in die entsprechenden
Tosylester (VI) überführen lassen, die in vielen Fällen kristallisiert
erhalten werden konnten. Durch Erhitzen mit anorganischen oder
organischen Basen, z. B. mit Kollidin oder mit Pyridin unter Druck²⁾
gehen diese Ester teilweise in die Δ^{11} -ungesättigten Steroide über.
Es entstehen auch hier merkliche Mengen an Nebenprodukten, von
denen im Falle des etwas genauer untersuchten 3-Keto- 12β -tosyloxy-
ätio-cholansäure-methylesters (XX) zwei in reiner Form isoliert,
aber konstitutionell noch nicht aufgeklärt wurden. Während die
Ausbeuten bei den thermischen Reaktionen 1.—4. mit abnehmender
Länge der Seitenkette R', also von A) bis E), sinken³⁾, gilt für die
Tosylatmethode das Umgekehrte. Für die präparative Bereitung
wird man bei A) daher der Methode 3. den Vorzug geben, während
die Tosylatmethode besonders für D) und E) geeignet ist, sowie für
einige besondere Fälle, bei denen 3. und 4. versagen. Eine grössere
Anzahl von Beispielen für die Anwendung der Tosylatmethode ist in
der Formelübersicht wiedergegeben und wohl ohne weitere Erläute-
rungen verständlich.

In einem Falle (XIII) wurde noch versucht, statt der Tosylate
die von Helferich u. Mitarb. ⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾ empfohlenen Mesylate (Methyl-

¹⁾ Tosyl = p-Toluolsulfonyl.

²⁾ Diese Modifikation hat sich besonders bei den Derivaten der Ätiocholansäure gut bewährt.

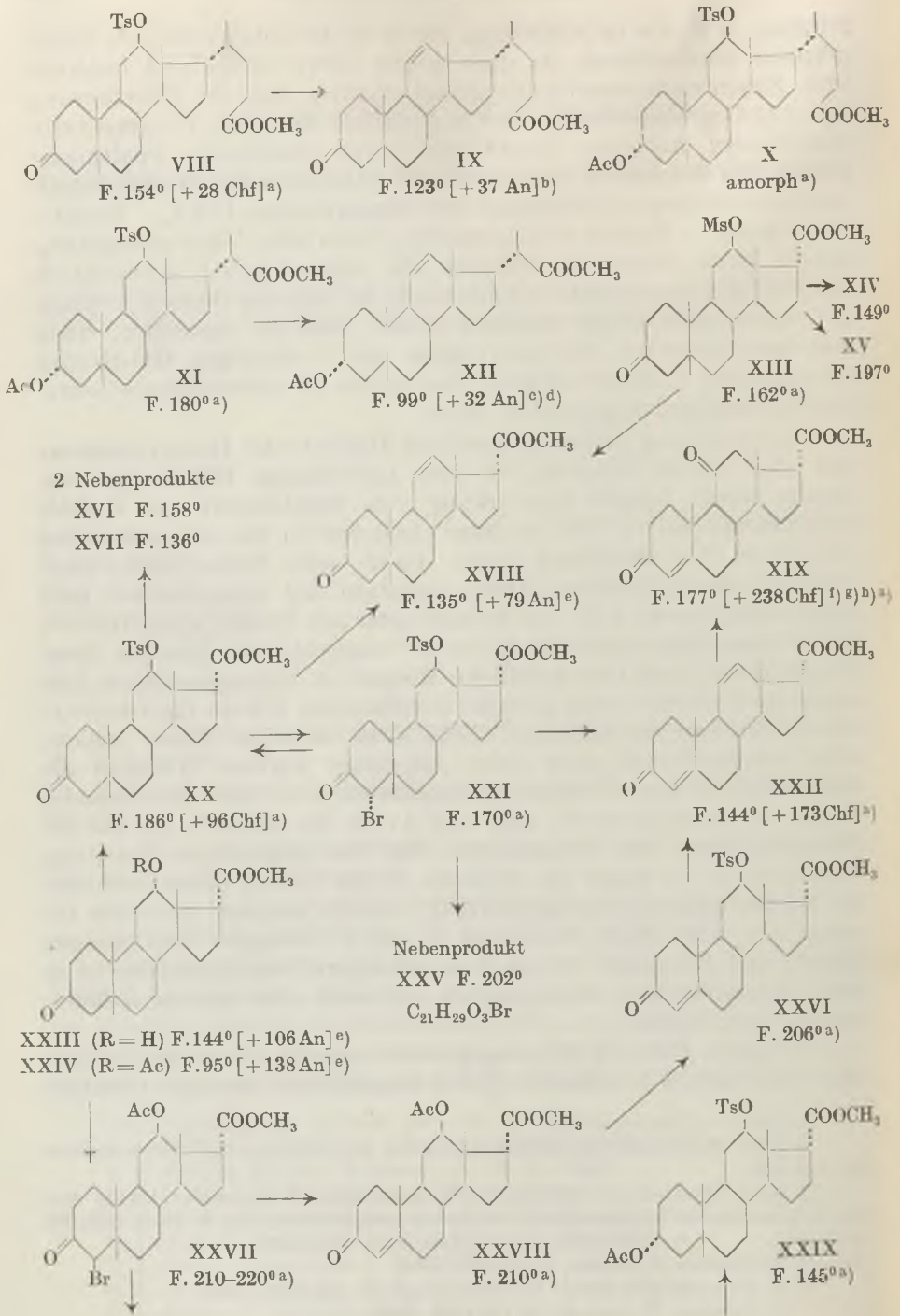
³⁾ Beim Ätio-cholan-ol-(12β)-dion-(3,17)-anthrachinon- β -carbonester konnte früher nach thermischer Behandlung kein Δ^{11} -Derivat gefasst werden. Vgl. H. Reich, Helv. **28**, 863 (1945).

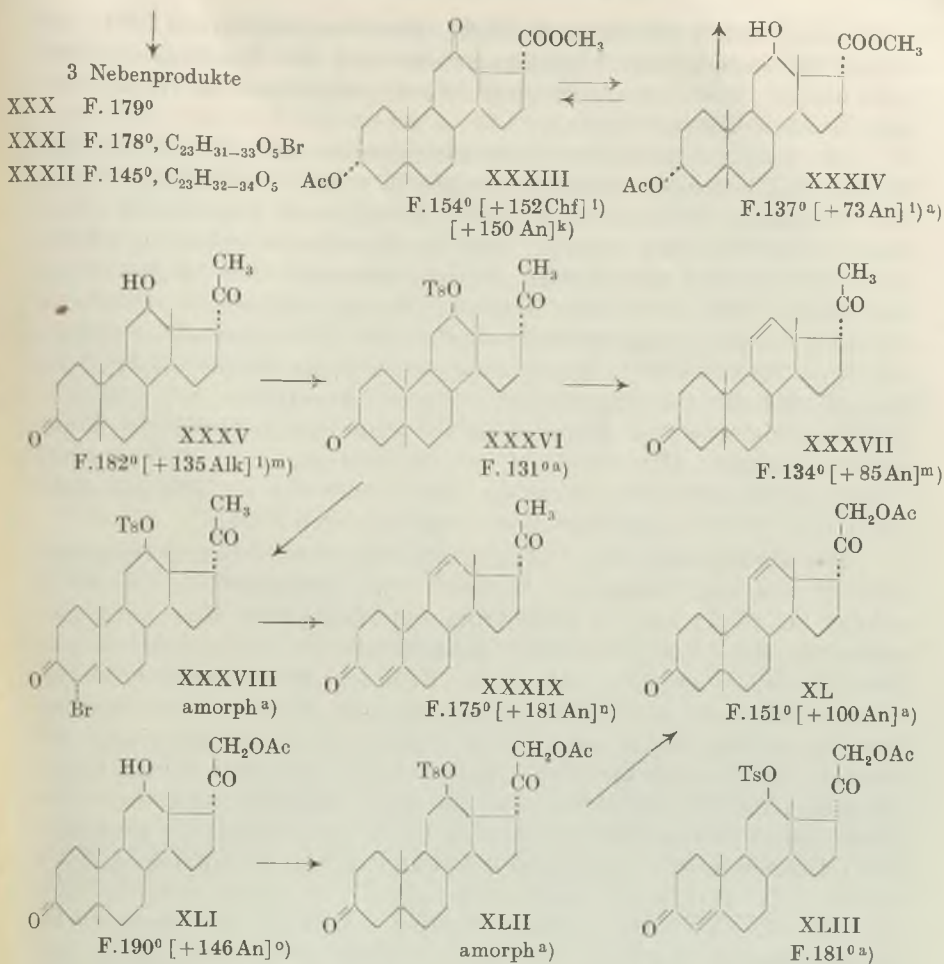
⁴⁾ B. Helferich, A. Gnüchtel, B. **71**, 712 (1938).

⁵⁾ B. Helferich, E. Günther, B. **72** 339 (1939).

⁶⁾ B. Helferich, H. Dressler, R. Griebel, J. pr. [2] **153**, 285 (1939).

⁷⁾ B. Helferich, H. Jochinke, B. **73**, 1049 (1940).





Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: An = Aceton, Chf = Chloroform, Alk = Alkohol.

- a) Vgl. exper. Teil dieser Arbeit.
 b) V. Burckhardt, *T. Reichstein*, *Helv.* **25**, 821 (1942).
 c) P. Grandjean, *T. Reichstein*, *Helv.* **26**, 482 (1943).
 d) A. Lardon, *T. Reichstein*, *Helv.* **27**, 713 (1944).
 e) A. Lardon, *T. Reichstein*, *Helv.* **26**, 607 (1943).
 f) *T. Reichstein*, *Helv.* **20**, 953 (1937).
 g) H. L. Mason, W. M. Hoehn, B. B. McKenzie, E. C. Kendall, *J. Biol. Chem.* **120**, 719 (1937).
 h) A. Lardon, *T. Reichstein*, *Helv.* **26**, 705 (1943).
 i) V. Wenner, *T. Reichstein*, *Helv.* **27**, 965 (1944).
 k) A. Katz, *T. Reichstein*, *Pharm. acta Helv.* **19**, 231 (1944).
 l) C. W. Shoppee, *T. Reichstein*, *Helv.* **24**, 351 (1941).
 m) P. Hegner, *T. Reichstein*, *Helv.* **26**, 721 (1943).
 n) P. Hegner, *T. Reichstein*, *Helv.* **26**, 715 (1943).
 o) H. G. Fuchs, *T. Reichstein*, *Helv.* **26**, 511 (1943).

sulfonsäure-ester) (V) zu verwenden. Die Bereitung von (XIII) bot keine Schwierigkeiten, hingegen erwies sich die Spaltung als viel schwieriger, und die Ausbeuten waren schlechter als beim entsprechenden Tosylat (XX).

Die 3-Keto-12- β -tosyloxy-steroiden erlauben auch die gleichzeitige Einführung von zwei Doppelbindungen in 4- und 11-Stellung, wie an den Beispielen (XXII) und (XXXIX) gezeigt wird. Das Tosylat (XX) bzw. (XXXVI) wird bromiert und die Bromketoverbindung (XXI) bzw. (XXXVIII) mit Pyridin erhitzt. Besonders für die Bereitung des Esters (XXII) ist diese Methode günstig, weshalb sie an diesem Beispiel genauer ausgearbeitet wurde. Als Nebenprodukt erhielten wir einen Stoff (XXV), dessen Analysen auf die Formel $C_{21}H_{29}O_3Br$ passen und der im Ultraviolett selektive Absorption mit $\lambda_{\max} = 238 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,22$ zeigt, demnach eine α, β -ungesättigte Keto-Gruppe enthält. Die Stellung des Bromatoms soll noch geprüft werden¹). Ein ähnliches Bromid (XXXI) entsteht als Nebenprodukt auch aus (XXVII) bei der Bereitung von (XXVIII).

Die Einführung der Δ^4 -Doppelbindung durch Bromierung und HBr-Abspaltung nach der Methode von *Butenandt* u. Mitarb.²) erfolgt bei (XX) und (XXIV) trotz sehr ähnlichem Bau recht verschieden. Bei (XX) wird fast quantitativ ein einheitliches kryst. Bromid (XXI) gebildet, das beim Erhitzen mit Pyridin eine viel bessere Ausbeute an (XXII) liefert als die Bromid-Mutterlaugen; letztere werden daher am besten wieder durch Entbromung mit Zink in (XX) zurückgeführt. Bei (XXIV) wird nur wenig kryst. Bromid (XXVII) erhalten, das unscharf schmilzt und beim Erhitzen mit Pyridin erheblich weniger (XXVIII) liefert als die amorphen Bromidanteile. Aus beiden Bromidfraktionen entstehen dabei neben (XXVIII) noch andere Produkte, von denen drei (XXX), (XXXI) u. (XXXII) isoliert wurden. Ähnlich unterschiedliche Beobachtungen machten wir mit anderen 3-Keto-Derivaten des Cholantyps³). Beim Erhitzen der Bromide mit Pyridin werden ferner durchwegs auch noch wasserlösliche, z. T. saure Stoffe erhalten, die den angesäuerten, stark eingeeengten Waschlösungen mit Chloroform entzogen werden können. Es handelt sich wohl teilweise um Pyridiniumverbindungen. Bei der thermischen Spaltung liefern sie Gemische, die neben anderen Stoffen noch Δ^4 -3-Keto-Derivate enthalten.

¹) Möglicherweise entsteht dieser Stoff nicht aus dem reinen Monobromid (XXI), sondern aus einem Dibromid, das in kleinen Mengen dem (XXI) beigemischt war.

²) *A. Butenandt, A. Wolff, B. 68, 2091 (1935).*

³) Ketone dieses Typs werden nach *Butenandt* und Mitarb.²) fast ausschliesslich in 4-Stellung bromiert. Es ist jedoch nicht bekannt, ob die Bromierung in allen Fällen auch sterisch einheitlich verläuft. Nach obigen Beobachtungen ist anzunehmen, dass dies bei (XX), nicht aber bei (XXIV) der Fall ist. Möglicherweise werden die Δ^4 -ungesättigten Ketone nur aus den 4 α -Bromderivaten glatt erhalten, bei denen HBr aus *trans*-Stellung abgespalten wird.

Der aus (XXI) sowie aus (XXVI) erhaltene Ester (XXII) liess sich nach der HOBr-Methode¹⁾ in den bekannten 3,11-Diketo-*ätio*-cholen-(4)-säure-methylester (XIX) überführen. Damit ist die Konstitution von (XXII) bewiesen. Bei der Reaktion entstanden einige Nebenprodukte, von denen eines aus Analogiegründen¹⁾ den 3,12-Diketo-*ätio*-choladien-(4,9:11)-säure-methylester darstellen dürfte. Der zur Bereitung von (XXIX) benötigte 3 α -Acetoxy-12 β -oxy-*ätio*-cholansäure-methylester ist früher¹⁾ durch partielle Acetylierung von 3 α ,12 β -Dioxy-*ätio*-cholansäure-methylester nur in amorphem Zustand erhalten worden. Wir konnten ihn jetzt durch katalytische Hydrierung von (XXXIII) in Krystallen gewinnen. Da der aus (XX) erhältliche doppelt ungesättigte Ester (XXII) ein wichtiges Zwischenprodukt für weitere Synthesen darstellt, geben wir im exp. Teil auch noch verbesserte Vorschriften für die Bereitung von (XXIV) und (XXIII) an, die zur Herstellung von (XX) benötigt werden. Das Mesylat (XIII) wurde auch noch mit NaJ in Aceton erhitzt. Während *Helperich* und *Günther*²⁾ auf analogem Wege Cholesterinmesylat in Cholesteryljodid überführen konnten, erhielten wir aus (XIII) in schlechten Ausbeuten zwei krystallisierte Stoffe (XIV) und (XV), die nicht untersucht wurden.

Wir danken der *Ciba A.G.*, Basel, und der *Haco-Gesellschaft*, Gümligen, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$. Trocknung von Substanzproben immer 2 Std. im Hochvakuum, wenn nichts anderes erwähnt, zur Analyse bei 80° , zur Drehung bei 60° . Der Eisessig für CrO_3 -Oxydationen und Bromierungen war gegen CrO_3 beständig. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Lösen in Äther, Waschen mit verd. HCl (für CrO_3 -Oxydationen verd. H_2SO_4), verd. Na_2CO_3 und H_2O , Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen.)

3-Keto-12 β -tosyloxy-cholansäure-methylester (VIII).

0,6 g 3-Keto-12 β -oxy-cholansäure-methylester^{b)}, Smp. $146\text{--}147^\circ$, in 2 cm^3 abs. Pyridin gelöst, mit 0,6 g reinem Tosylchlorid³⁾ versetzt und 4 Tage bei 30° unter H_2O -Ausschluss stehen gelassen. Dann mit $0,5\text{ cm}^3$ Wasser versetzt, 2 Std. bei 18° stehen gelassen. Im Vakuum bei 30° stark eingeengt, weiter wie üblich. Rohprodukt (705 mg), gab aus Aceton-Äther, dann aus Chloroform-Äther 500 mg grobe rechteckige Prismen, Smp. $154\text{--}155^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = +28,1^\circ \pm 2^\circ$; $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = +33,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,1193$ in CHCl_3).

11,200 mg Subst. zu $1,0006\text{ cm}^3$; $l = 1\text{ dm}$; $\alpha_{\text{D}}^{17} = +0,315^\circ \pm 0,02^\circ$; $\alpha_{\text{D}}^{17} = +0,37^\circ \pm 0,02^\circ$ Trocknung bei 100° .

3,636 mg Subst. gaben 9,163 mg CO_2 und 2,717 mg H_2O
 $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{S}$ (558,75) Ber. C 68,78 H 8,30%
 Gef. „ 68,77 „ 8,36%

Die Mutterlauge gab noch 165 mg etwas weniger reine Krystalle.

¹⁾ *H. Reich*, *T. Reichstein*, *Helv.* **26**, 562 (1943).

²⁾ *B. Helperich*, *E. Günther*, *B.* **72**, 338 (1939).

³⁾ Technisches Produkt in ätherischer Lösung mit Sodalösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, eingedampft, aus Benzol umkrystallisiert und über CaCl_2 trocken aufbewahrt.

3-Keto-cholen-(11)-säure-methylester (IX) aus (VIII).

a) Mit Kollidin.

0,5 g (VIII) vom Smp. 154° wurden mit 5 cm³ Kollidin (älteres Präparat, nicht völlig trocken, Sdp. 166—169°) 2¼ Std. unter Rückfluss gekocht (Braunfärbung). Nach üblicher Aufarbeitung krystallisierten aus Äther 167 mg Ausgangsmaterial (VIII) (Mischprobe). Mutterlauge (240 mg) an 7,2 g Al₂O₃ chromatographiert. Petroläther-Benzol (bis 50%) eluierten 103 mg nicht krystallisierenden Sirup. Weitere Eluate mit Petroläther-Benzol, abs. Benzol und Benzol-Äther (99 : 1) gaben 70 mg Material, daraus 60 mg kryst. (IX) vom Smp. 123—125°. Die folgenden mit Benzol-Äther (bis 30% Äther) abgelösten Fraktionen (63 mg) gaben 53 mg reines Ausgangsmaterial (VIII). Berücksichtigt man die 220 mg zurückgewonnenes (VIII), so beträgt die Ausbeute an (IX) = 31%.

b) Mit gereinigtem Kollidin.

0,5 g (VIII) mit 5 cm³ gereinigtem, trockenem Kollidin¹⁾ (Sdp. 170—171°) 2½ Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Aufarbeitung der braunen Lösung krystallisierten aus Äther 180 mg unverändertes (VIII). Mutterlauge (420 mg) an 13 g Al₂O₃ chromatographiert gab 230 mg leicht eluierbaren Sirup, 53 mg (= 24%) kryst. (IX), sowie 130 mg schwer eluierbaren Sirup.

c) Mit absolutem Pyridin bei 175°.

0,5 g (VIII) mit 5 cm³ abs. Pyridin in ein evakuiertes Bombenrohr eingeschmolzen und 3 Std. auf 175—180° erhitzt. Aufarbeitung gab 310 mg leicht gelbliches Rohprodukt, aus dem direkt nichts krystallisierte. Durch chromatographische Trennung wurden erhalten: 193 mg leicht eluierbarer Sirup, 55 mg (= 16%) kryst. (IX), sowie 47 mg schwer eluierbarer Sirup. Kein Ausgangsmaterial!

d) Mit absolutem Pyridin bei 145°.

Ansatz wie bei c), jedoch 3 Std. nur auf 145—150° erhitzt. 333 mg Rohprodukt, chromatographiert, gab 215 mg leicht eluierbaren Sirup, 68 mg (= 20%) kryst. (IX), sowie 55 mg schwer eluierbaren Sirup. Kein Ausgangsmaterial!

e) Durch K-Na-Ca-Acetat-Schmelze.

1 g Calciumacetat, 0,5 cm³ Eisessig, 1 g Kaliumacetat und 1 g Natriumacetat wurden vorsichtig geschmolzen, bis der Eisessig und Reste Wasser entwichen und die Masse homogen war. Dann wurden 200 mg (VIII) eingetragen, 2 Min. verrührt und abgekühlt. Nach Aufnehmen mit verd. HCl wurde mit viel Äther ausgeschüttelt, die mit wenig Wasser gewaschene Lösung eingedampft, der Rückstand im Vakuum von Essigsäure befreit, mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert, neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Rohprodukt (160 mg) über 4,8 g Al₂O₃ chromatographiert gab 102 mg leicht eluierbaren Sirup, 14 mg (= 10%) kryst. (IX), 2 mg kryst. 3-Keto-12β-oxy-cholensäure-methylester, Smp. 146°, und 36 mg schwer eluierbaren Sirup.

f) Mit CaCO₃.

0,5 g (VIII) mit 1,5 g CaCO₃ gut verrieben und im Molekularkolben bei 0,01 mm langsam auf 160°, dann noch 10 Min. auf 250° erhitzt. Das Destillat (340 mg) wurde an 11 g Al₂O₃ chromatographiert und gab: 260 mg leicht eluierbaren Sirup, 47 mg (= 14%) ungesättigten Ester (IX) und 12 mg schwer eluierbaren Sirup.

¹⁾ Technisches Produkt in verd. HCl gelöst, unlösliche Anteile mit Äther abgetrennt, Base aus der sauren Lösung mit NaOH abgeschieden, über NaOH getrocknet und mit Kolonne fraktioniert. Die bei 170—171° siedenden Anteile (ca. 80% Ausbeute) verwendet.

3 α -Acetoxy-12 β -tosyloxy-cholansäure-methylester (X).

1 g 3 α -Acetoxy-12 β -oxy-cholansäure-methylester¹⁾, Smp. 125°, wie bei (VIII) umgesetzt, gab 1,22 g Rohprodukt. Aus Äther-Petroläther schieden sich 260 mg Ausgangsmaterial ab. Das Tosylat kristallisierte auch nach chromatographischer Reinigung bisher nicht.

3 α -Acetoxy-12 β -tosyloxy-bisnor-cholansäure-methylester (XI).

300 mg 3 α -Acetoxy-12 β -oxy-bisnor-cholansäure-methylester^{d)}, Smp. 198—199°, in 1 cm³ abs. Pyridin mit 300 mg reinem Tosylchlorid 7 Tage bei 28° stehen gelassen. Aufarbeitung wie bei (VIII) gab 420 mg kryst. Rohprodukt. Aus Aceton-Äther, dann aus Chloroform-Äther (1 : 5) 38 mg feine glänzende Körner (XI), Smp. 172—173°, später 180—181° (Umwandlung?). Mutterlaugen (384 mg) an 11 g Al₂O₃ chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol sowie mit der ersten Benzolfraktion wurden total 185 mg eluiert, daraus noch 140 mg reines (XI), Smp. 180—181°. Die weiteren mit abs. Benzol sowie mit Benzol-Äther eluierbaren Anteile (160 mg) gaben 120 mg reines Ausgangsmaterial. Totalausbeute an (XI) 178 mg. Trocknung bei 100°.

3,240 mg Subst. gaben 7,950 mg CO₂ und 2,33 mg H₂O

C ₃₂ H ₄₆ O ₇ S (574,75)	Ber. C 66,86	H 8,07%
	Gef. „ 66,96	„ 8,05%

3 α -Acetoxy-bisnor-cholen-(11)-säure-methylester (XII) aus (XI).

100 mg (XI) vom Smp. 180° mit 1 cm³ Kollidin 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung wie bei (IX) gab 70 mg Rohprodukt, das an 2,1 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die erste mit Petroläther-Benzol (9 : 1) eluierte Fraktion gab 21 mg Sirup. Aus den 6 folgenden mit Petroläther-Benzol (bis zu 30% Benzol) abgelösten Fraktionen (40 mg) wurden 13 mg Krystalle vom Smp. 96—99° erhalten. Mischprobe mit (XII)^{d)} vom Smp. 99—101° schmolz bei 97—100°. Die folgenden mit Petroläther-Benzol sowie mit Benzol eluierten Fraktionen (5 mg) gaben noch 3 mg kryst. Ausgangsmaterial (XI). Benzol-Äther eluierte noch 3 mg Sirup.

3 α , 12 β -Diacetoxy-*ätio*-cholansäure-methylester^{e)}
(verbesserte Vorschrift).

100 g rohe 3 α , 12 β -Dioxy-*ätio*-cholansäure in wenig Methanol von 0° mit Diazomethan in Äther bei 0° methyliert. Im Vakuum getrockneter Eindampfungsrückstand mit 160 cm³ abs. Pyridin und 110 cm³ Acetanhydrid 2½ Std. auf 100° erhitzt. Übliche Aufarbeitung gab 135 g Rohprodukt. In 200 cm³ Aceton gelöst, mit 200 cm³ 80-proz. Methanol versetzt. Mutterlauge nach Eindampfen nochmals analog behandelt. Total 125 g Krystalle, Smp. 149°.

3 α -Oxy-12 β -acetoxy-*ätio*-cholansäure-methylester^{e)}
(verbesserte Vorschrift).

125 g 3 α , 12 β -Diacetoxy-*ätio*-cholansäure-methylester, Smp. 146—149°, in 625 cm³ Methanol heiss gelöst, auf 25° abgekühlt, mit 625 cm³ 2-proz. HCl-Gas-Methanol-Lösung versetzt, 20 Std. bei 16° stehen gelassen. Im Vakuum bei maximal 40° Badtemperatur auf ca. 550 cm³ eingengt, mit viel Äther versetzt, neutral gewaschen, getrocknet, eingedampft. Aus Äther-Petroläther 87 g Monoacetat, Smp. 138—141°. Mutterlauge wurde wie oben acetyliert und gab 25 kryst. Diacetat. Dies ist die zweckmässigste Verarbeitung der Mutterlauge, da sie neben Monoacetat noch Dioxy-ester enthält.

3-Keto-12 β -acetoxy-*ätio*-cholansäure-methylester (XXIV)^{e)}
(Verbesserte Vorschrift).

49,5 g 3 α -Oxy-12 β -acetoxy-*ätio*-cholansäure-methylester, Smp. 138—141°, in 200 cm³ Eisessig gelöst, bei 15—18° unter Rühren innerhalb 3 Std. 8,85 g CrO₃ in 10 cm³ H₂O

¹⁾ T. Reichstein, M. Sorkin, Helv. 25, 797 (1942).

und 200 cm³ Eisessig zugetropft. Nach weiteren 2 Std. bei 16° soll noch wenig CrO₃ nachweisbar sein¹⁾, sonst muss noch etwas zugegeben werden. Eindampfen im Vakuum bei max. 40° Badtemperatur und übliche Aufarbeitung gab 48 g neutrales Rohprodukt. In 75 cm³ Methanol gelöst, mit 25 cm³ H₂O versetzt, geimpft. Bei fortschreitender Krystallisation vorsichtig noch 25 cm³ H₂O zugetropft. Krystalle scharf abgenutset, mit 50-proz. Methanol gewaschen. Mutterlauge im Vakuum getrocknet, Rückstand analog umkrystallisiert. Total 44 g Krystalle, Smp. 93—98°, und 3,1 g Mutterlauge. Aus Soda-auszügen 0,7 g Säuren.

3-Keto-12β-oxy-ätio-cholansäure-methylester (XXIII)^e
(verbesserte Vorschrift).

49 g 3-Keto-12β-acetoxy-ätio-cholansäure-methylester (XXIV), Smp. 93—98°, in 350 cm³ Methanol heiss gelöst, auf 35° abgekühlt, dann langsam Lösung von 14 g KOH in 28 cm³ Wasser und 60 cm³ Methanol bei 35° unter Umschwenken zugegeben. Falls sich Krystalle von (XXIII) abscheiden, muss kurz aufgeheizt und rasch wieder auf 35° abgekühlt werden. Dann 45 Std. bei 35° stehen gelassen, 70 cm³ H₂O zugegeben, Methanol im Vakuum bei 35° entfernt, mit Äther ausgeschüttelt, Ätherlösung mit H₂O waschen, über Na₂SO₄ getrocknet, Rückstand 10,3 g. Aus Aceton-Äther 9,6 g Krystalle, Smp. 144—145°. Alkalische wässrige Lösung mit HCl angesäuert, mit CHCl₃-Äther ausgeschüttelt. Auszüge mit Diazomethan methyliert gaben 32,7 g Rohprodukte, daraus 28 g Krystalle, Smp. 144—145°. Ausbeute total 37,6 g Krystalle und 5,2 g Mutterlaugen.

3-Keto-12β-tosyloxy-ätio-cholansäure-methylester (XX).

2,5 g 3-Keto-12β-oxy-ätio-cholansäure-methylester (XXIII)^e, Smp. 144°, und 3,5 g reines Tosylchlorid wurden ½ Std. im Hochvakuum bei 40° getrocknet, in 15 cm³ abs. Pyridin gelöst und 6 Tage bei 35—40° stehen gelassen. Dann wurde abgekühlt, mit 2 cm³ Wasser versetzt und 2 Std. bei 18° stehen gelassen. Aufarbeitung wie bei (VIII) gab 3,63 g Rohprodukt. Aus abs. Äther sowie CHCl₃-Äther (1:3) 3,3 g (= 90%) farblose Prismen vom Smp. 186—187°. Aus Mutterlauge durch Chromatographie noch 0,14 g (= 4%).
[α]_D¹⁷ = +96,3° ± 2°; [α]₅₄₆₁¹⁷ = +111,3° ± 2° (c = 1,2036 in CHCl₃).

12,044 mg Subst. zu 1,0006 cm³; l = 1 dm; α_D¹⁷ = +1,16° ± 0,02°; α₅₄₆₁¹⁷ = +1,34° ± 0,02°

3,300 mg Subst. gaben 8,072 mg CO₂ und 2,23 mg H₂O

5,068 mg Subst. verbr. 2,028 cm³ 0,01-n. KOH (*Pregl*)

C₂₈H₃₈O₆S (502,64) Ber. C 66,90 H 7,62 S 6,38%
Gef. „ 66,75 „ 7,56 „ 6,41%

In einem Vorversuch wurde zuerst eine bei 136—140° schmelzende, aus Äther langsam in Körnern krystallisierende Form erhalten, die sich beim Liegen in die höher schmelzende Modifikation umwandelte und später nicht mehr beobachtet wurde.

3-Keto-ätio-cholen-(11)-säure-methylester (XVIII) und Nebenprodukte
(XVI) und (XVII) aus (XX).

a) Mit gereinigtem Kollidin.

2,49 g Tosylat (XX) mit 25 cm³ gereinigtem Kollidin (Sdp. 170—171°) 2 Std. unter Rückfluss gekocht, dann im Vakuum abdestilliert. Aufarbeitung gab 1,7 g braunen Sirup. An 52 g Al₂O₃ chromatographiert. Erhalten wurden in folgender Reihenfolge: 92 mg reines Nebenprodukt (XVI), Smp. 158—159° sowie 258 mg zugehörige Mutterlauge. 460 mg (= 30,5%) reines (XVIII), Smp. 135—136° sowie 285 mg zugehörige Mutterlauge, 50 mg reines Nebenprodukt (XVII), Smp. 136—137° sowie 30 mg zugehörige Mutterlauge, 190 mg reines Ausgangsmaterial (XX), Smp. 186° sowie 152 mg zugehörige Mutterlauge.

¹⁾ Probe mit verd. H₂SO₄, wenig H₂O₂ und Äther schütteln.

b) Mit Pyridin.

1 g Tosylat (XX) mit 10 cm³ abs. Pyridin im Vakuum eingeschmolzen und 20 Std. auf 135° (siedendes Xylol) erhitzt. Aufarbeitung und direkte Krystallisation lieferten 70 mg Tosylat (XX) sowie 166 mg (XVIII). Chromatographie der Mutterlauge gab in folgender Reihenfolge 25 mg reines Nebenprodukt (XVI), Smp. 158—159° u. 70 mg entspr. Mutterlauge, 64 mg reines (XVIII), Smp. 135—136° u. 125 mg entspr. Mutterlauge, 25 mg reines Nebenprodukt (XVII), Smp. 136—137° u. 20 mg entspr. Mutterlauge, 57 mg reines Tosylat (XX). Unter Berücksichtigung der regenerierten 127 mg (XX) beträgt die Ausbeute an (XVIII) 230 mg (= 40%).

c) Mit Dimethylanilin gekocht.

200 mg Tosylat (XX) (im Hochvakuum getrocknet) mit 2 cm³ frisch destilliertem Dimethylanilin ½ Std. unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung mit Chromatographie gab 46 mg (= 35%) krystallisiertes (XVIII) und 105 mg Sirup, aber kein Ausgangsmaterial.

d) Mit Dimethylanilin bei 180—185°.

Ansatz wie bei c), jedoch 35 Min. nur auf 180—185° erhitzt, gab 248 mg Ausgangsmaterial und 50 mg Mutterlaugen.

e) Mit Chinolin.

300 mg Tosylat (XX) (trocken) mit 3 cm³ frisch destilliertem Chinolin 5 Min. gekocht. Aufarbeitung mit Chromatographie gab 30 mg (= 15%) kryst. (XVIII) und 145 mg Sirup, aber kein Ausgangsmaterial.

Nebenprodukt (XVI). Langgestreckte, 6-eckige Plättchen aus Aceton-Äther (1:3), im Hochvakuum sublimierbar. Smp. 158—159°. Tetranitromethanprobe in wenig CHCl₃ deutlich positiv.

3,776 mg Subst. gaben 10,510 mg CO₂ und 3,05 mg H₂O

C₂₁H₃₀O₃ (330,45) Ber. C 76,32 H 9,15%

Gef. „ 75,96 „ 9,04%

Nebenprodukt (XVII). Langgestreckte, unregelmässige 6-eckige Plättchen aus Aceton-Äther (1:5), Smp. 136—137°. Die Mischprobe mit dem bei 135—136° schmelzenden (XVIII) schmolz bei 110—120°. Tetranitromethanprobe in wenig CHCl₃ deutlich positiv.

3,510 mg Subst. gaben 9,803 mg CO₂ und 2,895 mg H₂O

C₂₁H₃₀O₃ (330,45) Ber. C 76,32 H 9,15%

Gef. „ 76,22 „ 9,23%

Es scheint somit, dass sowohl (XVI) wie (XVII) mit (XVIII) isomer sind. Der 3-Keto-ätio-cholen-(9:11)-säure-methylester¹⁾ liegt jedoch in keinem Falle vor, da er bei 116° schmilzt.

3-Keto-12β-mesyloxy-ätio-cholansäure-methylester (XIII).

100 mg 3-Keto-12β-oxy-ätio-cholansäure-methylester (XXIII), Smp. 144°, in 1 cm³ abs. Pyridin bei 0° mit 70 mg Methansulfonsäurechlorid²⁾ versetzt und 20 Std. unter H₂O-Ausschluss bei 18° aufbewahrt. Aufarbeitung wie bei (VIII) gab 133 mg farblosen Sirup, der aus wenig abs. Äther krystallisierte. Durch Umkrystallisieren aus Aceton-Äther (1:10) 50 mg 6-kantige Prismen, Smp. 162—163°, aus der Mutterlauge noch 60 mg Krystalle, Smp. 154—160°.

3,764 mg Subst. gaben 8,468 mg CO₂ und 2,244 mg H₂O

C₂₉H₃₄O₆S (426,55) Ber. C 61,94 H 8,03%

Gef. „ 61,40 „ 7,86%

¹⁾ A. Lardon, T. Reichstein, Helv. 28, 1420 (1945).

²⁾ O. C. Billeter, B. 38, 2015 (1905).

Spaltungsversuch mit Kollidin. 43 mg Mesylester (XIII) mit 1 cm³ Kollidin 1½ Std. unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung gab 38 mg Ausgangsmaterial und 5 mg Sirup, aus dem sich kein (XVIII) isolieren liess.

Spaltung mit Dimethylanilin. 50 mg Mesylester (XIII) mit 1 cm³ dest. Dimethylanilin 45 Min. unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung mit Chromatographie gab 3 mg kryst. (XVIII), 23 mg kryst. Ausgangsmaterial (XIII), sowie 23 mg Sirup.

Umsetzung mit NaJ. 50 mg Mesylester (XIII), 50 mg NaJ und 2 cm³ Aceton wurden eingeschmolzen und zunächst 8 Std. auf 100° erhitzt. Da sich kein Salz abschied, wurde noch 10 Std. auf 120—135° erhitzt, worauf 10 mg Natriummesyat (= 72%) ausfielen, die abgenutzt und mit Aceton und Äther gewaschen wurden. Aufarbeitung der Filtrate gab 40 mg neutrales Rohprodukt, das über 1,2 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Erhalten wurden in folgender Reihenfolge: ca. 3 mg (XIV) als kleine Würfel, Smp. 149—151° (jodfrei), ca. 2 mg (XV) in quadratischen Plättchen vom Smp. 197—199° (jodfrei), sowie 4 mg kryst. Ausgangsmaterial. Die Reaktion wurde nicht weiter untersucht.

4-Brom-3-keto-12β-tosyloxy-ätio-cholansäure-methylester (XXI).

13 g 3-Keto-12β-tosyloxy-ätio-cholansäure-methylester (XX), Smp. 186—187°, in 70 cm³ reinstem Eisessig gelöst, unter Rühren bei 15—18° innerhalb 1¼ Std. die Lösung von 4,5 g Br (= 1,08 Mol) in 54 cm³ Eisessig zugetropft (nach den ersten 50 Tropfen warten bis Entfärbung eintritt), im Vakuum bei maximal 40° eingedampft. Sonst übliche Aufarbeitung gab 15,3 g Neutralprodukt. Aus wenig CHCl₃ mit abs. Äther 12,2 g (= 81%) Krystalle, Smp. 165—167°. Probe zur Analyse aus CHCl₃-Äther (1:2) umkrystallisiert. Farblose Prismen, Smp. 170—171°.

3,756 mg Subst. gaben 7,950 mg CO₂ und 2,162 mg H₂O
 4,291 mg Subst. gaben 1,390 mg AgBr
 C₂₃H₃₇O₆BrS (581,56) Ber. C 57,82 H 6,41 Br 13,76%
 Gef. „ 57,77 „ 6,44 „ 13,78%

Die 3,1 g Bromid-Mutterlaugen in 15 cm³ Eisessig unter gelinder Kühlung mit 3 g Zinkstaub geschüttelt, 16 Std. bei 18° stehen gelassen, dann 15 Min. unter Schütteln auf 60° erwärmt, filtriert, mit Eisessig nachgewaschen. Übliche Aufarbeitung des Filtrats gab 2,4 g Rückstand. Aus CHCl₃-Äther 1,89 g (XX), Smp. 182—186° (Mischprobe). Berücksichtigt man dieses, so beträgt die Ausbeute an Bromid (XXI) 95%. Das regenerierte (XX) liefert bei der Bromierung gute Ausbeuten an kryst. (XXI). Die Bromid-Mutterlaugen geben mit Pyridin (s. u.) nur wenig (XXII); daher ist ihre Entbromung vorteilhaft.

3-Keto-ätio-choladien-(4,11)-säure-methylester (XXII) und Nebenprodukt (XXV) aus (XXI).

20 g kryst. Bromid (XXI), Smp. 165—167°¹⁾, mit 50 cm³ abs. Pyridin im Vakuum eingeschmolzen, 14—15 Std.²⁾ auf genau 135° (siedendes Xylol) erhitzt. Analog weitere Portionen, total 106,65 g Bromid (XXI). Übliche Aufarbeitung aller Portionen gab 51,93 g ätherlösliches Neutralprodukt. Alle wasserlöslichen Anteile und Waschwässer wurden vereinigt, gerade kongosauer gemacht, im Vakuum auf 200 cm³ eingengt und mit CHCl₃ ausgeschüttelt. Diese Auszüge gaben 17 g CHCl₃-lösliche Stoffe (s. event. spätere Mitteilung). Das Neutralprodukt lieferte aus Äther 18,43 g (= 30,7%) kryst. (XXII), Smp. 140—144°, sowie 7 g Krystallgemische, Smp. 134—170°. 26,5 g Mutterlaugen blieben amorph. Die 7 g Krystallgemisch wurden an 200 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Benzol-Petroläther (1:1) bis abs. Benzol eluierbaren Anteile (4,5 g) gaben 3 g reines (XXII), Smp. 143—145°. Aus den weiteren mit abs. Benzol, sowie mit Benzol-Äther (bis zu 10% Äther) abgelösten Fraktionen (2,4 g) wurden 1,5 g Nebenprodukt (XXV), Smp. 196—200°, erhalten. Die 26,5 g amorphe Mutterlaugen gaben bei analoger Chromatographie noch 1 g reines (XXII) und 1,2 g reines (XXV). Totalausbeute an (XXII) 22,43 g (= 38%). Daneben 2,7 g (3,86%) (XXV).

¹⁾ Das Bromid vom Smp. 165—167° zeigte einen etwas zu hohen Bromgehalt und enthielt vielleicht etwas Dibromid.

²⁾ Längeres Erhitzen gibt merklich schlechtere Ausbeuten.

(XXII) zur Analyse aus Aceton-Äther (1:3) kristallisiert. Farblose Prismen oder Rhomboeder, Smp. 144—145°, $[\alpha]_D^{23} = +173^\circ \pm 2^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{23} = +208^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,8797$ in CHCl_3).

18,788 mg Subst. zu 0,9995 cm^3 ; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{23} = +3,25^\circ \pm 0,02^\circ$; $\alpha_{5461}^{23} = +3,91^\circ \pm 0,02^\circ$

3,662 mg Subst. gaben 10,307 mg CO_2 und 2,830 mg H_2O

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3$ (328,43) Ber. C 76,79 H 8,59%

Gef. ,, 76,81 ,, 8,65%

(XXV) aus Äther Nadeln, aus Aceton-Äther glänzende, teilweise rhombisch begrenzte Blöckchen, an der Luft opak werdend. Aus CHCl_3 -Äther Prismen, an der Luft opak. Br-haltig, Smp. 202—203.

3,704 mg Subst. gaben 8,335 mg CO_2 und 2,407 mg H_2O

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{Br}$ (409,36) Ber. C 61,61 H 7,16%

Gef. ,, 61,41 ,, 7,27%

U.V.-Absorptionsspektrum in Alkohol zeigt Maximum bei 238 $m\mu$ und $\log \epsilon = 4,22^1$).

4-Brom-3-keto-12 β -acetoxy-*ätio*-cholansäure-methylester (XXVII).

3,9 g 3-Keto-12 β -acetoxy-*ätio*-cholansäure-methylester (XXIV)^e, Smp. 95°, in 21 cm^3 Eisessig gelöst, innerhalb 40 Min. unter Rühren bei 18° die Lösung von 1,72 g Brom (= 1,076 Mol) in 20 cm^3 Eisessig eingetropt. Im Vakuum bei 25° eingengt; übliche Aufarbeitung gab 4,65 g Rohprodukt. Aus Äther 1,1 g Krystalle, Smp. 210—220°. Aus CHCl_3 Würfel, Smp. 219—221°.

3-Keto-12 β -acetoxy-*ätio*-cholen-(4)-säure-methylester (XXVIII) und Nebenprodukte (XXX), (XXXI) und (XXXII).

a) Aus kryst. Bromid (XXVII). 1,1 g kryst. Bromid (XXVII), Smp. 210—220°, mit 2,75 cm^3 abs. Pyridin im Vakuum eingeschmolzen, 15 Min.²⁾ auf 135° (siedendes Xylol) erhitzt. Übliche Aufarbeitung gab 0,611 g ätherlösliches Neutralprodukt. Alle Waschlösungen kongosauer mit CHCl_3 ausgeschüttelt gaben 0,38 g weiteres Material (s. unten). Die ätherlöslichen Neutralteile lieferten aus Äther-Petroläther 0,231 g rohes (XXVIII), Smp. 193—198°. Die Mutterlaugen (380 mg) gaben nach Chromatographie weitere 0,122 g (XXVIII) sowie 65 mg Nebenprodukt (XXX), Smp. 179—181°. Totalausbeute an (XXVIII) 0,350 g (= 38,4%). Analyse s. unten.

Die 0,38 g CHCl_3 -Extrakt wurden im Molekularkolben bei 0,01 mm und 210—230° Badtemp. 2 Std. destilliert. Das Destillat (140 mg) gab bei der Trennung 73 mg Neutrales und 57 mg Säuren. Neutralteil aus Äther umkristallisiert, Smp. 188—194°, nach Mischprobe unreines (XXVIII). Die Säure lieferte nach Methylierung mit Diazomethan gleiche Krystalle. Beide Teile liessen sich schlecht reinigen.

b) Aus Bromid (XXVII)-Mutterlaugen. 3,4 g Bromid (XXVII)-Mutterlaugen mit 9 cm^3 abs. Pyridin im Vakuum eingeschmolzen, 10 Min. auf 135° (siedendes Xylol) erhitzt. Aufarbeitung gab 2,41 g ätherlösliches Neutralprodukt sowie 0,22 g CHCl_3 -Extrakt. Das Neutralprodukt lieferte aus Chloroform-Äther 1,66 g kryst. (XXVIII), Smp. 204—206° sowie 0,115 g vom Smp. 190—200°. Die verbleibenden Mutterlaugen (0,63 g) an 18 g Al_2O_3 chromatographiert. Die 9 ersten mit Benzol-Petroläther sowie mit reinem Benzol eluierten Fraktionen (260 mg) lieferten Krystallgemische. Aus Aceton-Äther 73 mg rohes Nebenprodukt (XXXI). Mutterlaugen gaben aus Methanol 190 mg rohes Nebenprodukt (XXXII) in Nadeln, Doppel-Smp. 80—85°/100—122°. Die weiteren mit abs. Benzol sowie mit Benzol-Äther u. abs. Äther eluierten Anteile (265 mg) gaben aus Chloroform-Äther noch 165 mg kryst. (XXVIII), Smp. 204—206°. Totalausbeute 1,94 g = 68,8%, also fast doppelt so viel wie aus kryst. (XXVII).

¹⁾ Wir danken Hrn. Dr. H. Mohler, Zürich, für diese Messung.

²⁾ Die Resultate waren praktisch gleich, ob nur 8 Minuten oder 50 Minuten erhitzt wurde.

Ester (XXVIII). Nochmals aus Methanol-Äther-Petroläther umkrystallisiert. Rhomboeder vom Smp. 205—207°.

3,782 mg Subst. gaben 9,864 mg CO₂ und 2,803 mg H₂O

C₂₃H₃₂O₅ (388,49) Ber. C 71,10 H 8,30%

Gef. „ 71,18 „ 8,29%

Nebenprodukt (XXXI). Zweimal aus Aceton-Äther umkrystallisiert, 15 mg unregelmässige Prismen, Smp. 178—179°, bromhaltig.

3,679 mg Subst. gaben 7,973 mg CO₂ und 2,268 mg H₂O

C₂₃H₃₁O₅Br (467,40) Ber. C 59,10 H 6,69%

Gef. „ 59,15 „ 6,90%

Nebenprodukt (XXXII). Aus Äther-Petroläther zuerst Prismen, Smp. 111—113° (labile Form? später nicht mehr erhalten). Aus Aceton-Äther 48 mg Prismen, Smp. 145—147°.

3,763 mg Subst. gaben 9,769 mg CO₂ und 2,844 mg H₂O

C₂₃H₃₂O₅ (388,49) Ber. C 71,10 H 8,30%

C₂₃H₃₄O₅ (390,50) Ber. „ 70,74 „ 8,79%

Gef. „ 70,85 „ 8,46%

3-Keto-12β-oxy-ätio-cholen-(4)-säure-methylester.

1,9 g Acetat (XXVIII) mit 800 mg KOH in 1 cm³ Wasser und 40 cm³ Methanol 1 Std. gekocht. Methylierung mit Diazomethan und Aufarbeitung lieferten 1,65 g Rohprodukt. Aus Methanol-Äther (1:10) 950 mg Prismen, Smp. 153—154°¹⁾. Aus der Mutterlauge weitere 450 mg, Smp. 149—152°.

3-Keto-12β-tosyloxy-ätio-cholen-(4)-säure-methylester (XXVI).

1,44 g 3-Keto-12β-oxy-ätio-cholen-(4)-säure-methylester, Smp. 153—154°, in 9 cm³ abs. Pyridin mit 2 g reinem Tosylchlorid eingeschmolzen, 6 Tage auf 35° erwärmt. Aufarbeitung wie bei (VIII) gab 1,88 g Rohprodukt. Aus Chloroform-Äther (1:4) 0,9 g langgestreckte rechteckige Plättchen, Smp. 206—207°.

3,816 mg Subst. gaben 9,229 mg CO₂ und 2,560 mg H₂O

4,450 mg Subst. verbr. 0,895 cm³ 0,02-n. KJO₃ (S-Bestimmung nach *Bürger*)²⁾

C₂₈H₃₆O₆S (500,63) Ber. C 67,17 H 7,25 S 6,40%

Gef. „ 66,00 „ 7,51 „ 6,45%

Aus Mutterlauge noch 115 mg Krystalle, Smp. 200—205°. Letzte Mutterlauge (0,665 g) chromatographiert gab noch 0,1 g Tosylat sowie 0,22 g Ausgangsmaterial.

3-Keto-ätio-choladien-(4,11)-säure-methylester (XXII) aus (XXVI).

1,02 g 3-Keto-12β-tosyloxy-ätio-cholen-(4)-säure-methylester (XXVI), Smp. 204—206°, mit 9 cm³ abs. Pyridin im Vakuum eingeschmolzen 25 Std. auf 135° (siedendes Xylol) erhitzt. Übliche Aufarbeitung gab 0,64 g ätherlösliches Neutralprodukt. Aus wenig Äther zuerst 150 mg Ausgangsmaterial (XXVI), dann 155 mg (XXII), Smp. 138—143°. Letzteres gab aus wenig Aceton-Äther 70 mg Rhomboeder, Smp. 144—145°, Mischprobe mit Präparat aus (XXI) ebenso. Vereinigte Mutterlaugen (393 mg) an 12 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol (bis zu 90% Benzol) eluierbaren Anteile (295 mg) gaben aus Äther 192 mg (XXII), Smp. 138—142°. Aus wenig Aceton-Äther Smp. 144—145°. Die mit abs. Benzol sowie Benzol-Äther (bis zu 4% Äther) eluierten Fraktionen (30 mg) gaben aus Äther 13 mg Nebenprodukt, farblose Nadeln, Smp. 214—215° (nicht untersucht). Weitere mit Benzol-Äther abgelöste Anteile (50 mg) gaben noch 20 mg Tosylat (XXVI). Unter Berücksichtigung der 170 mg regenerierten (XXVI) beträgt die Ausbeute an (XXII) 262 mg (= 47%) (zur Hauptsache vom Smp. 138—142°).

¹⁾ B. Riegel, A. V. McIntosh, Jr., Am. Soc. 66, 1099 (1944).

²⁾ K. Bürger, Z. angew. Ch. 54, 479 (1941); 55, 245 (1942).

3,11-Diketo-ätio-cholen-(4)-säure-methylester (XIX)^{f)g)h)} aus (XXII).

a) In Aceton. 2,62 g 3-Keto-ätio-choladien-(4,11)-säure-methylester (XXII), Smp. 141—144°, in 90 cm³ Aceton gelöst, bei 18° innerhalb 15 Minuten die Lösung von 2,62 g reinstem N-Bromacetamid, 2,6 g Natriumacetat-trihydrat und 1,3 cm³ Eisessig in 60 cm³ Wasser zugetropft, dann 3 Std. bei 18° stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung gab 3,28 g farblosen Sirup. Dieser in 35 cm³ Eisessig (gegen CrO₃ beständig) gelöst, unter Rühren innerhalb 40 Min. 0,4 g CrO₃ in 20 cm³ Eisessig zugetropft. Nach 1-stündigem Stehen mussten nochmals 40 mg CrO₃ zugegeben werden. Nach einer weiteren Stunde noch CrO₃ nachweisbar. Übliche Aufarbeitung gab 3,05 g Rückstand. Dieser in 20 cm³ Eisessig gelöst, mit 4 g Natriumacetat-trihydrat und 3 g Zinkstaub 10 Min bei 60° geschüttelt. Filtration und übliche Aufarbeitung gab 2,60 g Rohprodukt. Aus wenig Äther Krystalle, Smp. 153—171°. Aus Aceton-Äther 220 mg farblose Prismen, Smp. 176—178°. Mischprobe mit reinem 3,11-Diketo-ätio-cholen-(4)-säure-methylester (XIX) (Smp. 177—178°) ebenso. Die Mutterlaugen (2,38 g) an 70 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Benzol-Äther (1% Äther) eluierte Fraktion (76 mg) gab 52 mg Ausgangsmaterial (XXII), Smp. 142—145°. Die weiteren mit Benzol-Äther (bis 30% Äther) abgelösten Anteile (507 mg) lieferten noch 330 mg (XIX). Ausbeute total 0,55 g (= 20%). Eine nochmals aus Aceton-Äther (1:5) umkrystallisierte Probe zeigte Smp. 177—178°, $[\alpha]_D^{21} = +238,2^0 \pm 2^0$; $[\alpha]_{5461}^{21} = +288,2^0 \pm 2^0$ (c = 1,2627 in CHCl₃).

12,635 mg Subst. zu 1,0006 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{21} = +3,01^0 \pm 0,02^0$; $\alpha_{5461}^{21} = +3,64^0 \pm 0,02^0$

Die folgende mit Benzol-Äther (55:45) erhaltene Fraktion (240 mg) gab 150 mg unscharf zwischen 160—190° schmelzende Krystalle. Eine weitere mit Benzol-Äther (35:65) eluierte Fraktion (690 mg) gab nach Umkrystallisieren aus Chloroform-Äther und Aceton-Äther (1:4) 165 mg Nadeln, Smp. 176—178°, wahrscheinlich 3,12-Diketo-ätio-choladien-(4,9:11)-säure-methylester.

3,617 mg Subst. gaben 9,733 mg CO₂ und 2,437 mg H₂O

C ₂₁ H ₂₆ O ₄ (342,42)	Ber. C 73,66	H 7,65%
	Gef. ,, 73,43	,, 7,54%

Weitere mit abs. Äther sowie mit Äther unter Zusatz von 1—4% eines Gemisches gleicher Teile Chloroform, Essigester und Methanol erhaltene Fraktionen (328 mg) gaben aus Chloroform-Äther 72 mg Prismen, Smp. 161—162°. Die folgenden mit steigenden Mengen des genannten Gemisches eluierten Fraktionen gaben noch 550 mg braunen Sirup.

b) In tert. Butanol. 6,55 g 3-Keto-ätio-choladien-(4,11)-säure-methylester (XXII), Smp. 144—145° in 150° tert. Butanol gelöst, bei 16° unter Umschwenken innerhalb 15 Min. die Lösung von 6,5 g reinstem N-Bromacetamid, 6 g Natriumacetat-trihydrat und 5 cm³ Eisessig in 80 cm³ Wasser zugetropft, dann 1¼ Std. bei 16° stehen gelassen. Aufarbeitung wie üblich, aber ohne jede Erwärmung über 30° (Eindampfen im Vakuum) gab 8,55 g Rohprodukt. In Eisessig mit 1,5 g CrO₃ wie bei a) oxydiert. Übliche Aufarbeitung bei maximal 30°, aber vor Abdestillieren der neutralen Ätherlösung 10 g Zinkstaub, 10 g Natriumacetat-trihydrat und 10 cm³ Eisessig zugefügt, dann Äther unter Schütteln bei 50° Badtemperatur abdestilliert, noch 15 cm³ Eisessig zugefügt und 10 Min. bei 60—80° geschüttelt. Aufarbeitung wie bei a) gab 6,65 g Neutralprodukt. Aus wenig Äther Krystalle. Durch Umkrystallisieren aus Chloroform-Äther 1,07 g reiner 3,11-Diketo-ätio-cholen-(4)-säure-methylester (XIX), Smp. 177—179° (Mischprobe). Die Mutterlaugen (5,57 g) an 170 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol eluierten Anteile (615 mg) gaben 450 mg kryst. Ausgangsmaterial (XXII). Mit Benzol sowie Benzol-Äther (bis 30% Äther) wurden 1,245 g eluiert, daraus 1,0 g kryst. (XIX). Weitere mit Benzol-Äther sowie mit reinem Äther abgelöste Anteile (268 mg) gaben aus CHCl₃-Äther (1:10) 63 mg farblose Nadeln, Smp. 184—186° (Zers.). Abs. Äther sowie Äther mit 1—6% des bei a) genannten Gemisches lieferten 580 mg Material, daraus durch fraktionierte Krystallisation und teilweise mechanisches Aussuchen Blättchen, Smp. 178—180°, sowie Nadeln, Smp. 283—286°. Zwei weitere Fraktionen (Äther mit 8 und

15% „Gemisch“ hinterliessen 1,08 g Rückstand, aus CHCl_3 -Äther (1:5) 750 mg Nadeln, Smp. 215—219°. Die folgenden Fraktionen lieferten noch 1,4 g braunen Sirup. Berücksichtigt man die 450 mg regeneriertes (XXII), so beträgt die Ausbeute an 3,11-Diketo-ester (XIX) 2,07 g (= 32,4%).

c) In Aceton $1\frac{1}{4}$ Std. u. verbesserte Aufarbeitung. 1,2 g 3-Keto-*äti*-choladien-(3,11)-säure-methylester (XXII), Smp. 142—144° in 30 cm³ Aceton bei 16° innerhalb 5 Minuten mit Lösung von 1,2 g reinstem N-Bromacetamid, 1,1 g Natriumacetat-trihydrat und 1 cm³ Eisessig in 15 cm³ Wasser versetzt und $1\frac{1}{4}$ Std. bei 16° stehen gelassen. Aufarbeitung wie bei b) gab 1,7 g Rückstand. Dieser in 35 cm³ Eisessig mit 0,35 g CrO_3 3 Std. bei 16° oxydiert. Übliche Aufarbeitung unter 30°, aber vor Abdestillieren des Äthers 2 g Zinkstaub, 2 g Natriumacetat-trihydrat und 4 cm³ Eisessig zugegeben. Äther unter Schütteln abdestilliert, Rückstand noch 10 Min. bei 60° geschüttelt. Filtration und übliche Aufarbeitung gab 1,18 g Rohprodukt. Daraus 135 mg kryst. (XIX), Smp. 175—178°. Mutterlauge (1,05 g) an 30 g Al_2O_3 chromatographiert. Die ersten 3 Fraktionen (Benzol-Petroläther 35:65) gaben 90 mg Material, daraus 70 mg kryst. Ausgangsmaterial (XXII), Smp. 142—144°. Weitere 13 Fraktionen (Benzol-Petroläther bis 50%) lieferten 310 mg Eindampfrückstand, daraus 265 mg kryst. (XIX), Smp. 176—178°. Total somit 0,4 g (= 33,8%) (ber. auf die verbrauchten 1,13 g (XXII)). Die mit abs. Benzol sowie Benzol-Äther (bis 30% Äther) eluierbaren Anteile (225 mg) gaben aus Aceton-Äther und CHCl_3 -Äther 110 mg farblose Nadeln, Smp. 192—193°. Dieses Nebenprodukt war verschieden von dem oben beschriebenen. 3 weitere mit Benzol-Äther (1:1) sowie mit abs. Äther eluierte Fraktionen (125 mg) gaben aus CHCl_3 -Äther 20 mg farblose Prismen, Smp. 222—224°, nach Mischprobe identisch mit dem bei b) beschriebenen Nebenprodukt vom Smp. 215—219°. Weiter liessen sich mit Äther noch 40 mg Sirup eluieren.

Kryst. 3 α -Acetoxy-12 β -oxy-*äti*-cholansäure-methylester (XXXIV).

2 g 3 α ,12 β -Dioxy-*äti*-cholansäure-methylester vom Smp. 144—145° unter den von Wenner und Reichstein¹⁾ angegebenen Bedingungen partiell acetyliert und das Rohprodukt (2,25 g) über 70 g Al_2O_3 chromatographiert, wobei die folgenden Stoffe erhalten wurden: 500 mg kryst. Diacetat, Smp. 148—150° sowie 80 mg entspr. Mutterlauge; 1,12 g rohes 3-Monoacetat (XXXIV) (amorph); 150 mg kryst. 12-Monoacetat, Smp. 140—141° sowie 25 mg entspr. Mutterlauge; 390 mg kryst. Ausgangsmaterial, Smp. 144° sowie 45 mg entspr. Mutterlauge.

Das rohe 3-Monoacetat (XXXIV) konnte auch nach Impfen mit den weiter unten beschriebenen Krystallen nicht zur Krystallisation angeregt werden, obwohl es relativ rein war, denn die Oxydation mit CrO_3 gab aus den 1,12 g amorphem Material 1,1 g rohes und 0,9 g kryst. Keton (XXXIII), Smp. 154—156°.

Die 0,9 g Keto-ester (XXXIII) wurden mit 245 mg $\text{PtO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ in Eisessig hydriert. Nach 4 Std. waren bei 18° 120 cm³ Wasserstoff aufgenommen (ber. total für 0° 103 cm³), u. die Hydrierung stand still. Filtrieren und übliche Aufarbeitung gab 900 mg farblosen Sirup. Aus Äther-Petroläther (1:1) Krystalle, Smp. 131—136°. Aus Aceton-Äther (1:10) 330 mg Plättchen, Smp. 137—138°. $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = +72,9^\circ \pm 2^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{17} = +83,6^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,9326 in Aceton).

9,332 mg Subst. zu 1,0006 cm³; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_{\text{D}}^{17} = +0,68^\circ \pm 0,02^\circ$; $\alpha_{5461}^{17} = +0,78^\circ \pm 0,02^\circ$

3,700 mg Subst. gaben 9,540 mg CO_2 und 3,03 mg H_2O

$\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_5$ (392,52) Ber. C 70,37 H 9,25%

Gef. „ 70,36 „ 9,16%

Die Mischprobe mit dem bei 155° schmelzenden 3 α -Acetoxy-12 α -oxy-*äti*-cholansäure-methylester¹⁾ schmolz bei 134—154°, diejenige mit dem bei 140° schmelzenden 3 α -Oxy-12 β -acetoxy-*äti*-cholansäure-methylester bei 110—125°. Die Mutterlauge gab noch 430 mg kryst. (XXXIV), Smp. 130—135°.

Acetylierung. Eine Probe (25 mg) wurde zur Sicherheit noch durch 2-stündiges Erhitzen mit 0,1 g Acetanhydrid u. 0,15 g abs. Pyridin bei 100° acetyliert. Aufarbeitung

gab 15 mg Krystalle vom Smp. 147—150°. Die Mischprobe mit authentischem 3 α ,12 β -Diacetat (Smp. 149—150°)^e gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

3 α -Acetoxy-12 β -tosyloxy-*atio*-cholansäure-methylester (XXIX).

Aus 50 mg Monoacetat (XXXIV), Smp. 137—138°, 100 mg Tosylchlorid u. 0,5 cm³ abs. Pyridin wie bei (VIII); krystallisierte erst nach chromatographischer Reinigung (wird vom Al₂O₃ mit Petroläther-Benzol (1:1), abs. Benzol und Benzol-Äther (9:1) eluiert). Aus Aceton-Äther (1:10) 62 mg schmale flache Nadeln, Smp. 144,5—146°.

3,454 mg Subst. gaben 8,167 mg CO₂ und 2,485 mg H₂O

2,741 mg Subst. verbr. 0,926 cm³ 0,01-n. KOH (Pregl)

C₃₀H₄₂O₇S (546,70) Ber. C 65,91 H 7,74 S 5,86%

Gef. „ 64,53 „ 8,05 „ 5,42%

Versuch zur Spaltung mit Kollidin. 52 mg (XXIX) vom Smp. 144° wurden mit 1 cm³ gereinigtem Kollidin 3 Std. unter Rückfluss gekocht, dann im Vakuum eingedampft. Die Aufarbeitung wie bei (IX) gab 42 mg Rohprodukt. Aus Äther krystallisierten 20 mg Ausgangsmaterial. Die Mutterlauge (22 mg) gab nach chromatographischer Trennung noch weitere 5 mg (total 25 mg). Sonst wurde nur Sirup erhalten.

12 β -Tosyloxy-pregnan-dion-(3,20) (XXXVI)¹).

332 mg 12 β -Oxy-pregnan-dion-(3,20) (XXXV)¹m) vom Smp. 180—182° durch Abdampfen mit Benzol getrocknet, mit 5 cm³ abs. Pyridin u. 950 mg reinem Tosylchlorid eingeschmolzen und 4 Tage bei 30° gehalten. Nach Zusatz von 0,5 cm³ Wasser 2 Std. bei 20° stehen gelassen. Aufarbeitung mit CHCl₃-Äther, sonst wie üblich, gab nach chromatographischer Reinigung aus Äther-Petroläther 335 mg feine Prismen, Smp. 131—132° (Hauptmenge mit Benzol-Petroläther u. Benzol eluiert).

3,706 mg Subst. gaben 9,357 mg CO₂ und 2,66 mg H₂O

C₂₈H₃₈O₅S (486,64) Ber. C 69,10 H 7,87%

Gef. „ 68,90 „ 8,03%

Pregnen-(11)-dion-(3,20) (XXXVII) aus (XXXVI).

50 mg (XXXVI), Smp. 131°, mit 1 cm³ gereinigtem Kollidin 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Übliche Aufarbeitung gab hellbraunes Rohprodukt, das über 1,2 g Al₂O₃ chromatographisch gereinigt wurde. Die mit Benzol-Petroläther und abs. Benzol eluierbaren Anteile gaben aus Äther-Petroläther 11 mg (= 32,4%) feine Blättchen vom Smp. 134—135°. Authentisches Vergleichsmaterial sowie die Mischprobe schmolzen gleich. Die Mischprobe mit (XXXVI) schmolz schon bei 105°.

Pregnadien-(4,11)-dion-(3,20) (XXXIX) aus (XXXVI).

200 mg Tosylat (XXXVI), Smp. 131°, in 1 cm³ reinem Eisessig gelöst und zunächst mit 1 Tropfen und nach eingetretener Entfärbung langsam mit 0,42 cm³ (= 1 Mol) einer frisch bereiteten Brom-Eisessig-Lösung (157 mg Br₂ pro cm³) versetzt, die laufend entfärbt wurde. Nach üblicher Aufarbeitung amorphes Rohprodukt (XXXVIII) 3 Std. mit 2 cm³ Kollidin unter Rückfluss gekocht. Übliche Aufarbeitung gab hellbraunen Rückstand, der an 6 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Petroläther-Benzol sowie die erste mit Benzol eluierte Fraktion gaben 10 mg des einfach ungesättigten Diketons (XXXVII), Smp. 133—135° (Mischprobe). Die folgende noch mit Benzol eluierte Fraktion gab aus Äther-Petroläther 2 mg 11-Dehydro-progesteron (XXXIX) in Form feiner, zu Drusen vereinigter Prismen, Smp. 175—177°. Authentisches Vergleichsmaterial²) sowie die Mischprobe schmolzen genau gleich. Aus den späteren Fraktionen (bis Benzol-Äther 1:1) liessen sich aus Aceton-Äther 7 mg blassgelbe rhombische Prismen vom Smp. 237—

¹) Dieser und die folgenden Versuche sind von Hrn. Dr. C. W. Shoppee, 1938—1945 Rockefeller Research-Fellow an der Universität Basel, ausgeführt worden.

239° gewinnen, die zur Analyse im Hochvakuum bei 120—220° Badtemp. sublimiert wurden, aber offenbar noch etwas Brom enthielten.

3,651 mg Subst. gaben 10,257 mg CO₂ und 2,604 mg H₂O
Gef. C 76,67 H 7,98%

12β-Tosyloxy-21-acetoxy-pregnan-dion-(3,20) (XLII) und 21-Acetoxy-pregnen-(11)-dion-(3,20) (XL).

Pregnan-diol-(12β,21)-dion-(3,20)-monoacetat-(21) (XLI) wurde nach *Fuchs* und *Reichstein*^o) bereitet. Da die Herstellung der dafür benötigten 3α,12β-Diacetoxy-*ätio*-cholansäure dort nicht genau beschrieben ist, geben wir eine bewährte Vorschrift. 2 g 3α,12β-Dioxy-*ätio*-cholansäure¹⁾ vom Smp. 207°, 8 cm³ Acetanhydrid u. 10 cm³ abs. Pyridin wurden 3 Std. auf 100° erhitzt, dann 2 cm³ Wasser zugegeben und die Mischung nochmals 1 Std. bei 100° gehalten. Nach Eindampfen im Vakuum in viel Äther gelöst, mehrmals mit verd. HCl u. Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet u. stark eingeeengt. Es krystallisierten 2 g reine Säure, Smp. 202—204°; die Mutterlauge gab nach Einengen und Zusatz von Petroläther noch 163 mg, Smp. 197—202°.

0,1 g Pregnan-diol-(12β,21)-dion-(3,20)-monoacetat-(21) (XLI) vom Smp. 190—193° durch Abdampfen mit Benzol getrocknet, in 2 cm³ abs. Pyridin gelöst, mit 0,25 g reinem Tosylchlorid versetzt und 4 Tage bei 30° stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung gab 104 mg Rohprodukt, aus Äther-Petroläther 23 mg Ausgangsmaterial (XLI). Mutterlauge (81 mg) an 2 g Al₂O₃ chromatographiert, lieferte keine Krystalle. Daher wurden die vereinigten Eluate (rohes Tosylat (XLII)) mit 2 cm³ Kollidin 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Übliche Aufarbeitung gab 36 mg gelbes Rohprodukt, das an 1,2 g neutrales Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Benzol-Äther (9:1) eluierten Anteile (10 mg) lieferten aus Äther-Petroläther 7 mg farblose Prismen (XL), Smp. 151—152°. $[\alpha]_D^{25} = +100 \pm 4^{\circ}$ ($c = 0,550$ in Aceton).

5,509 mg Subst. zu 1,002 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{25} = +0,55 \pm 0,02^{\circ}$

Das von der Drehung regenerierte Material wurde zur Analyse im Molekularkolben bei 0,01 mm und 145—150° Badtemp. sublimiert. Schmelzpunkt unverändert.

3,602 mg Subst. gaben 9,793 mg CO₂ und 2,794 mg H₂O
C₂₃H₃₂O₄ (372,48) Ber. C 74,16 H 8,66%
Gef. „ 74,19 „ 8,68%

Das Produkt gibt in wenig CHCl₃ gelöst mit Tetranitromethan eine starke Gelbfärbung.

12β-Tosyloxy-21-acetoxy-pregnen-(4)-dion-(3,20) (XLIII).

116 mg Pregnen-(4)-diol-(12β,21)-dion-(3,20)-monoacetat-(21)^o vom Smp. 189—191° durch Abdampfen mit Benzol im Vakuum getrocknet, mit 2 cm³ abs. Pyridin u. 285 mg Tosylchlorid eingeschmolzen 5 Tage bei 30° stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung gab 134 mg Rohprodukt. Aus Äther 68 mg Krystalle (XLIII), Smp. 180—184°. Die Mutterlauge (66 mg) wurde chromatographiert. Die mit Benzol-Äther (bis 50%) eluierbaren Anteile gaben noch 30 mg (XLIII). Total an rohen Krystallen 98 mg. Aus den mit Äther-CHCl₃ (bis 80%) eluierbaren Anteilen liessen sich 27 mg Ausgangsmaterial gewinnen. Das Tosylat (XLIII) krystallisierte aus viel Äther in farblosen Prismen, Smp. 181—182° (Zers.).

3,778 mg Subst. gaben 9,178 mg CO₂ und 2,416 mg H₂O
C₃₀H₃₈O₇S (542,67) Ber. C 66,39 H 7,06%
Gef. „ 66,30 „ 7,16%

Einmal wurde auch eine Form erhalten, die bei 158—160° schmolz, nach Wiedererstarren erneutes Schmelzen bei 180°.

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

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

¹⁾ W. M. Hoehn, H. L. Mason, Am. Soc. 60, 1493 (1938).

86. Über Gallensäuren und verwandte Stoffe.

38. Mitteilung¹⁾.Rückverwandlung von Cholesten-(4)-on-(3) in Cholesterin
und analoge Reaktionen

von H. Reieh und A. Lardon.

(27. III. 46.)

Cholesterin (XIIIa) lässt sich auf verschiedenen Wegen leicht in Cholesten-(4)-on-(3) (Ia) überführen. Für die Verbesserung der Partialsynthese von 11-Dehydro-corticosteron und ähnlichen Stoffen war es erwünscht, den umgekehrten Vorgang, also Reduktion der Keto-Gruppe und Verschiebung der Doppelbindung in die 5,6-Stellung, besonders bei Gallensäure-Derivaten zu erreichen. Im folgenden wird an zwei Beispielen gezeigt, wie dies durch eine Reaktionsreihe verwirklicht werden kann, die zwar mehrere Stufen umfasst, im ganzen aber mit guter Ausbeute verläuft.

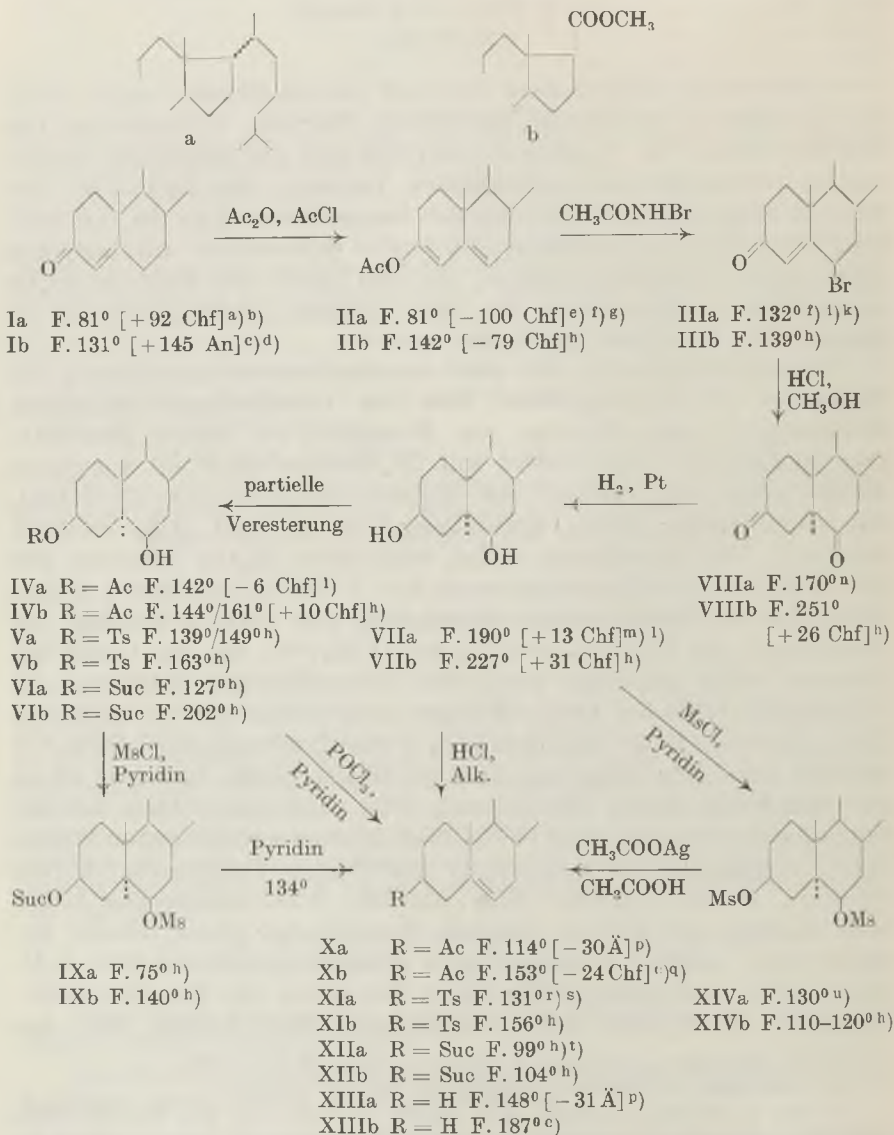
Cholesten-(4)-on-(3) (Ia) wird zunächst durch Acetylierung ins Enolacetat (IIa) übergeführt. Von den verschiedenen bekannten Methoden^{e) f) g)} gab diejenige von *Westphal*^{g)} die besten Resultate. Das Enolderivat (IIa) liefert mit N-Bromacetamid in wässrigem Aceton oder tert. Butanol das 6-Brom-cholesten-(4)-on-(3) (IIIa), das schon früher durch Einwirkung von Br₂ auf (IIa) erhalten wurde^{f) k)}. Das Bromketon (IIIa) wird weiter durch Erhitzen mit HCl in Methanol in Cholestandion-(3,6)ⁿ⁾ (VIIIa) übergeführt^{k)}. Dieses liefert bei der katalytischen Hydrierung mit PtO₂ in Eisessig zur Hauptsache das Cholestandiol-(3β,6β) (VIIa)^{m) 1)}, das am besten als Diacetat völlig gereinigt wird. Als Nebenprodukte entstehen ein Cholestanol-(6), sowie kleine Mengen eines Gemisches von isomeren Cholestandiolen-(3,6), aus dem sich etwas Cholestan-diol-(3β,6α)^{2) 1)} isolieren liess. Zur Erzielung einer möglichst hohen Ausbeute ist es am einfachsten, dieses Gemisch mit CrO₃ wieder zu (VIIIa) zurückzuoxydieren. Aus dem Diol (VIIa) lässt sich auf verschiedenen Wegen unter Abspaltung der 6-ständigen HO-Gruppe Cholesterin (XIIIa) erhalten. Teilweise gelingt diese partielle Wasserabspaltung schon beim Kochen mit HCl in Alkohol. Vorteilhafter ist es jedoch, zunächst eine partielle Veresterung in 3-Stellung vorzunehmen, z. B. durch milde Acetylierung oder durch Erwärmen mit Bernsteinsäureanhydrid³⁾ in Pyridin mit nachfolgender Methylierung, und das

¹⁾ 37. Mitt. vgl. *J. von Euw, T. Reichstein, Helv.* **29**, 654 (1946).

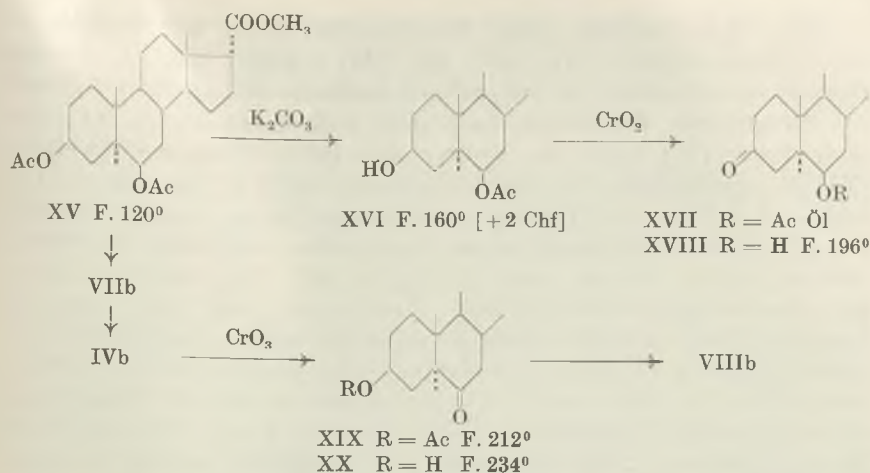
²⁾ *A. Windaus, H. Luders, Z. physiol. Ch.* **115**, 257 (1921).

³⁾ Von *E. Schwenk, B. Riegel, R. B. Moffett, E. Stahl, Am. Soc.* **65**, 549 (1943) wurde diese Methode zur partiellen Acetylierung von Derivaten der Desoxycholsäure besonders empfohlen.

3-Monoacyl-Derivat (IVa) bzw. (VIa) anschliessend mit POCl_3 in Pyridin bei 18° zu behandeln, wobei Cholesteryl-acetat (Xa) bzw. der Methylester des Cholesteryl-succinats (XIIa) entstehen. Auch die Umsetzung von (VIa) mit Mesylchlorid und Erhitzen des entstandenen 6-Mesylats (IXa) mit Pyridin lieferte in guter Ausbeute (XIIa). Sehr bequem ist auch die Überführung des Diols (VIIa) ins Dimesylat (XIVa)¹⁾, das dann mit Metallacetaten in Eisessig erhitzt



Die zu den Formeln gehörenden Fussnoten befinden sich auf Seite 673



Ac = $\text{CH}_3\text{CO}-$; Ts = Tosyl = $\text{CH}_3\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2-$; Suc = Monomethyl-succinyl = $\text{CH}_3\text{OCO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}-$; Ms = Mesityl = $\text{CH}_3\cdot\text{SO}_2-$. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung f\u00fcr Na-Licht in folgenden L\u00f6sungsmitteln an: Chf = Chloroform, An = Aceton, \u00c4 = \u00c4ther.

wird, wobei die 3-st\u00e4ndige Mesitylgruppe gegen den Acetylrest ausgetauscht und gleichzeitig die 6-st\u00e4ndige unter Bildung der 5,6-Doppelbindung abgespalten wird¹⁾. Umsetzung des Diols (VIIa) mit Tosylchlorid in Pyridin f\u00fchrt fast quantitativ zum 3-Monotosylat (Va), das mit POCl_3 und Pyridin bei 18° glatt Cholesteryl-tosylat (XIa)^{r)}^{s)} liefert. Mit Silber- oder Kaliumacetat l\u00e4sst sich dieses leicht in Cholesteryl-acetat (Xa) \u00fcberf\u00fchren²⁾^{s)}.

a) O. Diels, E. Abderhalden, B. **37**, 3092 (1904).

b) D. H. R. Barton, E. R. H. Jones, Soc. **1943**, 602.

c) M. Steiger, T. Reichstein, Helv. **20**, 1040 (1937).

d) J. v. Euw, T. Reichstein, Helv. **27**, 1851 (1944).

e) L. Ruzicka, W. H. Fischer, Helv. **19**, 806 (1936).

f) H. H. Inhoffen, B. **69**, 2141 (1936).

g) U. Westphal, B. **70**, 2128 (1937). h) Exper. Teil dieser Arbeit.

i) L. Ruzicka, W. Bosshard, W. H. Fischer, H. W\u00fcrz, Helv. **19**, 1147 (1936).

k) E. Dane, Y. Wang, W. Schulte, Z. physiol. Ch. **245**, 80 (1936).

l) Pl. A. Plattner, W. Lang, Helv. **27**, 1872 (1944).

m) R. E. Marker, J. Krueger, Am. Soc. **62**, 79 (1940).

n) A. Windaus, B. **36**, 3752 (1903).

o) V. Prelog, E. Tagmann, Helv. **27**, 1867 (1944).

p) H. Letit\u00e9, H. H. Inhoffen, \u00dcber Sterine, Gallens\u00e4uren und verwandte Naturstoffe, Stuttgart 1936.

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

r) K. Freudenberg, H. Hess, A. **448**, 121 (1926).

s) E. S. Wallis, E. Fernholz, F. T. Gephart, Am. Soc. **59**, 137 (1937).

t) Bisher war nur der freie Cholesterin-bernsteins\u00e4ure-monoester bekannt, I. H. Page, H. Rudy, Bioch. Z. **220**, 304 (1930). u) Diss. V. Burckhardt, Basel 1942.

v) Vgl. die \u00e4hnliche \u00dcberf\u00fchrung einer 3-Brom-Verbindung in das entsprechende Acetat, A. Butenandt, L. A. Sur\u00e1nyi, B. **75**, 591 (1942).

w) J. H. Beynon, I. M. Heilbron, F. S. Spring, Soc. **1936**, 907.

Zur Sicherstellung seiner Konstitution wurde der Methylester des 3-Monosuccinats (VIa) noch mit CrO_3 oxydiert und das 6-Keto-Derivat verseift, wobei das bekannte Cholestanol-(3 β)-on-(6ⁿ) entstand.

In gleicher Weise liess sich auch 3-Keto-*atio*-cholen-(4)-säure-methylester (Ib) leicht in 3 β -Oxy-*atio*-cholen-(5)-säure-methylester (XIIIb) verwandeln. Bei der Hydrierung des 3,6-Diketons (VIIIb) wurde auch hier die Bildung einer kleinen Menge eines Monoxy-*atio*-allo-cholansäure-methylesters beobachtet, der sich als 6-Oxy-Derivat erwies, da der nach Oxydation mit CrO_3 erhaltene Keto-*atio*-allo-cholansäure-methylester verschieden war von dem bekannten 3-Keto-*atio*-allo-cholansäure-methylester^c). Lediglich bei der Behandlung der 3 β -Monoacyloxy-6-oxy-*atio*-allo-cholansäure-methylester (IVb, Vb, VIb) mit POCl_3 in Pyridin wurden in dieser Reihe phosphorhaltige Produkte gebildet, die aber durch Erhitzen leicht in die gesuchten ungesättigten Derivate übergeführt werden konnten. Im Falle des 3-Monoacetats (IVb) wurde eine Verbindung erhalten, die auf 2 Mol. Sterin 1 Mol. Phosphorsäure enthielt.

Ausgehend von dem 3 β ,6 β -Dioxy-*atio*-allo-cholansäure-methylester (VIIb) bzw. von seinem Diacetat (XV) wurden noch einige Derivate hergestellt, so das 6-Monoacetat (XVI) und der 3-Keto-6 β -acetoxy- und 3-Keto-6 β -oxy-*atio*-allo-cholansäure-methylester (XVII u. XVIII). Das 3-Monoacetat (IVb) wurde in 3 β -Acetoxy- und 3 β -Oxy-6-keto-*atio*-allo-cholansäure-methylester (XIX u. XX) übergeführt. Letzterer lieferte bei der Oxydation wieder den Diketoester (VIIIb).

Wir danken der *Ciba*, Basel und der *Haco-Gesellschaft*, Gümüngen, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$. Wenn nichts anderes erwähnt, wurden die Substanzproben zur Analyse im Hochvakuum bei 80—100°, zur Drehung bei ca. 60° getrocknet. Schweinchen bedeutet, dass die unmittelbar vor der Verbrennung im Hochvakuum getrocknete Substanz im Schweinchen eingewogen wurde. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum. Lösen in Äther, Waschen mit verd. HCl (für CrO_3 -Oxydationen mit verd. H_2SO_4), verd. Na_2CO_3 und H_2O , Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen.)

Cholestenon-enolacetat (IIa).

Die Herstellung erfolgte nach den Angaben von *Westphal*⁶). Das Rohprodukt stellte einen blaugrün schillernden Sirup dar u. wurde aus Aceton-Alkohol oder Chloroform-Alkohol umkrystallisiert. Smp. ca. 80°, klare Schmelze erst bei ca. 105—110°. Bei der Chromatographie über Al_2O_3 erfolgt Elution mit Petroläther. Cholestenon wird erst mit Benzol-Petroläther ca. 1:1 heruntergelöst. Das Enolacetat sublimiert im Molekularkolben bei 0,02 mm und 150—160°.

6-Brom-cholesten-(4)-on-(3) (IIIa).

a) 225,7 mg Enolacetat (IIa) in 10 cm³ tert. Butanol gelöst und mit 4 cm³ Wasser versetzt, worauf ein Teil der Substanz wieder ausfällt. Dann 219 mg (= 3 Mol) N-Brom-

acetamid zugegeben. Am nächsten Tage klare hellgelbe Lösung, aus der sich einige lange Nadeln ausgeschieden hatten. Nach Zusatz von 500 mg KJ in 10 cm³ Wasser und wenig Eisessig titriert, 20,4 cm³ 0,1-n. Thiosulfatlsg. Verbrauch 78 mg Bromacetamid = 1,07 Mol. Krystalle abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Ausbeute annähernd quantitativ. Aus verd. Alkohol 184,5 mg Krystalle, Smp. 127—132⁰). Zur Weiterverarbeitung ist dieses Produkt genügend rein.

b) 467,8 mg Enolacetat (IIa) in 20 cm³ Aceton und 3 cm³ Wasser aufgeschwemmt. Dazu 302 mg N-Bromacetamid (= 2 Mol). Nach 25 Min. Schütteln klare Lösung, nach 15 Std. Abscheidung von Krystallen. Viel Wasser zugegeben, Krystalle abgesaugt, gewaschen u. getrocknet. Smp. 126,5—128⁰. Zur Weiterverarbeitung genügend rein.

Cholestandion-(3,6) (VIIIA).

Das Bromketon (IIIa) wurde nach den Angaben von *Dane* u. Mitarb.^k) mit 0,1-n. methylalkoh. HCl verkocht. Nach Zusatz von Wasser Krystalle abgesaugt, gewaschen u. getrocknet. Aus Aceton oder Alkohol umkrystallisiert, Smp. ca. 170⁰. Im Molekular-kolben bei 0,01 mm und 190⁰ sublimierbar.

Hydrierung von Cholestandion-(3,6) (VIIIa).

2,5 g Cholestandion-(3,6) (VIIIa) mit 200 mg PtO₂ · H₂O in 60 cm³ reinstem Eisessig hydriert. Nach 2 Std. war die theoretische Menge H₂ aufgenommen, und die Hydrierung stand still. Vom Pt abfiltriert, im Vakuum zur Trockne gedampft, Rückstand in Äther aufgenommen, Lösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch zwei-stündiges Erhitzen mit 10 cm³ Pyridin u. 8 cm³ Acetanhydrid auf dem Wasserbad acetyliert und wie üblich aufgearbeitet. Rohprodukt aus Alkohol umkrystallisiert gab 2,325 g Cholestan-diol-(3β,6β)-diacetat, Smp. 134—135⁰, 0,79 g vom Smp. 127—134⁰ u. 1,5 g Mutterlaugen. Letztere wurden über 45 g Al₂O₃ chromatographiert. Mit Petroläther wurde eine Substanz eluiert, die aus Alkohol in Nadeln krystallisierte. Smp. 75—76⁰. Zur Analyse unmittelbar vor dem Verbrennen geschmolzen.

2,442 mg Subst. gaben 7,226 mg CO₂ und 2,553 mg H₂O

C₂₈H₅₀O₂ (430,69) Ber. C 80,78 H 11,70%

Gef. „ 80,75 „ 11,70%

Anscheinend handelt es sich um ein Cholestanol-(6)-acetat, da Koprosterin-, epi-Koprosterin-, Cholestanol- und epi-Cholestanol-acetat höher schmelzen als diese Substanz. Ein Cholestanol-(6)-acetat, Smp. 95⁰ (wahrscheinlich das des Cholestanols-(6α)) wurde früher beschrieben¹).

Die weiteren mit Petroläther eluierten Fraktionen enthielten eine Substanz, die aus Alkohol umkrystallisiert bei 106—107⁰ schmolz u. mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung gab. Zur Analyse unmittelbar vor dem Verbrennen geschmolzen.

3,706 mg Subst. gaben 11,087 mg CO₂ und 3,554 mg H₂O

Gef. C 81,64 H 10,73%

Diese Verbindung wurde nicht weiter untersucht.

Die mit Benzol-Petroläther (1:9) eluierten Fraktionen gaben aus Alkohol 410 mg Cholestan-diol-(3β,6β)-diacetat, Smp. 134—135⁰. Mit Benzol-Petroläther (bis 30% Benzol) wurde etwas Cholestan-diol-(3β,6α)-diacetat, Smp. 107—108⁰ ²)¹) (Mischprobe) eluiert. Mit Benzol-Petroläther (1:1) wurden noch 18 mg Blättchen, Smp. 127—128⁰ erhalten, die sich als Cholestanol-(3β)-on-(6)-acetat²) erwiesen (Mischprobe).

Cholestan-diol-(3β,6β) (VIIa).

3,2 g Cholestan-diol-(3β,6β)-diacetat, Smp. 135—136⁰, mit 40 cm³ 10-proz. methylalkoh. Kalilauge 2 Std. auf dem Wasserbad gekocht. Methanol im Vakuum entfernt, Wasser zugegeben, mit Äther aufgenommen, gewaschen, getrocknet u. eingedampft.

¹) R. Tschesche, B. 65, 1842 (1932).

²) A. Windaus, H. Lueders, Z. physiol. Ch. 115, 257 (1921).

Rückstand aus Methanol oder Äther umkrystallisiert gab Blättchen vom Smp. 190—191°. Ausbeute 88%. Sollte sie geringer sein, so muss man die Mutterlaugen nochmals energisch verseifen. Das freie Diol (VIIa) lässt sich bei 0,01 mm und 185—195° im Molekularkolben sublimieren.

Partielle Wasserabspaltung von Cholestan-diol-(3 β ,6 β) (VIIa).

71 mg Cholestan-diol-(3 β ,6 β) (VIIa) mit 5 cm³ Alkohol u. 0,75 cm³ konz. HCl 3 Std. gekocht. Nach Zusatz von viel Wasser ausgeäthert, Ätherlösungen neutral gewaschen, getrocknet u. abgedampft. Rückstand mit 0,2 cm³ Pyridin u. 2 cm³ Acetanhydrid 1 Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach der üblichen Aufarbeitung Rohprodukt über 2,6 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Petroläther eluierten Fraktionen gaben aus Äther-Methanol 10 mg Cholesteryl-acetat (Xa), Smp. 111—114°, die ins Dibromid übergeführt wurden. Aus Äther-Methanol Nadeln, Smp. 112—114° (Mischprobe ebenso). Ausbeute ca. 30%. — Mit Benzol-Petroläther bis 1:1 wurden noch 42,5 mg Cholestan-diol-diacetat eluiert.

Bei einem Versuch, die Wasserabspaltung mit Alkohol und H₂SO₄ zu bewirken, wurde nach Acetylierung nur sehr wenig unreines Cholesteryl-acetat (Xa) erhalten. In einem dritten Versuch wurde Cholestan-diol-diacetat 3 Std. mit Eisessig-HCl 4:1 gekocht, anschliessend nachacetyliert und chromatographiert. Die Hauptmenge wurde schon mit Petroläther eluiert, krystallisierte jedoch nicht. Unverändertes Ausgangsmaterial nur 25%.

Cholestan-diol-(3 β ,6 β)-monoacetat-(3) (IVa) aus (VIIa).

200 mg Cholestan-diol-(3 β ,6 β) (VIIa) warm in 2 cm² Pyridin gelöst. Auf Zusatz von 1 cm³ Acetanhydrid fiel der grösste Teil wieder aus. Nach 6½ Std. Schütteln klare Lösung, die wie üblich aufgearbeitet wurde. Rohprodukt über 7,3 g Al₂O₃ chromatographiert. Mit Benzol-Petroläther 1:4 liessen sich 85 mg Diacetat eluieren, aus verd. Methanol Smp. 141—142° (siehe oben). Mit reinem Benzol und Benzol-Äther wurden 121 mg 3-Monoacetat (IVa) vom Smp. 142—143⁰¹) erhalten. Mit Aceton noch etwas unreines Ausgangsmaterial.

Cholesteryl-acetat (Xa) aus (IVa).

121 mg Cholestan-diol-(3 β ,6 β)-monoacetat-(3) (IVa) in 1 cm³ Pyridin gelöst, mit 0,4 cm³ POCl₃ versetzt u. 22 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss bei Raumtemperatur stehen gelassen. Mit Äther u. Wasser versetzt, ausgeschüttelt, Ätherlösungen mit HCl, Sodalösung u. Wasser gewaschen, getrocknet u. abgedampft. Rückstand 113 mg, nach Umkrystallisieren aus Äther-Methanol Blättchen, Smp. 113—114,5°. Mit Cholesteryl-acetat (Xa) bei der Mischprobe keine Schmelzpunktserniedrigung. Das daraus hergestellte Dibromid schmolz bei 110—112°.

Cholestandiol-(3 β ,6 β)-monotosylat-(3) (Va).

46,5 mg Cholestan-diol-(3 β ,6 β) (VIIa) durch Abdampfen mit abs. Toluol getrocknet, in 0,75 cm³ Pyridin gelöst u. mit 86,5 mg Tosylchlorid (= 4 Mol) versetzt. Nach 41 Std. bei Zimmertemperatur Eis zugeben, ½ Std. stehen gelassen, dann ausgeäthert. Die neutral gewaschene, getrocknete Ätherlösung hinterliess nach dem Abdampfen einen Rückstand, der aus Äther-Petroläther krystallisierte. Smp. 149—151°. Mit der Mutterlauge vereinigt u. über 2,5 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Benzol eluierten Fraktionen schmolzen nach Waschen mit Petroläther bei 138—140° und nach Wiedererstarren bei 150° (Zers.). Durch Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther Blättchen vom Smp. 139—140°, Zersetzung bei 149—150°.

3,718 mg Subst. gaben 9,945 mg CO₂ und 3,213 mg H₂O
 4,121 mg Subst. verbr. 1,437 cm³ 0,01-n. KOH (Pregl)
 C₃₄H₅₄O₄S (558,83) Ber. C 73,07 H 9,74 S 5,74%
 Gef. „ 72,99 „ 9,67 „ 5,59%

Cholesteryl-tosylat (XIa) aus (Va).

67,4 mg Cholestandiol (VIIa) wie oben tosyliert (nur mit 2 Mol Tosylchlorid!). Rohes Tosylat (Va) durch Abdampfen mit abs. Toluol getrocknet, in 1 cm³ Pyridin gelöst u. mit 0,4 cm³ POCl₃ versetzt. Nach 18 Std. bei Zimmertemp. unter Kühlung Äther u. Wasser zugegeben, ausgeschüttelt, neutral gewaschen, getrocknet u. abgedampft. Rückstand aus Aceton oder verd. Aceton umkrystallisiert. Reines Cholesteryl-tosylat (XIa) vom Smp. 131—132^{or}) (Mischprobe).

Cholesteryl-acetat (Xa) aus Cholesteryl-tosylat (XIa).

50 mg Cholesteryl-tosylat (XIa) mit 50 mg Silberacetat in 3,1 cm³ Eisessig 20 Min. gekocht¹⁾. Im Vakuum eingedampft, Rückstand mit Äther ausgezogen, Lösung neutral gewaschen, getrocknet u. eingedampft. Aus Äther-Methanol Blättchen vom Smp. 112—115^o, die sich als Cholesteryl-acetat (Xa) erwiesen (Mischprobe). Ein Teil wurde ins Dibromid übergeführt. Lange Nadeln vom Smp. 115—116^o; Mischprobe ebenso.

Die Umsetzung gelingt auch durch dreistündiges Kochen mit Kaliumacetat in Eisessig²⁾. — Kocht man den Tosylester (XIa) mit methylalkoh. Kalilauge, so erhält man den Cholesteryl-i-methyläther³⁾.

Cholestan-diol-(3 β ,6 β)-dimesylat (XIVa).

1,99 g Cholestan-diol-(3 β ,6 β) (VIIa) durch Abdampfen mit abs. Benzol getrocknet, in 20 cm³ Pyridin gelöst, bei 0^o mit 2,5 cm³ Mesylchlorid versetzt u. über Nacht bei 0^o stehen gelassen. Etwas Eis zugegeben, wieder 2 Std. stehen gelassen, mit Wasser verdünnt u. ausgeäthert. Ätherlösungen neutral gewaschen, getrocknet u. eingedampft. Aus Äther-Petroläther 2,42 g Dimesylat (XIVa) vom Smp. 130—131^{ou}).

Cholesteryl-acetat (Xa) aus dem Dimesylat (XIVa).

a) mit Silberacetat. 500 mg Dimesylat (XIVa), Smp. 130—131^o, mit 500 mg Silberacetat in 20 cm³ Eisessig 30 Min. gekocht. Im Vakuum eingedampft, mit Äther aufgenommen, Lösung neutral gewaschen, getrocknet u. eingedampft. 385 mg Rohprodukt, die mit 0,5 cm³ Pyridin u. 0,5 cm³ Acetanhydrid 2 Std. auf 50—60^o erwärmt wurden. Die übliche Aufarbeitung gab nach Umkrystallisieren aus Alkohol 190 mg Cholesteryl-acetat (Xa), Smp. 114—115^o. Die Mutterlauge (195 mg) wurde an Al₂O₃ chromatographiert u. lieferte noch 60 mg (Xa). Ausbeute 65%.

b) mit Kaliumacetat. 60 mg Dimesylat (XIVa) mit 200 mg Kaliumacetat in 3 cm³ Eisessig 3 Std. gekocht. Aufarbeitung wie unter a), ebenso die Nachacetylierung. Erhalten wurden 27 mg Cholesteryl-acetat (Xa), Smp. 114—115^o. Ausbeute 60%. — In einem zweiten Versuch 500 mg Dimesylat (XIVa) mit 2 g Kaliumacetat in 20 cm³ Eisessig 4 Std. gekocht, dann nachacetyliert. Aus Äther-Alkohol 215 mg (Xa), Smp. 112—114^o, aus der Mutterlauge durch Chromatographie noch 55 mg.

Cholestan-diol-(3 β ,6 β)-mono-bernsteinsäure-methylester-(3) (VIa).

160 mg Cholestan-diol-(3 β ,6 β) (VIIa), Smp. 190^o, und 200 mg Bernsteinsäureanhydrid in 2 cm³ Pyridin gelöst u. 2 $\frac{1}{2}$ Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Im Vakuum eingedampft, in Äther gelöst, Lösung neutral gewaschen, getrocknet u. eingedampft. 12 mg Ausgangsmaterial. Alkalische Waschwässer mit HCl angesäuert, ausgeäthert. Ätherlösungen mit wenig Wasser gewaschen, getrocknet u. eingedampft. Es blieben 225 mg Säure, die mit Diazomethan methyliert wurden. Aus Methanol 190 mg Krystalle (VIa), die bei 127—128^o schmolzen.

¹⁾ Vgl. A. Butenandt, L. A. Surányi, B. 75, 591 (1942).

²⁾ J. H. Beynon, I. M. Heilbron, F. S. Spring, Soc. 1936, 907.

³⁾ W. Stoll, Z. physiol. Ch. 207, 147 (1932).

Cholestan-ol-(3 β)-on-(6)-bernsteinsäure-methylester.

20 mg Ester (VIa) in 0,2 cm³ Eisessig gelöst u. mit 0,25 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessiglösung versetzt. Am nächsten Tage wie üblich aufgearbeitet. Rohprodukt aus Methanol umkrystallisiert. 70 mg Krystalle vom Smp. 96—97°.

Verseifung. 20 mg des obigen Esters mit 100 mg Kaliumcarbonat in 3 cm³ verd. Methanol 2 Std. gekocht. Im Vakuum eingengt, ausgeäthert, neutral gewaschen, getrocknet u. eingedampft. 16 mg Rohprodukt, aus Methanol Krystalle vom Smp. 140—142°. Bei der Mischprobe mit authentischem Cholestan-ol-(3 β)-on-(6)ⁿ keine Schmelzpunktniedrigung. Das daraus bereitete Acetat schmolz bei 127—128°ⁿ.

Cholesteryl-bernsteinsäure-methylester (XIIa) aus (VIa).

100 mg Cholestan-diol-(3 β ,6 β)-mono-bernsteinsäure-methylester (VIa), Smp. 127—128°, durch Abdampfen mit abs. Benzol getrocknet, in 1 cm³ Pyridin gelöst, mit 0,4 cm³ POCl₃ versetzt u. über Nacht stehen gelassen, dann noch 2 Std. auf 60—70° erhitzt. Aufarbeitung genau wie beim Cholesteryl-acetat (Xa) aus (IVa) und beim Cholesteryl-tosylat (XIa) aus (Va). 88 mg Rohprodukt, daraus durch Umkrystallisieren aus Äther-Methanol 9 mg Cholesteryl-bernsteinsäure-methylester (XIIa) vom Smp. 99—101°. Mutterlauge über 2,5 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Benzol-Petroläther eluierten Fraktionen lieferten aus Äther-Methanol noch 24 mg Ester (XIIa) vom Smp. 99—101°. Mit Benzol-Äther liessen sich noch 32 mg Öl eluieren (Phosphorsäure-ester?), die im Hochvakuum bei 190° sublimiert wurden. Das Sublimat gab durch Umkrystallisieren noch 25 mg Cholesteryl-bernsteinsäure-methylester (XIIa), Smp. 99—101°. Mischprobe mit einem authentischen Präparat (siehe unten) ebenso.

Cholesteryl-bernsteinsäure-methylester (XIIa) aus Cholesterin (XIIIa).

500 mg Cholesterin (XIIIa) durch Abdampfen mit abs. Benzol getrocknet, mit 650 mg Bernsteinsäure-anhydrid (= 5 Mol) in 3 cm³ Pyridin gelöst u. 2½ Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Die übliche Aufarbeitung gab 15 mg Neutralprodukt (Cholesterin) u. 745 mg Säure. Diese wurden mit Diazomethan methyliert und das Rohprodukt aus Alkohol umkrystallisiert. 660 mg (XIIa) vom Smp. 99—101°.

Cholestan-diol-(3 β ,6 β)-bernsteinsäure-methylester-(3)-mesylat-(6) (IXa).

65 mg Cholestan-diol-(3 β ,6 β)-mono-bernsteinsäure-methylester-(3) (VIa), Smp. 127—128°, durch Abdampfen mit abs. Benzol getrocknet, in 1 cm³ Pyridin gelöst, bei 0° mit 0,07 cm³ Mesylchlorid versetzt und über Nacht bei dieser Temperatur stehen gelassen. Eis zugegeben, nochmals 1 Std. stehen gelassen, ausgeäthert, Lösung neutral gewaschen, getrocknet u. eingedampft. Aus Methanol 54 mg Krystalle (IXa) vom Smp. 75—76°.

Cholesteryl-bernsteinsäure-methylester (XIIa) aus (IXa).

54 mg des obigen Esters (IXa) im Bombenrohr mit 0,5 cm³ Pyridin im Vakuum eingeschmolzen u. 20 Std. auf 134° erhitzt (siedendes Xylol). Mit Äther aufgenommen, Lösung neutral gewaschen, getrocknet u. abgedampft. 38 mg Rohprodukt, aus Methanol 32 mg Cholesteryl-bernsteinsäure-methylester (XIIa) vom Smp. 100—101° (Mischprobe). Die Sodaauszüge gaben etwas Säure, die nach Methylierung noch 4 mg (XIIa) lieferte.

Ein Versuch, die Umsetzung von (VIa) mit Mesylchlorid und die Abspaltung von Methansulfonsäure in einem Arbeitsgang zu erreichen, gab kein brauchbares Resultat. Es entstand nur ein braunes Öl, das keinen Ester (XIIa) enthielt.

3-Acetoxy-*ätio*-choladien-(3,5)-säure-methylester (IIb).

600 mg 3-Keto-*ätio*-cholen-(4)-säure-methylester (Ib), Smp. 130—131°^c in 6 cm³ Acetanhydrid u. 9 cm³ Acetylchlorid gelöst und unter Stickstoff 4 Std. im Ölbad auf 100—110°, zuletzt noch kurz auf 140° erhitzt^g). Im Vakuum eingedampft und durch zweimaliges Abdampfen mit abs. Benzol getrocknet. Aus Chloroform-Äther 605 mg Nadeln

vom Smp. 142—145°, klare Schmelze erst bei 152°. $[\alpha]_D^{18} = -78,7^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,069$ in Chloroform).

20,686 mg Subst. zu 0,9995 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -1,63^\circ \pm 0,01^\circ$

3,741 mg Subst. gaben 10,163 mg CO₂ und 2,879 mg H₂O

C₂₃H₃₂O₄ (372,48) Ber. C 74,16 H 8,66%
Gef. ,, 74,14 ,, 8,61%

3-Keto-6-brom-ätio-cholen-(4)-säure-methylester (IIIb).

580 mg Enolacetat (IIb), Smp. 142—145°, in 30 cm³ Aceton gelöst und mit der Lösung von 440 mg N-Bromacetamid und 440 mg Natriumacetat-trihydrat in 5 cm³ Wasser versetzt, worauf ein Teil der Substanz wieder ausfiel. Nach ½ Std. klare Lösung, nach 5 Std. mit Wasser verdünnt, Aceton im Vakuum entfernt, ausgeäthert, Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet u. abgedampft. 705 mg Rohprodukt. Aus Äther-Petroläther Nadeln vom Smp. 139—140°. Zur Analyse 4 Std. im Hochvakuum bei 25° getrocknet.

3,206 mg Subst. gaben 7,149 mg CO₂ und 2,062 mg H₂O

1,257 mg Subst. gaben 0,579 mg AgBr

C₂₁H₂₉O₃Br (409,34) Ber. C 61,61 H 7,16 Br 19,52%
Gef. ,, 60,85 ,, 7,20 ,, 19,60%

3,6-Diketo-ätio-allo-cholansäure-methylester (VIIIb).

705 mg Bromketon (IIb) (Rohprodukt) in 40 cm³ Methanol gelöst, mit 0,35 cm³ konz. HCl versetzt und 3 Std. auf dem Wasserbad gekocht. Wasser zugegeben u. noch 10 Min. gekocht. Methanol im Vakuum entfernt, ausgeäthert, Lösungen neutral gewaschen, getrocknet u. eingedampft. Aus Chloroform-Äther 395 mg Krystalle vom Smp. 225—245°. Mutterlauge (180 mg) nochmals mit 10 cm³ Methanol u. 0,1 cm³ konz. HCl 3 Std. gekocht. 165 mg Rohprodukt, das chromatographisch gereinigt wurde. Die mit Benzol und Benzol-Äther 9:1 eluierten Fraktionen gaben 75 mg Krystalle vom Smp. 230—245°. Diese und die obigen Krystalle, zusammen 470 mg im Hochvakuum bei 190—210° sublimiert u. aus Chloroform-Äther umkrystallisiert. Nadeln vom Smp. 251—253° (385 mg). $[\alpha]_D^{18} = +25,7^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,551$ in Chloroform).

15,729 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0,40^\circ \pm 0,02^\circ$

3,773 mg Subst. gaben 9,951 mg CO₂ und 2,922 mg H₂O

C₂₁H₃₀O₄ (346,43) Ber. C 72,80 H 8,73%
Gef. ,, 71,98 ,, 8,67%

3β,6β-Diacetoxy-ätio-allo-cholansäure-methylester (XV) und 6-Acetoxy-ätio-allo-cholansäure-methylester aus (VIIIb).

2,21 g 3,6-Diketo-ätio-allo-cholansäure-methylester (VIIIb), Smp. 251—253°, mit 400 mg Platinoxid in 40 cm³ Eisessig hydriert. Nach ½ Std. waren 360 cm³ H₂ aufgenommen, nach weiteren 3 Std. nur wenig mehr. Filtriert, im Vakuum zur Trockne gedampft, in Äther aufgenommen, neutral gewaschen, getrocknet u. abgedampft. 2,23 g Rohprodukt, das mit 6 cm³ Pyridin u. 6 cm³ Acetanhydrid acetyliert wurde (2 Std. Wasserbad). Die übliche Aufarbeitung ergab 1,38 g Krystalle (aus Äther-Petroläther) vom Smp. 120—121°. Sie stellten das gesuchte Diacetat (XV) dar. Zur Analyse wurde unmittelbar vor der Verbrennung im Hochvakuum geschmolzen.

3,700 mg Subst. gaben 9,343 mg CO₂ und 2,934 mg H₂O

C₂₅H₃₈O₆ (434,55) Ber. C 69,09 H 8,81%
Gef. ,, 68,91 ,, 8,87%

Die Mutterlauge (1,4 g) wurde über Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Benzol-Petroläther eluierten Fraktionen gaben aus Äther-Petroläther Krystalle vom Smp. 145—147°.

3,808 mg Subst. gaben 10,227 mg CO₂ und 3,284 mg H₂O

C₂₉H₃₆O₄ (376,52) Ber. C 73,36 H 9,63%
Gef. ,, 73,29 ,, 9,65%

Die Mischprobe dieses Esters mit 3 β -Acetoxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester (Smp. 142—144°)^c) gab eine starke Schmelzpunktserniedrigung. Da der 3 α -Acetoxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester bei 201° schmilzt¹⁾, muss es sich um einen 6-Acetoxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester handeln, was auch aus den folgenden Versuchen hervorgeht.

Die weiteren mit Benzol-Petroläther eluierten Fraktionen gaben noch 815 mg Diacetat (XV) vom Smp. 120—121° (siehe oben). Mit Benzol und Benzol-Äther wurden Fraktionen erhalten, die aus Chloroform-Äther Prismen vom Smp. 212—215° gaben. $[\alpha]_D^{21} = -0,4^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 0,864$ in Chloroform).

8,766 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = -0,035^{\circ} \pm 0,01^{\circ}$

3,704 mg Subst. gaben 9,549 mg CO₂ und 2,899 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₄ O ₅ (390,50)	Ber. C 70,70	H 8,79%
	Gef. „ 70,35	„ 8,76%

Wie aus den folgenden Versuchen hervorgeht, handelt es sich um den 3 β -Acetoxy-6-keto-*ätio*-allo-cholansäure-methylester (XIX).

3 β -Oxy-6 β -acetoxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester (XVI).

610 mg 3 β ,6 β -Diacetoxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester (XV), Smp. 120—121°, in 20 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 500 mg Kaliumcarbonat in 6 cm³ Wasser versetzt u. über Nacht stehen gelassen. Mit Wasser versetzt, Methanol im Vakuum entfernt, ausgeäthert, Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet u. abgedampft. Aus Äther-Petroläther 545 mg dicke Körner vom Smp. 160—162°. $[\alpha]_D^{19} = +2,3^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1,268$ in Chloroform).

12,241 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = +0,03^{\circ} \pm 0,01^{\circ}$

3,670 mg Subst. gaben 9,439 mg CO₂ und 3,045 mg H₂O (Schweinchen)

C ₂₃ H ₃₆ O ₅ (392,52)	Ber. C 70,37	H 9,25%
	Gef. „ 70,19	„ 9,28%

3-Keto-6 β -acetoxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester (XVII).

100 mg 6-Monoacetat (XVI), Smp. 160—162°, in 2 cm³ Eisessig gelöst, mit 1,2 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessiglösung versetzt und 5 Std. stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung ergab ein Öl, das nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte.

3-Keto-6 β -oxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester (XVIII).

20 mg Ester (XVII) mit 2 cm³ 10-proz. methylalkoholischer Kalilauge 2 Std. gekocht. Mit Wasser verdünnt, Methanol im Vakuum entfernt, ausgeäthert, Lösung gewaschen, getrocknet u. eingedampft. Mit Diazomethan methyliert. Aus Äther-Petroläther Krystalle vom Smp. 196—198°. Derselbe 3-Keto-6 β -oxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester (XVIII) wurde durch zweistündiges Kochen von 63 mg (XVII) mit 5 cm³ Methanol und 0,75 cm³ konz. HCl erhalten. Eine Abspaltung von Essigsäure trat nicht ein.

6 β -Oxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester.

85 mg 6 β -Acetoxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester, Smp. 145—147°, mit 150 mg KOH in 3 cm³ Methanol 2 Std. gekocht. Aufarbeitung wie bei (XVIII). Rohprodukt mit Diazomethan methyliert. Aus Äther-Petroläther Krystalle vom Smp. 135—138°.

6-Keto-*ätio*-allo-cholansäure-methylester.

55 mg 6 β -Oxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester, Smp. 135—138°, in 1 cm³ Eisessig gelöst, mit 0,8 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessiglösung versetzt u. 4 Std. stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung gab nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 37 mg Kry-

¹⁾ O. Dalmer, F. v. Werder, H. Honigmann, K. Heyns, B. 68, 1814 (1935).

stalle, die sich bei 158—160° in feine Nadeln, dann in grosse, durchsichtige Körner umwandelten. Letztere schmolzen bei 167—169°.

3,737 mg Subst. gaben 10,307 mg CO₂ und 3,193 mg H₂O

C₂₁H₃₂O₃ (332,46) Ber. C 75,86 H 9,70%
Gef. ,, 75,27 ,, 9,57%

Mit 3-Keto-*ätio*-allo-cholansäure-methylester (Smp. 176—179°)^c gab dieser Ester bei der Mischprobe eine starke Schmelzpunkterniedrigung.

3β,6β-Dioxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester (VIIb).

1,38 g Diacetoxy-ester (XV), Smp. 120—121°, in 30 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 1,5 g KOH in wenig Wasser versetzt u. 2½ Std. gekocht. Mit Wasser verdünnt, Methanol im Vakuum entfernt, mit HCl angesäuert, Krystalle abgesaugt u. mit Wasser gewaschen. Aus dem Filtrat durch Ausschütteln mit Chloroform-Äther noch etwas Säure. Beide Portionen im Vakuum bei 70° getrocknet und mit Diazomethan methyliert. Aus Chloroform-Äther 1,05 g Körner vom Smp. 227—231°. $[\alpha]_D^{25} = +31,4^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 1,842 in Chloroform).

18,681 mg Subst. zu 1,0141 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{12} = +0,58^{\circ} \pm 0,01^{\circ}$

3,822 mg Subst. gaben 10,081 mg CO₂ und 3,374 mg H₂O (Schweinchen)

C₂₁H₃₄O₄ (350,47) Ber. C 71,96 H 9,78%
Gef. ,, 71,98 ,, 9,88%

3β-Acetoxy-6β-oxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester (IVb).

600 mg Dioxy-ester (VIIb), Smp. 227—231°, durch Abdampfen mit abs. Benzol getrocknet, in 8 cm³ abs. Benzol gelöst, zum Sieden erhitzt und im Verlauf von einer Std. tropfenweise mit der Lösung von 0,3 cm³ Acetanhydrid in 2 cm³ Benzol versetzt. Dann noch 4 Std. gekocht. Im Vakuum eingedampft. Der Rückstand gab aus Chloroform-Äther 130 mg Ausgangsmaterial. Mutterlauge über 15 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Benzol-Petroläther 1:4 bis 1:1 eluierten Fraktionen gaben 125 mg Diacetoxy-ester (XV) vom Smp. 120—121°. Mit Benzol und Benzol-Äther 9:1 wurden 195 mg 3-Monoacetat (IVb) in Form von Körnern erhalten, die zuerst bei 144—146° schmolzen, wiedererstarrten und schliesslich einen Smp. von 161—163° zeigten. Nach 3 Tagen wurde nur noch der höhere Smp. beobachtet. $[\alpha]_D^{21} = +9,6^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 1,554^o in Chloroform).

15,760 mg Subst. zu 1,0141 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{21} = +0,15^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde unmittelbar vor der Verbrennung im Hochvakuum geschmolzen (Schweinchen).

3,646 mg Subst. gaben 9,378 mg CO₂ und 3,032 mg H₂O

C₂₃H₃₆O₅ (392,52) Ber. C 70,37 H 9,25%
Gef. ,, 70,19 ,, 9,31%

Mit Benzol-Äther 1:1 wurden 130 mg 3β-Oxy-6β-acetoxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester (XVI) vom Smp. 160—162° und mit Äther noch etwas Ausgangsmaterial (VIIb) eluiert.

In einem zweiten Versuch 100 mg Dioxy-ester (VIIb) mit 0,3 cm³ Pyridin und 0,1 cm³ Acetanhydrid über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die Aufarbeitung gab 130 mg Rohprodukt, aus Äther-Petroläther 51 mg 3-Monoacetat (IVb), Smp. 161—163°. Aus der Mutterlauge durch Chromatographie noch weitere 5 mg (IVb). Durch analoge Acetylierung 2 Std. bei 50—60° wurden nur 44 mg Monoacetat (IVb) erhalten.

3β-Acetoxy-6-keto-*ätio*-allo-cholansäure-methylester (XIX).

15 mg Monoacetat (IVb), Smp. 161—163°, in 0,2 cm³ Eisessig gelöst, mit 0,18 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessiglösung versetzt u. 4 Std. stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 9 mg Prismen (aus Chloroform-Petroläther) vom Smp. 212—215°.

3 β -Oxy-6-keto-*ätio*-allo-cholansäure-methylester (XX).

30 mg Ester (XIX), Smp. 212—215°, in 2 cm³ Methanol gelöst, mit 25 mg Kaliumcarbonat in wenig Wasser versetzt u. über Nacht stehen gelassen. Mit Wasser verdünnt, im Vakuum eingeengt, ausgeäthert, gewaschen, getrocknet u. eingedampft. Rückstand chromatographisch gereinigt. Die mit Benzol-Äther eluierten Fraktionen aus Chloroform-Äther umkrystallisiert gaben 18 mg Körner vom Smp. 234—236°.

3,594 mg Subst. gaben 9,525 mg CO₂ und 3,000 mg H₂O (Schweinchen)

C₂₁H₃₂O₄ (348,45) Ber. C 72,38 H 9,25%
Gef. „ 72,32 „ 9,34%

Oxydation. 6 mg Ester (XX) mit 0,13 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessiglösung u. 0,2 cm³ Eisessig oxydiert. Die übliche Aufarbeitung gab Krystalle vom Smp. 242—246°, die identisch waren mit dem Diketo-ester (VIIIb) (Mischprobe).

3 β -Acetoxy-*ätio*-cholen-(5)-säure-methylester (Xb) aus (IVb).

110 mg 3-Monoacetat (IVb), Smp. 161—163°, durch Abdampfen mit abs. Benzol getrocknet, in 1 cm³ Pyridin gelöst, mit 0,4 cm³ POCl₃ versetzt u. über Nacht stehen gelassen, dann noch 2 Std. auf 50—60° erwärmt. Mit Äther u. Wasser aufgenommen, durchgeschüttelt, Ätherlösungen neutral gewaschen, getrocknet u. abgedampft. 140 mg Rohprodukt, die über Al₂O₃ chromatographiert wurden. Mit Benzol-Petroläther-Gemischen wurden 19 mg Ester (Xa) vom Smp. 152—155° eluiert. Die mit Benzol-Äther eluierten Fraktionen gaben aus Äther 58 mg Krystalle vom Smp. 214—215°.

7,203 mg Subst. gaben 20,493 mg Ammoniumphosphormolybdat

C₄₆H₇₁O₁₂P (847,07) Ber. P 3,66 Gef. P 4,13%

Die Verbindung enthält also auf 2 Mol. Sterin 1 Mol. Phosphorsäure. 20 mg dieses Esters wurden im Hochvakuum bei 190—200° sublimiert u. das Sublimat aus Äther-Petroläther umkrystallisiert. Krystalle vom Smp. 153—155°, nach Mischprobe identisch mit 3 β -Acetoxy-*ätio*-cholen-(5)-säure-methylester (Xb)^e. Im Kolbenrückstand konnte Phosphorsäure nachgewiesen werden.

3 β ,6 β -Dioxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester-monotosylat-3 (Vb).

200 mg Dioxy-ester (VIIb), Smp. 227—231°, durch Abdampfen mit Benzol getrocknet, mit 500 mg Tosylchlorid in 4 cm³ Pyridin versetzt u. über Nacht stehen gelassen, dann noch 3 Std. auf 50—60° erhitzt. Eis zugeben u. noch 1 Std. stehen gelassen, ausgeäthert, neutral gewaschen, getrocknet u. abgedampft. Der Rückstand gab aus Äther-Petroläther 177 mg lange Nadeln vom Smp. 163—164°.

3,675 mg Subst. gaben 8,954 mg CO₂ und 2,640 mg H₂O

7,170 mg Subst. verbr. 2,902 cm³ 0,01-n. KOH (Pregl)

C₃₈H₄₀O₆S (504,66) Ber. C 66,63 H 7,99 S 6,35%
Gef. „ 66,49 „ 8,04 „ 6,49%

Wasserabspaltung. 37 mg 3-Monotosylat (Vb), Smp. 163—164°, mit abs. Benzol getrocknet, in 1 cm³ Pyridin gelöst, mit 0,2 cm³ POCl₃ versetzt und über Nacht stehen gelassen. Mit Äther u. Wasser aufgenommen, neutral gewaschen, getrocknet u. abgedampft. 18 mg Rohprodukt, das nicht krystallisierte (Phosphorsäure-ester?) und nicht weiter untersucht wurde.

3 β -Oxy-*ätio*-cholen-(5)-säure-methylester-tosylat (XIb).

200 mg 3 β -Oxy-*ätio*-cholen-(5)-säure-methylester (XIIIb), Smp. 187—189°, mit 500 mg Tosylchlorid in 4 cm³ Pyridin über Nacht stehen gelassen, dann noch 3 Std. auf 50—60° erhitzt. Aufarbeitung wie bei (Vb) gab 205 mg Krystalle vom Smp. 156°.

3 β ,6 β -Dioxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester-dimesylat (XIVb).

100 mg Dioxy-ester (VIIb), Smp. 227—231°, durch Abdampfen mit Benzol getrocknet, in 1,5 cm³ Pyridin gelöst, bei 0° mit 0,1 cm³ Mesylchlorid versetzt u. über Nacht

bei 0° stehen gelassen. Eis zugegeben und nochmals 1 Std. stehen gelassen. Ausgeäthert, neutral gewaschen, getrocknet u. eingedampft. Rohprodukt 148 mg. Aus Aceton-Methanol bei 0° innerhalb 3 Tagen eine Spur von Krystallen, Smp. 110—120°.

3 β -Acetoxy-*ätio*-cholen-(5)-säure-methylester (Xb) aus (XIVb).

148 mg Dimesylat (XIVb) (Rohprodukt) mit 150 mg Silberacetat in 5 cm³ Eisessig 1 Std. gekocht. Im Vakuum eingedampft, in Äther aufgenommen, filtriert, neutral gewaschen, getrocknet u. eingedampft. Rückstand im Hochvakuum bei 180° sublimiert. 96 mg Sublimat, das über Al₂O₃ chromatographisch gereinigt wurde. Die mit Benzol-Petroläther-Gemischen eluierten Fraktionen gaben aus Äther-Petroläther oder Methanol 47 mg Krystalle vom Smp. 152—155°, die nach Mischprobe identisch waren mit Ester (Xb). Mutterlauge 26 mg.

3 β ,6 β -Dioxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester-mono-bernsteinsäure-methylester-(3) (VIb).

160 mg Dioxy-ester (VIIb), Smp. 227—231°, mit 270 mg Bernsteinsäure-anhydrid in 2,5 cm³ Pyridin 2 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Im Vakuum eingedampft, in Äther gelöst, neutral gewaschen, getrocknet u. eingedampft. 17 mg Neutralprodukt (Ausgangsmaterial). Alkalische Washwässer mit HCl angesäuert, ausgeäthert, mit Wasser gewaschen, getrocknet u. eingedampft. 236 mg Säure, die mit Diazomethan methyliert wurden. Rohprodukt aus Chloroform-Methanol umkrystallisiert. 180 mg Blättchen vom Smp. 202—205°.

3,709 mg Subst. gaben 9,155 mg CO₂ und 2,885 mg H₂O

C ₂₆ H ₄₀ O ₇ (464,58)	Ber. C 67,21	H 8,68%
	Gef. „ 67,36	„ 8,70%

3 β -Oxy-*ätio*-cholen-(5)-säure-methylester-bernsteinsäure-methylester (XIIb) aus (VIb).

80 mg Ester (VIb), Smp. 202—205°, durch Abdampfen mit abs. Benzol getrocknet, in 1 cm³ Pyridin gelöst, mit 0,4 cm³ POCl₃ versetzt u. über Nacht bei Raumtemp. stehen gelassen, dann noch 2 Std. auf 60—70° erhitzt. Mit Wasser und Äther aufgenommen, durchgeschüttelt, Ätherlösung neutral gewaschen, getrocknet u. eingedampft. 88 mg Rohprodukt als Öl, das im Hochvakuum bei 200—210° sublimiert wurde. Sublimat aus Methanol umkrystallisiert. 63 mg Nadeln vom Smp. 104—105°. Mit dem unten beschriebenen Ester (XIIb) keine Schmelzpunktserniedrigung.

3 β -Oxy-*ätio*-cholen-(5)-säure-methylester-bernsteinsäure-methylester (XIIb) aus (XIIIb).

200 mg 3 β -Oxy-*ätio*-cholen-(5)-säure-methylester (XIIIb)^c, Smp. 187—189°, wie bei (VIb) mit 300 mg Bernsteinsäure-anhydrid in 2 cm³ Pyridin umgesetzt. Die Aufarbeitung und Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther oder Methanol gab 245 mg Nadeln vom Smp. 104—105°. Zur Analyse wurde unmittelbar vor der Verbrennung im Hochvakuum geschmolzen (Schweinchen).

3,770 mg Subst. gaben 9,652 mg CO₂ und 2,897 mg H₂O

C ₂₆ H ₃₈ O ₆ (446,56)	Ber. C 69,93	H 8,58%
	Gef. „ 69,87	„ 8,60%

3 β ,6 β -Dioxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester-bernsteinsäure-methylester-(3)-mesylat-(6) (IXb).

72 mg Ester (VIb), Smp. 202—205°, durch Abdampfen mit Benzol getrocknet, in 1 cm³ Pyridin gelöst, bei 0° mit 0,08 cm³ Mesylchlorid versetzt u. über Nacht bei 0° stehen gelassen. Aufarbeitung wie bei (XIVb) gab 86 mg Rohprodukt vom Smp. 140—142°.

3 β -Oxy-*ä*tio-cholen-(5)-säure-methylester-bernsteinsäure-methylester (XIIb) aus (IXb).

86 mg Ester (IXb) (Rohprodukt) im Bombenrohr mit 1 cm³ Pyridin im Vakuum eingeschmolzen u. 20 Std. auf 134° (siedendes Xylol) erhitzt. In Äther gelöst, Lösung neutral gewaschen, getrocknet u. eingedampft. 54 mg Neutralprodukt u. 6 mg Säuren, die mit Diazomethan methyliert wurden. Beide Portionen zusammen aus Methanol umkristallisiert. 43 mg (XIIb) vom Smp. 103—105°; Mischprobe ebenso.

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

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

87. Eine Methode zur Überführung von Carbonsäuren in primäre Alkohole

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

(29. III. 46.)

Für die direkte Überführung von Carbonsäuren in primäre Alkohole wird meistens die Reduktion von Estern mit Natrium und Alkohol oder die Hochdruckhydrierung von Estern verwendet. Da die beiden Reaktionen unter energischen Bedingungen verlaufen, ist man oft genötigt, bei alkali- oder temperaturempfindlichen Verbindungen oder bei solchen, welche sonstige leicht reduzierbare Gruppen enthalten, das Carboxyl auf Umwegen zu reduzieren.

Wir konnten vor kurzem am Beispiel der Acetyl-oleanolsäure zeigen, dass man von einer Carbonsäure aus zum entsprechenden Alkohol unter milden Bedingungen gelangen kann, wenn man den Thioisäure-ester mit wasserstoffbeladenem *Raney*-Nickel behandelt¹⁾. Der Zweck der vorliegenden Arbeit ist, zu zeigen, dass diese Methode sehr allgemein anwendbar ist.

Die reduktive Entschwefelung ist in der letzten Zeit erfolgreich zur Lösung verschiedener Aufgaben verwendet worden^{2) 3)}, doch haben nur *Bougault* u. Mitarb.²⁾ eine Thioisäure, die Monothio-essigsäure, mit *Raney*-Nickel umgesetzt. Sie erhielten im wässrigen Medium als einziges Reaktionsprodukt die Essigsäure, während sich nach ihrer

¹⁾ V. Prelog, J. Norymberski und O. Jeger, Helv. **29**, 360 (1946).

²⁾ J. Bougault, E. Cattelain und P. Chabrier, C. r. **208**, 657 (1939); Bl. [5], **5**, 1699 (1938), **6**, 34 (1939), **7**, 781 (1940).

³⁾ R. Mazingo, D. E. Wolf, S. A. Harris und K. Folkers; Am. Soc. **65**, 1013 (1943); du Vigneaud und Mitarb., J. Biol. Chem. **146**, 475 (1942); N. K. Richtmeyer, C. J. Carr und C. S. Hudson, Am. Soc. **65**, 1477 (1943); E. Schwenk und Mitarb., J. Org. Chem. **9**, 1 (1944); M. L. Wolfrom und J. V. Karabinos, Am. Soc. **66**, 909 (1944); H. Hauptmann, Brit. Chem. Abstr. **1945**, II, 245, R. O. Roblin jr. und Mitarb., Am. Soc. **67**, 290 (1945); R. Jeanloz, D. A. Prins und T. Reichstein, Exper. **1**, 336 (1945), Helv. **29**, 371 (1946).

Ansicht in alkoholischer Lösung Acetaldehyd bildet. Wir haben im Gegensatz dazu feststellen können, dass die Monothiosäuren in wasserfreien Lösungsmitteln ebenso wie die Thiolsäure-ester durch die reduktive Entschwefelung mit *Raney*-Nickel in die primären Alkohole übergehen. Da die freien Säuren unbeständig sind und auch sonst keine Vorteile besitzen, haben wir hauptsächlich mit Thiolsäure-estern gearbeitet.

Die Thiolsäure-ester sind aus Carbonsäuren und Mercaptanen auf verschiedenen Wegen zugänglich¹). Sehr bequem lassen sie sich durch Einwirkung von Säurechloriden auf Mercaptane in Gegenwart von Pyridin erhalten, und auf diesem Wege wurden auch die meisten in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Thiolsäure-ester gewonnen. Man kann jedoch auch ohne Pyridin-Zusatz verestern, wodurch allerdings die Reaktionszeit verlängert wird. Von den Mercaptanen eignen sich zur Herstellung von Thiolsäure-estern wegen ihrer leichten Zugänglichkeit besonders das Methylmercaptan und, wenn man das Arbeiten mit einer höher siedenden Verbindung vorzieht, das Benzylmercaptan.

Die reduktive Entschwefelung führten wir mit gutem Erfolg in verschiedenen Lösungsmitteln, z. B. in Alkohol, Dioxan und Äther durch. Die Verwendung von Äther ist besonders dort ratsam, wo leicht flüchtige Reaktionsprodukte erwartet werden.

Als Beispiele für die Überführung von einfachen Monothiosäuren und Thiolsäure-estern in primäre Alkohole beschreiben wir im experimentellen Teil die Reduktion von Palmitinthiolsäure-methylester und -benzylester (Ib) zu Cetylalkohol (Ic) und von Monothio-benzoessäure und Benzoethiolsäure-methylester (IIb) zu Benzylalkohol (IIc).

Die Vorteile der Methode treten jedoch erst dort hervor, wo man Carbonsäuren, welche leicht verseifbare oder reduzierbare Gruppen enthalten, reduzieren muss. So bleiben z. B. die Acyloxy-Gruppen unangegriffen, was manchmal, wie wir am Beispiel der Acetyloleanolsäure gezeigt haben, vorteilhaft sein kann. Analog lässt sich die 3β -Acetoxy- Δ^5 -allo-cholansäure²) (IIIa) zu 3β -Acetoxy- Δ^5 -allo-cholanyl-(17)-carbinol (IIIc) und Δ^5 3β -Acetoxy- Δ^5 -cholensäure³) (IVa) zu Δ^5 - 3β -Acetoxy- Δ^5 -cholanyl-(17)-carbinol (IVc)⁴) reduzieren. Die Δ^5 -Doppelbindung bei den Steroiden wird demnach bei der reduktiven Entschwefelung nicht reduziert. Auch in der Zucker-Reihe liessen sich die Acetoxy-Gruppen enthaltenden Thiolsäure-ester glatt zu den entsprechenden Alkoholen reduzieren. Aus Penta-acetyl-

¹) A. W. Ralston, E. W. Segebrecht und S. T. Bauer, J. Org. Chem. 4, 502 (1939).

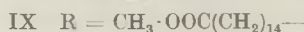
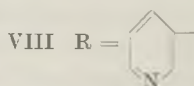
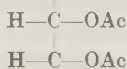
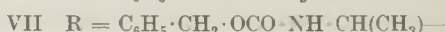
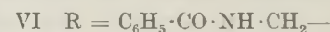
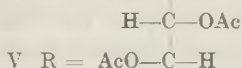
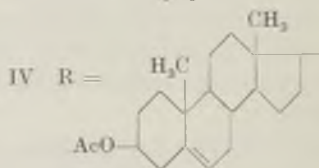
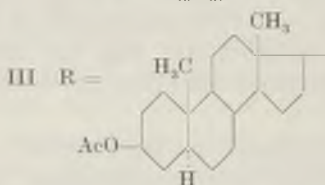
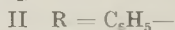
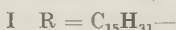
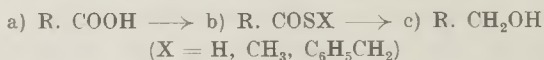
²) M. Steiger und T. Reichstein, Helv. 20, 1049 (1937).

³) M. Steiger und T. Reichstein, Helv. 20, 1046 (1937).

⁴) Das freie Diol und sein Diacetat wurden schon früher von K. Miescher und E. Wettstein, Helv. 22, 1262 (1939), hergestellt.

gluconthiolsäure-methylester (Vb) wurde ein nichtkrystallisierender Penta-acetyl-sorbit (Vc) erhalten, welcher durch Nachacetylierung in den bekannten Hexa-acetyl-sorbit übergeführt werden konnte.

Von besonderem Interesse ist ferner die Reduktion der Acyl-amino-thiolsäure-ester, welche die Acylamino-alkohole liefern, da die Reduktion von Amino-säuren zu Amino-alkoholen im allgemeinen nicht glatt verläuft¹⁾. Der N-Benzoyl-glykokoll-thiolumethylester (VIb) gab das N-Benzoyl-colamin (VIc), welches in Form seines Phenylurethans erfasst wurde. Man kann zur Herstellung von Thiolsäure-estern auch die Carbobenzoxy-aminosäuren verwenden. Bei der reduktiven Entschwefelung wird gleichzeitig der Carbobenzoxy-Rest abgespalten, und man erhält sofort den Amino-alkohol. Wenn man von optisch aktiven α -Aminosäuren ausgeht, kann man auf diese Weise optisch aktive α -Amino-alkohole herstellen. So wurde aus dem Carbobenzoxy-d-alanin-thiolumethylester (VIIb) das d-Alaninol erhalten, welches in Form seines N,O-Di-(p-brom-benzoyl)-Derivates²⁾ erfasst wurde. Bisher war es nicht gelungen, die Reduktion der α -Aminosäuren zu α -Amino-alkoholen ohne weitgehende Racemisierung durchzuführen. Man war also genötigt, auch dort, wo optisch aktive α -Aminosäuren leicht zugänglich waren, die entsprechenden optisch aktiven Amino-alkohole durch Spaltung der Racemate herzustellen.



Ein weiteres Gebiet, auf welchem die Methode besondere Vorteile zeigt, ist die Reduktion der Pyridin-carbonsäuren. Diese lassen sich sonst nur auf Umwegen in die primären Alkohole überführen, da sowohl die Reduktion mit Natrium und Alkohol als auch die Hochdruckhydrierung zu Piperidin-Derivaten führt. Die reduktive Ent-

¹⁾ Vgl. A. Stoll, J. Peyer und A. Hofmann, *Helv.* **26**, 929 (1943).

²⁾ W. A. Jacobs und L. C. Craig, *Sci.* **82**, 16 (1935).

schwefelung von Nicotinthiolsäure-methylester (VIIIb) mit *Raney-Nickel* gab dagegen glatt das Pyridyl-(3)-carbinol (VIIIc)¹⁾.

Schliesslich kann man auch bei Poly-carbonsäuren einzelne Carboxyl-Gruppen reduzieren, indem man sie selektiv mit Mercaptan verestert. Aus dem 1,16-Hexadecan-disäure-monomethylester (Thapsiasäure-monomethylester, IXa)²⁾ wurde z. B. über das Methylesterchlorid der Methylester-thiolsäure-methylester (IXb) hergestellt, welcher durch Behandlung mit *Raney-Nickel* den 16-Oxy-hexadecan-säure-methylester (Juniperinsäure-methylester, IXc) gab.

Die wenigen hier angeführten Beispiele zeigen, dass die reduktive Entschwefelung der Monothio-carbonsäuren und der Thiolsäure-ester mit wasserstoffbeladenem *Raney-Nickel* in gewissen Fällen den bisher angewandten Verfahren zur Überführung von Carbonsäuren in primäre Alkohole überlegen ist und eine Bereicherung der organisch-chemischen Arbeitsmethodik darstellt.

Wir danken der *Ciba* Aktiengesellschaft in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil³⁾.

Herstellung von Thiolsäure-estern.

Aus Säurechloriden lassen sich die Thiolsäure-ester nach folgender allgemeinen Vorschrift gewinnen. 1 Mol Säurechlorid wird in absolutem Benzol gelöst und mit 2—3 Mol⁴⁾ Mercaptan und 1,5 Mol Pyridin versetzt. Wenn man mit Methylmercaptan arbeitet, wird die Lösung des Säurechlorids auf -10° abgekühlt und das Reaktionsgemisch eingeschmolzen. Nach einigem Stehen (1—2 Tage) bei Zimmertemperatur wird mit Wasser und Äther versetzt, mit verdünnter Natronlauge, verdünnter Schwefelsäure und Wasser gewaschen und das Lösungsmittel abdestilliert.

Die reduktive Entschwefelung.

Es wurde im allgemeinen die zehnfache Gewichtsmenge eines nach *R. Mozingo* und Mitarbeitern⁵⁾ bereiteten *Raney-Nickels*⁶⁾ verwendet. Der Katalysator wurde vor dem Gebrauch mit dem verwendeten Lösungsmittel zwei- bis dreimal gewaschen und darauf mit der 1—10-proz. Lösung der Schwefelverbindung versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann bei Zimmertemperatur geschüttelt oder gerührt. Die reduktive Entschwefelung verläuft meistens unter Wärmentwicklung und ist gewöhnlich in einer Stunde beendet. Das Nickel wurde nach der beendeten Reaktion abfiltriert oder besser abzentrifugiert und gründlich nachgewaschen, da die gebildeten Alkohole vom Niederschlag oft hartnäckig zurückgehalten werden.

Die schwerflüchtigen Reaktionsprodukte liessen sich dann oft nach dem Verdampfen des Lösungsmittels in Ausbeuten, die an die theoretisch erwarteten grenzten, gewinnen. Bei Endprodukten, welche, wie z. B. der Benzylalkohol, leicht flüchtig sind, musste das Lösungsmittel vorsichtig durch eine Kolonne abdestilliert werden und die Ausbeuten waren etwas niedriger.

¹⁾ Vgl. *L. Panizzon*, *Helv.* **24**, 24 E (1941).

²⁾ *L. Ruzicka*, *M. Stoll* und *H. Schinz*, *Helv.* **11**, 1179 (1928).

³⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

⁴⁾ Beim Arbeiten mit kleineren Mengen von Säurechlorid wurde oft ein grösserer Überschuss verwendet.

⁵⁾ *Am. Soc.* **65**, 1015 (1943).

⁶⁾ Zur Bereitung des Katalysators diente die *Raney-Nickel-Legierung* „*Ciba*“.

Cetyl-alkohol aus Palmitinsäure¹⁾.

Palmitinthiolsäure-methylester (Ib). Das aus Palmitinsäurechlorid, Methylmercaptan und Pyridin hergestellte Produkt schmolz nach Umlösen aus Aceton-Alkohol in Übereinstimmung mit den Literaturangaben²⁾ bei 40—41° und wurde zur Analyse im Hochvakuum geschmolzen.

3,730 mg Subst. gaben 9,714 mg CO₂ und 3,924 mg H₂O

2,590 mg Subst. verbr. 0,905 cm³ 0,02-n. KJO₃

C₁₇H₃₄OS Ber. C 71,26 H 11,96 S 11,19%

Gef. „ 71,07 „ 11,77 „ 11,20%

Palmitinthiolsäure-benzylester (Ib). Dieser wurde auf analoge Weise hergestellt. Nach Umkrystallisation aus Aceton bildete die Verbindung farblose Blättchen vom Smp. 50—51°, die zur Analyse im Hochvakuum geschmolzen wurden.

3,750 mg Subst. gaben 10,444 mg CO₂ und 3,506 mg H₂O

C₂₃H₃₈OS Ber. C 76,18 H 10,56%

Gef. „ 76,00 „ 10,46%

Cetyl-alkohol (Ic). Die reduktive Entschwefelung des Thiolsäure--methylesters wurde mit fast gleichem Erfolg in Feinsprit, Dioxan und absolutem Äther durchgeführt.

Die Lösungen der Reaktionsprodukte wurden nach dem Abzentrifugieren vom Katalysator zur Trockne eingedampft, in Petroläther-Benzol 1:1 gelöst, an Aluminiumoxyd (Aktivität I) adsorbiert und mit Benzol, Äther und Äther-Methanol 1:1 eluiert. In ersten Eluaten erhielt man Spuren des Ausgangsmaterials, während mit Äther bzw. Äther-Methanol reiner Cetylalkohol eluiert wurde. Die Ausbeuten betragen 80—98% der Theorie.

Der erhaltene Cetylalkohol schmolz nach Umlösen aus Aceton bei 46—47,5°, gab mit einem authentischen Produkt keine Schmelzpunktserniedrigung und wurde zur Analyse im Hochvakuum geschmolzen.

3,820 mg Subst. gaben 11,091 mg CO₂ und 4,808 mg H₂O

C₁₆H₃₄O Ber. C 79,26 H 14,14%

Gef. „ 79,24 „ 14,08%

Ebensogut wie mit dem Thiolsäure-methylester verlief auch die Reaktion mit Thiolsäure-benzylester.

Benzylalkohol aus Benzoesäure³⁾.

Aus 1,1 g Thiobenzoessäure (Smp. 22—23°) erhielt man durch Behandlung mit Raney-Nickel in absoluter ätherischer Lösung 0,54 g Benzylalkohol vom Sdp. 204°. Dieser wurde zur Identifizierung in das Phenyl-urethan vom Smp. 75—76° übergeführt, welches mit einem Vergleichspräparat keine Schmelzpunktserniedrigung gab.

Auf analoge Weise wurde aus 4,5 g Benzoethiolsäure-methylester (Sdp. 20 mm 123—124°) in Feinsprit nach zweimaliger Destillation der äthylalkoholischen Lösung durch eine Widmer-Kolonne 1,98 g Benzylalkohol gewonnen.

3β-Acetoxy-ätio-allo-cholanyl-(17)-carbinol
aus 3β-Acetoxy-ätio-allo-cholansäure.

3β-Acetoxy-ätio-allo-cholanthiolsäure-methylester (IIIb). Die aus 3β-Acetoxy-ätio-allo-cholansäure-chlorid, Methylmercaptan und Pyridin hergestellte Verbindung bildete aus Feinsprit farblose Nadeln vom Smp. 158—159°. Ausbeute über 90% der Theorie. Zur Analyse wurde bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

[α]_D = +77° (± 2°) (c = 1,29 in Chloroform)

3,690 mg Subst. gaben 9,504 mg CO₂ und 3,041 mg H₂O

C₂₃H₃₆O₃S Ber. C 70,36 H 9,24%

Gef. „ 70,29 „ 9,22%

¹⁾ Mitbearbeitet von den HH. R. Ursprung und R. Knüsli.

²⁾ A. W. Ralston, E. W. Segebrecht und S. T. Bauer, J. Org. Chem. 4, 502 (1939).

³⁾ Mitbearbeitet von Hrn. R. Ursprung.

β -Acetoxy-ätio-allo-cholanyl-(17)-carbinol (IIIc). Das Produkt, welches durch die reduktive Entschwefelung von 1,2 g Thioisäure-ester in Feinsprit entstand, wurde in Benzol gelöst an 30 g Aluminiumoxyd (Akt. I) chromatographiert. Die Äther-Eluate (1,0 g, d. i. 93% der Theorie) schmolzen bei 141—142° und kristallisierten aus Äther-Petroläther in flachen Nadeln vom Smp. 142—143°, welche zur Analyse im Hochvakuum bei 70° getrocknet wurden.

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

3,722 mg Subst. gaben 10,335 mg CO₂ und 3,456 mg H₂O

$$\begin{array}{l} \text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_3 \quad \text{Ber. C } 75,81 \quad \text{H } 10,41\% \\ \text{Gef. } ,, 75,78 \quad ,, 10,39\% \end{array}$$

Durch halbstündiges Kochen mit 2,5-proz. alkoholischer Kalilauge wurde die Acetyl-Gruppe verseift. Das erhaltene β -Oxy-ätio-allo-cholanyl-(17)-carbinol bildete aus Feinsprit farblose Nadeln vom Smp. 193—194°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

$$[\alpha]_D = +11^{\circ} (\pm 2^{\circ}) \quad (c = 0,92 \text{ in Chloroform})$$

3,738 mg Subst. gaben 10,730 mg CO₂ und 3,717 mg H₂O

$$\begin{array}{l} \text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_2 \quad \text{Ber. C } 78,38 \quad \text{H } 11,18\% \\ \text{Gef. } ,, 78,34 \quad ,, 11,13\% \end{array}$$

Δ^5 - β -Acetoxy-ätio-cholanyl-(17)-carbinol

aus Δ^5 - β -Acetoxy-ätio-cholensäure.

Δ^5 - β -Acetoxy-ätio-cholenthioisäure-methylester (IVb) wurde aus Δ^5 - β -Acetoxy-ätio-cholensäure-chlorid auf übliche Weise erhalten und schmolz nach Umkrystallisieren aus Chloroform-Alkohol bei 183—184°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 150° sublimiert.

$$[\alpha]_D = +3,5^{\circ} (\pm 1,5^{\circ}) \quad (c = 1,44 \text{ in Chloroform})$$

3,804 mg Subst. gaben 9,829 mg CO₂ und 2,955 mg H₂O

5,060 mg Subst. verbr. 1,291 cm³ 0,02-n. KJO₃

$$\begin{array}{l} \text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{S} \quad \text{Ber. C } 70,72 \quad \text{H } 8,76 \quad \text{S } 8,21\% \\ \text{Gef. } ,, 70,51 \quad ,, 8,69 \quad ,, 8,18\% \end{array}$$

Δ^5 - β -Acetoxy-ätio-cholanyl-(17)-carbinol (IVc). Das rohe Reduktionsprodukt, welches nach dem Eindampfen der von Katalysator abfiltrierten alkoholischen Lösung zurückblieb, wurde ebenso wie die analoge gesättigte Verbindung chromatographiert. Das aus den Äther-Eluaten erhaltene Produkt kristallisierte aus Äther-Petroläther in Nadeln vom Smp. 157—158°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

$$[\alpha]_D = -64,5^{\circ} (\pm 3^{\circ}) \quad (c = 0,70 \text{ in Chloroform})$$

3,670 mg Subst. gaben 10,246 mg CO₂ und 3,264 mg H₂O

$$\begin{array}{l} \text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3 \quad \text{Ber. C } 76,26 \quad \text{H } 9,89\% \\ \text{Gef. } ,, 76,19 \quad ,, 9,95\% \end{array}$$

Sorbit aus Gluconsäure¹⁾ 2).

Penta-acetyl-gluconthioisäure-methylester (Vb). Aus 4,2 g Penta-acetyl-gluconsäure-chlorid erhielten wir mit Methylmercaptan unter Zusatz von Pyridin 3,7 g eines kristallinen Produktes vom Smp. 85—86,5°, welches nach zweimaligem Umlösen aus Methanol oder Aceton-Petroläther konstant bei 92—93° schmolz. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 50° getrocknet.

$$[\alpha]_D = +45,5^{\circ} (\pm 1,5^{\circ}) \quad (c = 1,348 \text{ in Chloroform})$$

3,768 mg Subst. gaben 6,430 mg CO₂ und 1,822 mg H₂O

$$\begin{array}{l} \text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_{11}\text{S} \quad \text{Ber. C } 46,78 \quad \text{H } 5,54\% \\ \text{Gef. } ,, 46,57 \quad ,, 5,41\% \end{array}$$

¹⁾ Für die Überlassung von Penta-acetyl-gluconsäure-chlorid danken wir Hrn. Dr. E. Hardegger. ²⁾ Mitbearbeitet von Hrn. H. Heuberger.

Hexa-acetyl-sorbit (Vc). 1 g des Thioisäure-esters gab nach der Reduktion, welche in Feinsprit ausgeführt wurde, 800 mg eines syrupartigen Penta-acetyl-sorbit. 500 mg des Reduktionsproduktes wurden mit 1 cm³ Pyridin und 5 cm³ Acetanhydrid über Nacht stehen gelassen und dann kurz erwärmt. Der nach der Aufarbeitung erhaltene rohe Hexa-acetyl-sorbit wog 580 mg. Nach Umkrystallisieren aus Aceton-Petroläther schmolzen die farblosen Prismen bei 98°¹⁾ und gaben mit einem authentischen Produkt keine Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 50° getrocknet.

$$[\alpha]_D = +12,5^{\circ} (\pm 2^{\circ}) \quad (c = 0,884 \text{ in Chloroform})$$

3,890 mg Subst. gaben 7,081 mg CO₂ und 2,110 mg H₂O

C₁₈H₂₆O₁₂ Ber. C 49,77 H 6,03%
Gef. ,, 49,68 ,, 6,06%

N-Benzoylamino-äthylalkohol aus Hippursäure.

Benzoylamino-acetylchlorid. 10 g fein pulverisierte Benzoylamino-essigsäure (Hippursäure) wurden in 50 cm³ absolutem Äther suspendiert und mit 9,7 g Phosphor-pentachlorid bei Zimmertemperatur über Nacht geschüttelt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Petroläther gründlich gewaschen und über Phosphor-pentoxyd getrocknet. Ausbeute 10 g (91% der Theorie); Smp. 125—130° (Zers.)²⁾.

Benzoylamino-essigthioisäure-methylester (VIb). Aus 10 g des Chlorids wurden mit Methylmercaptan und Pyridin nach üblicher Aufarbeitung (es wurde mit Chloroform ausgezogen) 8,9 g des rohen, gelblichen Thioisäure-methylesters erhalten, welcher nach Umlösen aus Benzol in farblosen Nadeln vom Smp. 119,5—121,5° krystallisierte. Zur Analyse wurde bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

3,708 mg Subst. gaben 7,793 mg CO₂ und 1,753 mg H₂O

C₁₀H₁₁O₂NS Ber. C 57,39 H 5,30%
Gef. ,, 57,36 ,, 5,29%

N-Benzoylamino-äthylalkohol (VIc). 2,4 g des Thioisäure-methylesters wurden in Feinsprit reduziert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels blieb ein zähes gelbliches Öl zurück, welches im Hochvakuum bei 180° Badtemperatur destillierte. Das Destillat (1,2 g) wurde in 15 cm³ Benzol gelöst und mit 2 g Phenyl-isocyanat ½ Stunde am Rückfluss gekocht. Das nach einigen Stunden ausgeschiedene krystalline Phenyl-urethan wurde abfiltriert und gut mit Petroläther gewaschen; Ausbeute 2,01 g. Zur Analyse wurde aus Chloroform-Benzol umkrystallisiert und bei 80° im Hochvakuum getrocknet, Smp. 197°.

3,782 mg Subst. gaben 9,354 mg CO₂ und 1,941 mg H₂O

C₁₆H₁₆O₃N₂ Ber. C 67,59 H 5,67%
Gef. ,, 67,50 ,, 5,74%

d-(-)-Alaninol aus d-(-)-Alanin.

N-Carbobenzoxy-d-alanin-thiol-methylester (VIIb). Das nach M. Bergmann und L. Zervas³⁾ aus 18,5 g Carbobenzoxy-d-(-)-alanin⁴⁾ hergestellte Chlorid, welches nach dreimaligem Digerieren mit Petroläther zu einer farblosen, krystallinen Masse erstarrte, gab nach Umsetzung mit Methylmercaptan und Pyridin 20,0 g des rohen Thioesters vom Smp. 37—42°. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther bei -10° stieg der Schmelzpunkt auf 49—50°. Zur Analyse wurde bei Zimmertemperatur im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = -4^{\circ} (\pm 1^{\circ}) \quad (c = 1,755 \text{ in Chloroform})$$

3,774 mg Subst. gaben 7,851 mg CO₂ und 1,994 mg H₂O

3,642 mg Subst. verbr. 1,424 cm³ 0,02-n. KJO₃

C₁₂H₁₅O₃NS Ber. C 56,90 H 5,97 S 12,66%
Gef. ,, 56,77 ,, 5,91 ,, 12,54%

¹⁾ F. Tutin, Bioch. J. 19, 416 (1925), gibt den Smp. 99° an.

²⁾ Vgl. E. Fischer, B. 38, 612 (1905).

³⁾ B. 65, 1192 (1932).

⁴⁾ $[\alpha]_D = -12,7^{\circ} (\pm 0,5^{\circ})$ (c = 4,3 in Eisessig).

Nach der in Äther durchgeführten reduktiven Entschwefelung wurde die ätherische Lösung und der Alkohol, mit welchem der Niederschlag gewaschen wurde, mit Salzsäure angesäuert und die saure Lösung zur Trockne im Vakuum eingedampft. Aus 500 mg Thiolsäure-ester erhielt man 170 mg des rohen *d*-(-)-Alaninol-hydrochlorids.

d-(-)-Alaninol. Aus 100 mg des Hydrochlorids wurde durch Stehenlassen über Nacht mit 600 mg *p*-Brom-benzoyl-chlorid in 4 cm³ Pyridin das O,N-Di-(*p*-brom-benzoyl)-Derivat hergestellt. Das rohe Benzoylierungsprodukt wurde in Benzol über 12 g Aluminiumoxyd (Akt. II—III) chromatographiert. Aus Benzol-Eluaten (330 mg) liess sich durch Umlösen aus Benzol-Petroläther leicht das reine Produkt vom Smp. 155° gewinnen. Zur Analyse wurde bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = +44^\circ (\pm 2^\circ) \quad (c = 0,79 \text{ in Pyridin})$$

3,867 mg Subst. gaben 6,560 mg CO₂ und 1,194 mg H₂O

C₁₇H₁₅O₃NBr₂ Ber. C 46,28 H 3,43%

Gef. „ 46,29 „ 3,45%

Pyridyl-(3)-carbinol aus Nicotinsäure.

Nicotinthiolsäure-methylester (VIIIb) wurde ohne Pyridin-Zusatz aus Nicotinsäure-chlorid und Methylmercaptan hergestellt. Farbloses Öl vom Sdp. 17 mm 124°, welches bei Zimmertemperatur erstarrte, Ausbeute 77% der Theorie.

3,647 mg Subst. gaben 7,298 mg CO₂ und 1,496 mg H₂O

3,437 mg Subst. gaben 0,284 cm³ N₂ (16°, 730 mm)

C₇H₇ONS Ber. C 54,88 H 4,61 N 9,14%

Gef. „ 54,61 „ 4,59 „ 9,38%

Pyridyl-(3)-carbinol (VIIIc). Nach der reduktiven Entschwefelung von 500 mg Thiolsäure-ester in Alkohol wurde der Katalysator mehrmals mit wässrigem Alkohol gründlich gewaschen, da das Reaktionsprodukt stark zurückgehalten wird. Die alkoholische Lösung wurde darauf mit 700 mg Pikrinsäure versetzt und auf etwa 30 cm³ eingedampft. Beim Erkalten schied sich 460 mg eines Pikrates vom Smp. 159—160° aus, und aus der Mutterlauge konnten weitere 125 mg des gleichen Produktes erhalten werden. Nach Umlösen aus Alkohol schmolzen die gelben Nadeln bei 162—163° und wurden zur Analyse bei 50° im Hochvakuum getrocknet.

3,832 mg Subst. gaben 5,952 mg CO₂ und 0,981 mg H₂O

2,223 mg Subst. gaben 0,332 cm³ N₂ (18°, 718 mm)

C₁₂H₁₀O₆N₄ Ber. C 42,61 H 2,98 N 16,57%

Gef. „ 42,39 „ 2,86 „ 16,55%

16-Oxy-hexadecansäure-methylester (Juniperinsäure-methylester)

aus 1,16-Hexadecan-disäure-monomethylester

(Thapsiasäure-monomethylester).

1,16-Hexadecan-disäure-methylester-chlorid. 5 g 1,16-Hexadecan-disäure-monomethylester¹⁾ wurden in 15 cm³ absolutem Benzol mit 20 g Thionylchlorid 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Bei der Destillation des Reaktionsproduktes im Vakuum erhielten wir 3,95 g eines farblosen Öls vom Sdp._{0,8 mm} = 180°, welches sofort erstarrte. Zur Analyse wurde aus absolutem Äther-Petroläther bei -10° umkristallisiert und bei Zimmertemperatur über Phosphorpentoxyd im Hochvakuum getrocknet; Smp. 43—44°.

3,710 mg Subst. gaben 8,684 mg CO₂ und 3,301 mg H₂O

C₁₇H₃₁O₃Cl Ber. C 64,03 H 9,80%

Gef. „ 63,88 „ 9,96%

1,16-Hexadecansäure-methylester-thiolsäure-methylester (IXb). Das rohe Produkt, welches auf übliche Weise aus 3,7 g Methylester-chlorid hergestellt worden

¹⁾ Für die Überlassung von Thapsiasäure-monomethylester danken wir Hrn. Dr. M. Stoll von der Firma *Firmenich & Cie.* in Genf.

war und 3,65 g wog, wurde chromatographisch über Aluminiumoxyd (Akt. II—III) gereinigt. Die krystallinen Petroläther- und Benzol-Eluate (2,4 g), welche bei 49 bis 53° schmolzen, gaben nach Umlösen aus Petroläther 1,84 g farblose fettige Schuppen vom konstanten Smp. 52—53°.

3,782 mg Subst. gaben 9,068 mg CO₂ und 3,532 mg H₂O

C₁₈H₃₄O₃S Ber. C 65,41 H 10,37%
Gef. „ 65,43 „ 10,45%

16-Oxy-hexadecansäure-methylester (IXc). 800 mg Methylester-thiolsäure-methylester wurden in ätherischer Lösung mit *Raney*-Nickel behandelt. Nach dem Eindampfen der vom Katalysator abfiltrierten ätherischen Lösung blieben 650 mg eines schwefelfreien krystallinen Rückstandes zurück, aus welchem durch Umlösen aus Petroläther 450 mg des in farblosen Nadeln krystallisierenden Oxysäure-esters erhalten wurden. Zur Analyse wurde die Verbindung noch zweimal aus Petroläther umkrystallisiert und im Hochvakuum geschmolzen; Smp. 54—55°¹⁾.

3,762 mg Subst. gaben 9,823 mg CO₂ und 4,011 mg H₂O

C₁₇H₃₄O₃ Ber. C 71,28 H 11,97%
Gef. „ 71,26 „ 11,93%

Bei der experimentellen Durchführung der Arbeit hat Hr. *G. Cornali* mitgeholfen.

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

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

88. Zeitlicher Verlauf der Zusammensetzung von Destillat und Rückstand bei der Destillation eines Gemisches mit beliebig vielen Komponenten

von *Werner Kuhn* und *P. Baertschi*.

(29. III. 46.)

1. Problemstellung und Voraussetzungen.

In einer kürzlich erschienenen Arbeit wurde von *W. Kuhn* für die Destillation eines aus 2 Komponenten bestehenden Gemisches die Frage behandelt, wie sich die Zusammensetzung von Destillat und Rückstand im Verlaufe der Destillation verschiebt²⁾. Für den „normalen“ Fall eines Gemisches, dessen Komponenten sich nicht spezifisch beeinflussen (welche z. B. keine azeotropen Gemische geben), konnte für eine beliebige Zusammensetzung des Ausgangsgemisches und für eine beliebige Zwischenphase des Destillationsvorganges die Zusammensetzung des verbliebenen Blaseninhaltes und die des gerade übergehenden Destillates angegeben werden. Am Schlusse jener Arbeit wurde darauf hingewiesen, dass sich die Überlegungen auf Gemische mit belie-

¹⁾ *P. Chuit* und *J. Hausser*, *Helv.* **12**, 486 (1929) geben den Smp. 55—55,5° an.

²⁾ *W. Kuhn*, *Helv.* **29**, 26 (1946), im folgenden als l. c. I bezeichnet.

big vielen Komponenten übertragen lassen. Diese Verallgemeinerung ist das Ziel der vorliegenden Arbeit.

Zum Teil wegen des grundsätzlichen Interesses und zum Teil als Vorbereitung zur Lösung der eben gestellten Aufgabe wurde in einer zweiten, ebenfalls kürzlich erschienenen Arbeit von *W. Kuhn*¹⁾ für ein aus beliebig vielen (etwa aus j) Komponenten bestehendes Gemisch die Frage behandelt, wie bei fehlender oder vernachlässigbar kleiner Entnahme die Konzentration der sämtlichen Bestandteile im Destillat aus den in der Blase vorhandenen Konzentrationen berechnet werden kann, falls die Siedepunkte der Komponenten sowie die Anzahl n der von der Fraktionierkolonne gelieferten Trennstufen gegeben sind. Für den „normalen“ Fall eines Gemisches, dessen Komponenten sich nicht spezifisch beeinflussen, lautet diese Beziehung:

$$\gamma_{kD} = \frac{\gamma_{kB} P_{k0}^n}{\sum_{i=1}^j \gamma_{iB} P_{i0}^n} = \frac{\gamma_{kB}}{\sum_{i=1}^j \gamma_{iB} e^{n \delta_{ik}}} \quad (1)$$

Dabei bedeutet γ_{kD} die relative Konzentration der k -ten Komponenten im Destillat (am oberen Ende der Fraktioniersäule), γ_{kB} die in der Blase, p_{i0} den Dampfdruck der reinen i -ten Komponente bei der Versuchstemperatur. Es gilt weiter definitionsgemäss:

$$e^{\delta_{ik}} = \frac{P_{i0}}{P_{k0}} \quad (2)$$

Es ist δ_{ik} der Trennfaktor, welcher für ein binäres, aus der i -ten und der k -ten Komponenten gebildetes Gemisch auftreten würde. Er ist mit der Differenz der Siedepunkte T_i und T_k der reinen i -ten und k -ten Komponente näherungsweise verknüpft durch

$$\delta_{ik} = 10,7 \frac{T_k - T_i}{T} \quad (3)$$

Offenbar gestattet uns die Beziehung (1), die Zusammensetzung des in einer bestimmten Phase der Destillation am oberen Ende der Säule zu entnehmenden Destillates anzugeben, wenn in dem betreffenden Zeitpunkt die relativen Konzentrationen γ_{iB} der sämtlichen Bestandteile in der Blase bekannt sind. Damit sind wir aber, ähnlich wie l. c. I, in der Lage, die bei einer kleinen Entnahme bewirkte Verschiebung der Konzentrationen des in der Blase verbleibenden Gemisches als Funktion der in der Blase vorhandenen Konzentrationen anzugeben. Die restliche Aufgabe besteht in der Integration der so erhaltenen Differentialgleichungen.

Wie l. c. I, l. c. II und im Vorstehenden bemerkt wurde, machen wir, um die Situation sachlich und rechnerisch so einfach als möglich

¹⁾ *W. Kuhn*, *Helv.* **29**, 329 (1946), im folgenden als l. c. II bezeichnet.

zu halten, eine Reihe von Annahmen, welche in „normalen“ Fällen erfüllt sind, welche man aber bei einer Prüfung unserer Beziehungen an der Erfahrung im Auge behalten muss. Wir stellen diese Voraussetzungen im folgenden zusammen:

1. Die Trennfaktoren δ_{ik} seien von der Zusammensetzung des Gemisches unabhängig; d. h. es bestehen keine spezifischen Beeinflussungen zwischen den einzelnen Komponenten; es entstehen insbesondere keine azeotropen Gemische. Diese Bedingung ist identisch damit, dass der Partialdruck p_i der i -ten Komponente über einem Gemische, in welchem die i -te Komponente mit der relativen Konzentration γ_i vertreten ist, gleich ist

$$p_i = p_{i0} \cdot \gamma_i \quad (4)$$

also proportional γ_i mit einem Proportionalitätsfaktor p_{i0} , welcher von der restlichen Zusammensetzung des Gemisches nicht abhängt. Diese Bedingung ist beispielsweise für Isotopengemische, aber auch für Gemische aus Benzol und Tetrachlorkohlenstoff oder für Gemische aus verschiedenen Paraffinkohlenwasserstoffen gut erfüllt.

2. Die Destillation erfolgt bei sehr kleiner Entnahmegeschwindigkeit, d. h. mit grossem Rücklaufverhältnis R . Nur unter dieser Bedingung ist, wie l. c. I S. 27 für das binäre Gemisch genauer ausgeführt wurde, die Trennstufenzahl n im Verlauf der Destillation praktisch konstant und unabhängig von R , den δ_{ik} und den γ_{iB} .

3. Die Diffusionskonstanten der einzelnen Komponenten in der Dampfphase des Gemisches unterscheiden sich so wenig voneinander, dass wir, ohne einen wesentlichen Fehler zu begehen, mit einem mittleren Wert der Diffusionskonstante D und demzufolge mit einer für alle Bestandteile gleich grossen Trennstufenzahl n rechnen können.

4. Die an der Wand oder in Dampfform in der Säule befindliche Menge irgendeines Bestandteiles sei vernachlässigbar klein gegenüber der in der Blase befindlichen Menge desselben Bestandteils. Es ist dies eine Voraussetzung, welche wir, wie l. c. I S. 28 gezeigt wurde, immer dadurch erfüllen können, dass wir die Grösse der Blase und die Menge des darin befindlichen Destillationsgutes hinreichend gross machen.

2. Differentialgleichung für die bei Entnahme von Destillat erfolgende Änderung des Blasenrückstandes.

Unter diesen Voraussetzungen untersuchen wir die Änderung, welche die Zusammensetzung von Destillat und Rückstand im Laufe der Destillation erfährt.

Zu Beginn des Versuchs enthalte die Destillierblase insgesamt m_{B_0} Mole Substanz; die relativen Konzentrationen der einzelnen Komponenten seien dabei (ebenfalls zu Beginn des Versuchs) gleich $\gamma_{1B_0}, \gamma_{2B_0}, \dots, \gamma_{jB_0}$. In einer bestimmten späteren Phase der Destillation sei m_B die Anzahl Mole an Substanz, welche in der Blase verbleiben, während die relativen Konzentrationen in diesem Zeitpunkt gleich $\gamma_{1B}, \gamma_{2B}, \dots, \gamma_{jB}$ seien.

Wir nehmen jetzt an, dass in dieser Phase des Destillationsvorgangs dm Mole Substanz als Destillat am oberen Ende der Fraktioniersäule entnommen werden. Fassen wir dabei eine bestimmte, etwa die k -te Komponente des Gemisches ins Auge, so stellen wir fest, dass mit den dm Molen an Destillat genau $\gamma_{kD} \cdot dm$ Mole der k -ten Komponente aus der Säule entfernt werden. γ_{kD} hängt dabei mit den in jenem Zeitpunkt in der Blase vorhandenen Konzentrationen $\gamma_{1B}, \dots, \gamma_{jB}$ gemäss Gleichung (1) zusammen. Enthielt die Blase vor der betrachteten kleinen Entnahme $\gamma_{kB} \cdot m_B$ Mol der k -ten Komponente, so wird diese Menge durch die Entnahme herabgesetzt auf $\gamma_{kB} \cdot m_B - \gamma_{kD} \cdot dm$, während die Gesamtmenge des Blaseninhaltes von m_B auf $m_B - dm$ sinkt. Die relative Konzentration der k -ten Komponente in der Blase ändert sich also zufolge der betrachteten Entnahme von γ_{kB} auf

$$\frac{\gamma_{kB} \cdot m_B - \gamma_{kD} \cdot dm}{m_B - dm} = \gamma_{kB} + \gamma_{kB} \frac{dm}{m_B} - \gamma_{kD} \cdot \frac{dm}{m_B}$$

Wir entnehmen hieraus:

$$\frac{d\gamma_{kB}}{dm} = \frac{1}{m_B} (\gamma_{kB} - \gamma_{kD}) \quad (5)$$

Berücksichtigen wir noch, dass

$$dm_B = -dm \quad (6)$$

ist, indem ja durch die Entnahme von Destillat die Menge des Blaseninhaltes um dm Mole vermindert wurde, so erhalten wir offenbar aus (5)

$$\frac{d\gamma_{kB}}{\gamma_{kB}} = \frac{dm_B}{m_B} \left(\frac{\gamma_{kD}}{\gamma_{kB}} - 1 \right) \quad (7)$$

Der in (7) vorkommende Wert von γ_{kD}/γ_{kB} kann dabei aus Gleichung (1) eingesetzt werden. Wir erhalten daher:

$$\frac{d\gamma_{kB}}{\gamma_{kB}} = \frac{dm_B}{m_B} \left(\frac{P_{k_0}^0}{\sum_{i=1}^j \gamma_{iB} P_{i_0}^0} - 1 \right) \quad (8,k)$$

Hierzu analoge Beziehungen gelten offenbar für jede der j im Gemisch vorhandenen Komponenten. Diese Beziehungen stellen ein System von j simultanen partiellen Differential-

gleichungen dar. Wegen der aus Definitionsgründen gültigen Beziehung:

$$\sum_{k=1}^j \gamma_{kB} = 1 \quad (9)$$

kann ihre Anzahl auf $j-1$ herabgesetzt werden. Die Beziehungen gestatten uns, die bei einer Veränderung von m_B um den Betrag dm_B eintretende Verschiebung der sämtlichen j relativen Konzentrationen $\gamma_{1B}, \dots, \gamma_{jB}$ anzugeben.

3. Integration des Systems simultaner Differentialgleichungen.

Die Lösung des Systems (8) von simultanen partiellen Differentialgleichungen lässt sich dadurch vereinfachen, dass wir je zwei derartige Gleichungen, etwa die für die k -te und l -te Substanz gültigen Gleichungen, miteinander kombinieren. Wir haben zunächst für die l -te Komponente nach Gleichung (8):

$$\frac{d\gamma_{lB}}{\gamma_{lB}} = \frac{dm_B}{m_B} \left(\frac{P_{l0}^n}{\sum_{i=1}^j \gamma_{iB} P_{i0}^n} - 1 \right) \quad (8,l)$$

Dividieren wir nun (8,k) durch P_{k0}^n , (8,l) durch P_{l0}^n und bilden die Differenz der so aus (8,l) und (8,k) entstehenden Beziehungen, so ergibt sich:

$$\frac{1}{P_{k0}^n} \frac{d\gamma_{kB}}{\gamma_{kB}} - \frac{1}{P_{l0}^n} \frac{d\gamma_{lB}}{\gamma_{lB}} = \frac{dm_B}{m_B} \left[\frac{1}{P_{l0}^n} - \frac{1}{P_{k0}^n} \right] \quad (10)$$

Die Integration von (10) gibt sofort:

$$\ln m_B = \frac{P_{l0}^n}{P_{k0}^n - P_{l0}^n} \ln \gamma_{kB} - \frac{P_{k0}^n}{P_{k0}^n - P_{l0}^n} \ln \gamma_{lB} + C$$

Die Konstante C erhalten wir daraus, dass zu Beginn der Destillation $m_B = m_{B0}$ und gleichzeitig $\gamma_{kB} = \gamma_{kB0}$ sein muss usw. Es wird also:

$$\ln m_{B0} = \frac{P_{l0}^n}{P_{k0}^n - P_{l0}^n} \ln \gamma_{kB0} - \frac{P_{k0}^n}{P_{k0}^n - P_{l0}^n} \ln \gamma_{lB0} + C$$

und

$$\ln \frac{m_B}{m_{B0}} = \frac{1}{P_{k0}^n - P_{l0}^n} \left[P_{l0}^n \ln \frac{\gamma_{kB}}{\gamma_{kB0}} - P_{k0}^n \ln \frac{\gamma_{lB}}{\gamma_{lB0}} \right] \quad (11)$$

oder nach einfacher Umformung:

$$\frac{\gamma_{kB}}{\gamma_{kB0}} = \left(\frac{\gamma_{lB}}{\gamma_{lB0}} \right)^{\left(\frac{P_{k0}^n}{P_{l0}^n} \right)^n} \cdot \left(\frac{m_{B0}}{m_B} \right)^{\left[1 - \left(\frac{P_{k0}^n}{P_{l0}^n} \right)^n \right]} \quad (11a)$$

Führen wir noch die Abkürzung

$$\left(\frac{p_{k0}}{p_{l0}}\right)^n = e^{n \delta_{kl}} = q_{kl} \quad (11b)$$

ein, so wird aus (11a):

$$\frac{\gamma_{kB}}{\gamma_{kB0}} = \left(\frac{\gamma_{lB}}{\gamma_{lB0}}\right)^{q_{kl}} \left(\frac{m_B}{m_{B0}}\right)^{[q_{kl}-1]} \quad (11c)$$

oder auch:

$$\frac{m_B \cdot \gamma_{kB}}{m_{B0} \gamma_{kB0}} = \left(\frac{m_B \gamma_{lB}}{m_{B0} \gamma_{lB0}}\right)^{q_{kl}} \quad (11d)$$

Hierin bedeutet $m_B \cdot \gamma_{kB}$ die Anzahl von Molen der k -ten Komponente, welche sich in dem betrachteten Zeitpunkte noch in der Blase befinden, $m_{B0} \gamma_{kB0}$ die Anzahl von Molen der k -ten Komponente, welche ursprünglich dort vorhanden waren. Den Quotienten der beiden Grössen wollen wir mit s_k bezeichnen, in Formeln:

$$s_k = \frac{m_B \gamma_{kB}}{m_{B0} \gamma_{kB0}} \quad (12)$$

s_k ist also nichts anderes als der Bruchteil der Menge an k -ter Substanz, gemessen an der ursprünglich eingesetzten Menge an k -ter Substanz, welche sich im betrachteten Zeitpunkt noch in der Blase befindet. Es ist klar, dass alle s_k zu Beginn der Destillation gleich 1 sind und bis zum Ende der Destillation auf 0 absinken.

Die Beziehung (11d), welche sich durch besondere Einfachheit auszeichnet, lautet, mit Hilfe der Grössen s_k und s_l ausgedrückt:

$$s_k = s_l^{q_{kl}} \quad (13)$$

In Worten: es ist der Bruchteil der in einem gegebenen Augenblick noch vorhandenen Menge an k -ter Substanz (bezogen auf die ursprünglich vorhandene Menge an k -ter Substanz) gleich dem Bruchteil der im selben Augenblick noch vorhandenen Menge an l -ter Substanz hoch q_{kl} , wobei nach (3) und (11b)

$$q_{kl} = e^{10,7 \frac{T_l - T_k}{T} n} \quad (14)$$

gesetzt werden kann.

q_{kl} ist also um so grösser, je höher die Siedetemperatur T_l der l -ten Substanz über der Siedetemperatur T_k der k -ten Substanz liegt und um so grösser, je grösser die von der Säule bewirkte Trennstufenzahl n ist. Da nach dem Gesagten $s_l \leq 1$ ist, wird hiernach auch s_k kleiner als 1, und zwar, sobald q_{kl} gross wird, ausserordentlich viel kleiner als s_l . Es kommt damit zum Ausdruck, dass die Konzentration der leichter flüchtigen (k -ten) Komponente in der Blase rascher als

die der schwerer flüchtigen l -ten Komponente abnimmt. Die Art und Weise, wie sich dieses raschere Verschwinden der leichter flüchtigen Komponente aus dem Blaseninhalt vollzieht, ist für das aus beliebig vielen Komponenten bestehende Gemisch hinsichtlich jedes durch Wahl von k und l festzulegenden Substanzpaares durch die Gleichungen (13) und (14) gegeben, und diese Gleichungen sind in einem etwa durch den Wert von m_B/m_{B_0} gekennzeichneten Zeitpunkt für alle durch Wahl von k und l zu bildenden Substanzpaare gleichzeitig erfüllt.

Es folgt daraus sofort: Ist uns in einem, etwa durch den Wert von m_B/m_{B_0} gekennzeichneten Zeitpunkt der tatsächliche Wert γ_{kB} auch nur einer einzigen (etwa der ersten) Komponente des Gemisches gegeben, so ist dadurch (und durch die Ausgangsbedingungen, d. h. die Werte der γ_{lB_0}) auch s_k und gemäss (13) der Wert von s_l oder von γ_{lB} , d. h. die relative Konzentration jeder andern Komponente des Gemisches in der Blase bestimmt. Nach (1) ist dann auch die relative Konzentration jeder einzelnen Komponente im Destillat, welches in jenem Zeitpunkte am obern Ende der Kolonne zu entnehmen ist, gegeben.

Die hiernach zur vollständigen Lösung der gestellten Aufgabe erforderliche Bestimmung eines zu einem vorgegebenen Werte von m_B/m_{B_0} gehörigen Wertes γ_{lB} , beispielsweise die Bestimmung von γ_{1B} (relative Konzentration der ersten Komponente in der Blase), können wir am einfachsten dadurch durchführen, dass wir auf die Beziehung (11d) zurückgreifen. Indem wir jene Beziehung nach γ_{kB} auflösen, erhalten wir

$$\gamma_{kB} = \frac{m_{B_0}}{m_B} \gamma_{kB_0} \left(\frac{m_B \gamma_{lB}}{m_{B_0} \gamma_{lB_0}} \right)^{q_{kl}} \quad (k = 1, 2, \dots, j) \quad (15)$$

Durch die (j) Beziehungen (15) ist jede der in der Blase vorkommenden relativen Konzentrationen γ_{kB} auf den Parameter, m_B/m_{B_0} , die Anfangsbedingungen (γ_{lB_0}) sowie auf die Konzentration γ_{lB} einer einzigen, beliebig wählbaren, beispielsweise der ersten Komponente zurückgeführt. Indem wir in (15) der Reihe nach $k = 1, 2, \dots, j$ setzen und diese γ_{kB} -Werte addieren, erhalten wir, da die Summe gemäss (9) gleich 1 sein muss:

$$\sum_{k=1}^j \gamma_{kB_0} \frac{m_{B_0}}{m_B} \left(\frac{m_B \gamma_{lB}}{m_{B_0} \gamma_{lB_0}} \right)^{q_{kl}} = 1$$

oder auch:

$$\sum_{k=1}^j \gamma_{kB_0} \left(\frac{m_B \gamma_{lB}}{m_{B_0} \gamma_{lB_0}} \right)^{q_{kl}} = \frac{m_B}{m_{B_0}} \quad (16)$$

Da die q_{kl} durch die Siedepunktsdifferenzen bestimmt sind (Gleichung (14)), ist offenbar Gleichung (16) eine Beziehung, welche einem gegebenen Wert von m_B/m_{B_0} in eindeutiger Weise einen bestimmten Wert der relativen Konzentration γ_{lB} der l -ten Komponenten in der betreffenden Phase des Destillationsvorganges zuordnet. Nach dem vorhin Gesagten sind damit auch alle übrigen Konzentrationen in der Blase und im abgehenden Destillat sofort bestimmbar (Gleichungen (15) und (1)).

Um den quantitativen Zusammenhang zwischen γ_{lB} und m_B/m_{B_0} praktisch zu bestimmen, schreiben wir anstatt (16) unter Benützung der Definition (12):

$$\sum_{k=1}^l \gamma_{kB_0} s_l^{q_{kl}} = \frac{m_B}{m_{B_0}} \quad (17)$$

Das ist eine Funktion, welche

$$s_l = \frac{m_B \gamma_{lB}}{m_{B_0} \gamma_{lB_0}}$$

als Funktion von m_B/m_{B_0} berechnen lässt, wenn die γ_{kB_0} (Anfangsbedingungen) und die q_{kl} (aus den Siedepunktsdifferenzen; Gleichung (14)) gegeben sind. Man erteilt also der Grösse s_l in (17) nacheinander verschiedene Werte zwischen 0 und 1, berechnet nach (17) das zugehörige m_B/m_{B_0} und stellt diesen Zusammenhang durch eine Kurve dar. Von dem so gefundenen Zusammenhang zwischen s_l und m_B/m_{B_0} gehen wir zum Zusammenhang zwischen γ_{lB} und m_B/m_{B_0} über, indem ja

$$\gamma_{lB} = s_l \gamma_{lB_0} \frac{m_{B_0}}{m_B} \quad (18)$$

ist. Die bei der Auswertung von (17) berechneten Werte $s_l^{q_{kl}}$ geben uns wegen (13) sofort auch die zu den betreffenden Werten von m_B/m_{B_0} gehörigen Werte von s_1, s_2, \dots, s_k . Anstatt (17) könnten wir tatsächlich wegen (13) auch schreiben

$$\frac{m_B}{m_{B_0}} = \gamma_{1B_0} s_1 + \gamma_{2B_0} s_2 + \dots + \gamma_{jB_0} s_j \quad (19)$$

Von den zu m_B/m_{B_0} gehörigen Werten von s_1, s_2, \dots, s_k aber gehen wir analog zu (18) zu den γ_{kB} -Werten über, indem ja allgemein gilt:

$$\gamma_{kB} = s_k \gamma_{kB_0} \frac{m_{B_0}}{m_B} \quad (18a)$$

Wie gesagt, können hierauf für den durch m_B/m_{B_0} gekennzeichneten Zeitpunkt der Destillation mit Hilfe von Gleichung (1) auch die Konzentrationen in dem am oberen Ende der Kolonne zu entnehmenden Destillate gefunden werden.

4. Zahlenbeispiel.

Im nachfolgenden wollen wir diese Verhältnisse durch Besprechung eines Zahlenbeispiels deutlich machen:

Es handle sich um die Trennung eines 3-Stoff-Gemisches, in dem die Komponente 1 die leichtest flüchtige, 3 die schwerstflüchtige sei. Gleichung (17) lautet für diesen Fall (wenn wir als Komponente 1 von Gleichung (17) die mittlere wählen):

$$\frac{m_B}{m_{B_0}} = \gamma_{1B_0} s_2^{q_{12}} + \gamma_{2B_0} s_2^{q_{22}} + \gamma_{3B_0} s_3^{q_{32}} \quad (17a)$$

hierbei ist

$$\begin{aligned} q_{12} &> 1 \\ q_{22} &= 1 \\ q_{32} &< 1 \end{aligned}$$

Zur Vereinfachung wollen wir annehmen, dass die drei Bestandteile in der Ausgangsmischung mit gleichen Relativkonzentrationen vertreten seien, also

$$\gamma_{1B_0} = \gamma_{2B_0} = \gamma_{3B_0} = \frac{1}{3}$$

und dass die Siedepunktsdifferenz zwischen Komponente 1 und 2 gleich derjenigen zwischen 2 und 3 sei. Wegen Gleichung (3) gilt dann

$$n\delta_{12} = n\delta_{23} = \frac{1}{2} n\delta_{13} \text{ und (wegen (14)): } q_{12} = q_{23} = \sqrt{q_{13}}$$

Gleichung (17a) vereinfacht sich damit zu

$$\frac{m_B}{m_{B_0}} = \frac{1}{3} s_2^{q_{12}} + \frac{1}{3} s_2 + \frac{1}{3} s_2^{\frac{1}{q_{12}}} \quad (20)$$

Für eine vorgegebene Trenngüte $n\delta_{12}$ bzw. $q_{12} = e^{n\delta_{12}}$ lassen sich nun für alle Werte von s_2 (zwischen 0 und 1) sowohl die einzelnen Summanden von Gleichung (20) als auch der zugehörige Parameter m_B/m_{B_0} angeben. Multiplizieren wir die Summanden von (20) noch mit dem zum betreffenden Zeitpunkt gehörigen Werte von m_{B_0}/m_B , so erhalten wir zufolge (18a) direkt die gesuchten Relativkonzentrationen. In Fig. 1 bis 4 sind diese für 4 verschiedene Trenngüten $n\delta_{12}$ graphisch dargestellt (gebrochene Linien).

Als Abszisse ist dabei die Grösse

$$\frac{m_{B_0} - m_B}{m_{B_0}} = \frac{m_D}{m_{B_0}} \quad (21)$$

aufgetragen, wobei m_D die bis zum betreffenden Zeitpunkt insgesamt abdestillierte Substanzmenge darstellt. Die aus den γ_{iB} nach Gleichung (1) berechneten Relativkonzentrationen im Destillat γ_{1D} , γ_{2D} , γ_{3D} werden durch die ausgezogenen Kurven wiedergegeben.

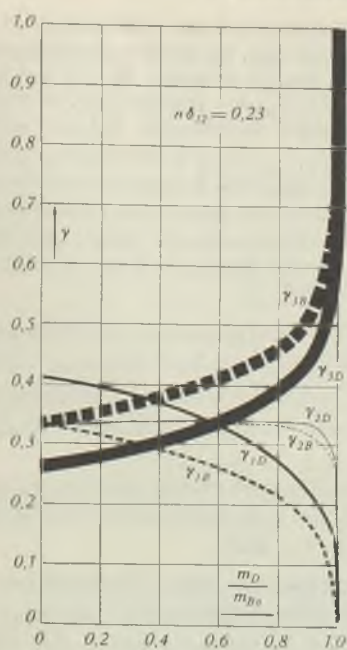


Fig. 1.

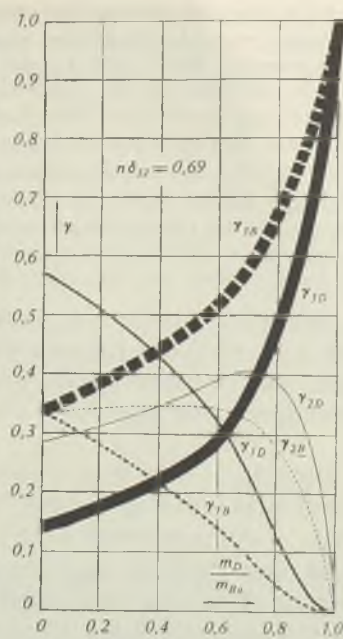


Fig. 2.

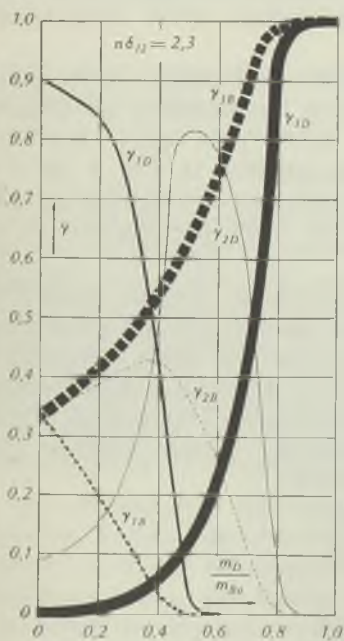


Fig. 3.

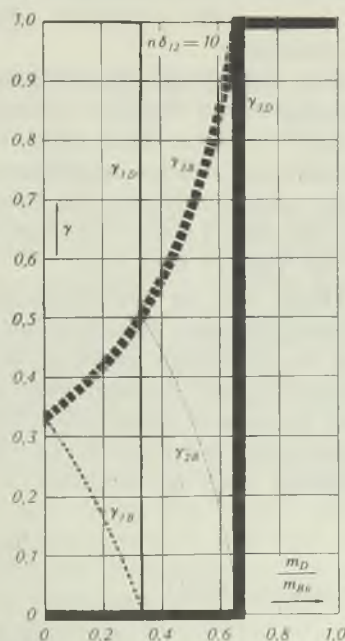


Fig. 4.

Fig. 1 bis 4 zeigen die zeitliche Änderung der Zusammensetzung von Blaseninhalt und Destillat im Verlaufe der Destillation eines 3-Stoff-Systems, bei welchem die Siedepunktsdifferenz zwischen Stoff 1 und 2 gleich gross ist wie die zwischen Stoff 2 und 3. Als Abszisse ist die Grösse m_D/m_{B_0} aufgetragen, wobei m_{B_0} die ursprüngliche, in die Blase eingeführte, m_D die bis zum betrachteten Augenblick abdestillierte Molzahl bedeutet. Als Ordinaten sind die Relativkonzentrationen $\gamma_{1B}, \gamma_{2B}, \gamma_{3B}$ in der Blase (gestrichelt) und $\gamma_{1D}, \gamma_{2D}, \gamma_{3D}$ im Destillat (ausgezogen) aufgetragen. Die Konzentrationen des leichtestflüchtigen Anteils (Stoff 1) sind durch mittelstarke, die des mittleren (Stoff 2) durch sehr dünne, die des schwerstflüchtigen Anteils (Stoff 3) durch sehr starke (gestrichelte bzw. ausgezogene) Kurven wiedergegeben. Den Figuren liegen der Reihe nach folgende Werte des Produktes $n\delta_{12}$ zugrunde: 0,23; 0,69; 2,3; 10.

Es ergibt sich für $n\delta_{12} = 0,23$ (Fig. 1) eine schlechte Trennung: Wenn z. B. 80% des Blaseninhalts abdestilliert sind ($m_D/m_{B_0} = 0,8$), enthält das Destillat immer noch 27% des leichtest flüchtigen, 34% des mittleren und erst 39% des am schwersten flüchtigen Bestandteils.

Für $n\delta_{12} = 0,69$ (Fig. 2) sind die entsprechenden Zahlen (relative Konzentration im abgehenden Destillat in dem Zeitpunkt, in welchem $m_D/m_{B_0} = 0,8$ geworden ist): 13%, 39%, 48%.

Ist das Produkt aus Trennstufenzahl n mal Trennfaktor δ_{12} zweier im Gemisch benachbart siedender Substanzen, also $n \cdot \delta_{12}$, gleich 2,3, so entnehmen wir als relative Konzentrationen aus Fig. 3 (wiederum für den Zeitpunkt, in welchem $m_D/m_{B_0} = 0,80$ ist): 0%, 8%, 92%. Dies ist eine Trennung, die dem in Fig. 4 dargestellten Fall ($n\delta_{12} = 10$; praktisch ideale Trennung) schon einigermaßen nahe kommt.

Der soeben als Beispiel behandelte Fall würde etwa bei der Trennung von 3 Stoffen vorliegen, deren Siedepunkte bei 51,3, 52,0 und 52,7° C liegen. Hier wäre $\Delta T_{s_{12}} = 0,7^\circ$; $\delta_{12} = 0,023$. Die Trennstufenzahlen, welche benötigt würden, um die in Fig. 1 bis 4 zugrunde gelegten Werte des Produktes $n\delta_{12}$ zu verwirklichen, wären dann für Fig. 1: $n = 10$, für Fig. 2: $n = 30$, für Fig. 3: $n = 100$ und für Fig. 4: $n = 500$.

Ohne die im Vorstehenden beschriebene genaue Auswertung der massgebenden Gleichungen für den ganzen Verlauf einer Destillation im einzelnen durchzuführen, können wir einen weitgehenden Einblick über die in einem gegebenen Fall notwendigen Anforderungen an die Apparatur hinsichtlich Trennstufenzahl n schon durch alleinige Betrachtung der Beziehung (13) erhalten. Durch Auflösen jener Beziehung nach q_{k1} erhalten wir nämlich:

$$q_{k1} = \frac{\log s_k}{\log s_1} \quad (22)$$

oder wegen (11b):

$$n\delta_{k1} = \ln \frac{\log s_k}{\log s_1} \quad (23)$$

Haben wir es beispielsweise mit einem Gemisch aus vielen Komponenten zu tun, bei welchen sich die Siedepunkte der meisten Komponenten stark voneinander unterscheiden, während 2 Siedepunkte, etwa die der Komponenten k und l , sehr eng beisammen liegen, und verlangen wir jetzt, dass es möglich sein soll, aus dem vorgelegten Gemisch die leichter flüchtige Komponente k so weit zu entfernen, dass nur noch 0,1% der ursprünglich in der Blase enthaltenen Menge dieser Komponente übrigbleibt ($s_k = 0,001$), während im selben Zeitpunkt noch 99,9% der in die Blase eingeführten Menge an schwerer flüchtiger Komponente l enthalten sind ($s_l = 0,999$) (praktisch völlige Trennung der Komponenten k und l in dem vorgelegten Gemisch), so muss nach (22) sein:

$$q_{k1} = \frac{-3}{\log 0,999} = \frac{-3}{0,4343 [\ln 1 - 0,001]} = \frac{3000}{0,4343} \sim 7000$$

oder gemäss (23):

$$n \delta_{k1} = \ln q_{k1} = \ln 7000 = 8,85$$

Als Regel kann also gelten, dass sich ein Gemisch mit j Komponenten in einer Fraktioniersäule dann praktisch vollkommen in seine reinen Komponenten zerlegen lässt, wenn das Produkt $n \cdot \delta_{k1}$ zwischen den zwei in bezug auf den Siedepunkt am nächsten benachbarten Komponenten etwa

$$n \delta_{k1} = 10$$

beträgt. Eine Trennung auf ca. 1% scharf erhält man schon mit einer Trenngüte von $n \delta_{k1} = 6$.

Zusammenfassung.

Es wird ein Gemisch betrachtet, welches aus einer beliebigen Zahl von Komponenten besteht, welche in beliebigem Mischungsverhältnis vorhanden sind und deren Siedepunkte beliebig verteilt sind, die sich aber nicht spezifisch beeinflussen (welche keine azeotropen Gemische liefern). Für den Fall, dass das Rücklaufverhältnis bei der Destillation eines solchen Gemisches genügend gross gewählt wird, wird die bei fortschreitender Destillation eintretende Änderung der Zusammensetzung des Blaseninhaltes sowie die sukzessive Zusammensetzung des abgehenden Destillats quantitativ angegeben.

An allgemeinen Gesetzmässigkeiten zeigt sich unter anderm folgendes: Fassen wir zwei beliebige Komponenten k und l ins Auge, so ist die in einem beliebigen Zeitpunkt der Destillation in der Blase verbliebene Menge der Komponente k (bezogen auf die ursprünglich in die Blase hineingegebene Menge an dieser Komponente) gleich der im selben Zeitpunkt vorhandenen Menge an Komponente l (diese

bezogen auf die ursprünglich in die Blase gebrachte Menge an Komponente 1) hoch q_{k1} . Dabei ist

$$q_{k1} = e^{n \cdot 10,7 \frac{T_1 - T_k}{T}}$$

wenn T_k und T_1 die Siedetemperaturen der 1-ten bzw. k-ten Komponente sind. Diese Beziehung zwischen den in der Blase verbliebenen Anteilen gilt für beliebige Komponentenpaare, unabhängig davon, ob sich im Gemisch weitere Substanzen mit Siedepunkten befinden, die innerhalb oder ausserhalb des Intervalls $T_1 - T_k$ liegen.

Die Formeln werden für den Fall eines Gemisches, welches aus 3 äquidistant siedenden Bestandteilen besteht, für verschiedene Werte von $n \cdot \delta_{12}$ ausgewertet und durch Kurven, aus denen die fortschreitende Änderung von Rückstand und übergehendem Destillat ersichtlich ist, anschaulich gemacht.

Physikalisch-Chemisches Institut der Universität Basel.

89. Synthese der Vitamin-A-Säure und der entsprechenden, den α -Jononkohlenstoffring enthaltenden Verbindung (3,7-Dimethyl-9-[1',1',3'-trimethyl-c.-hexen-3'-yl-2']-nonatetraen-(2,4,6,8)-carbonsäure)

von P. Karrer, E. Jucker und E. Schick.

(29. III. 46.)

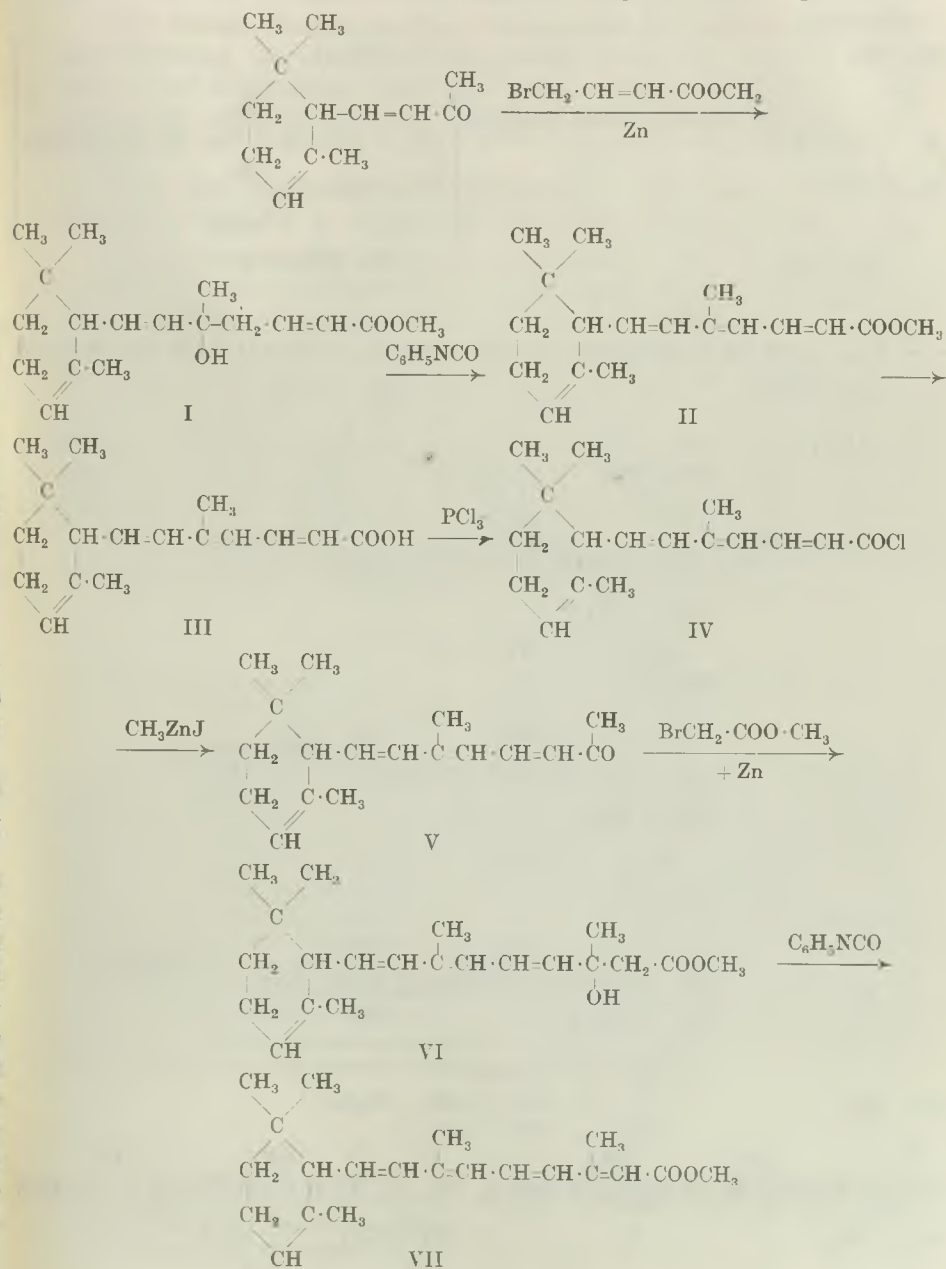
Im letzten hier eingetroffenen Heft der „Nature“¹⁾ veröffentlichten *D. A. Dorp* und *J. Brem* eine Synthese der dem Vitamin A entsprechenden Carbonsäure, die sie Vitamin-A-Säure nennen (Formel XV).

Wir haben dieselbe Verbindung auf analogem Wege hergestellt und ausserdem die entsprechende isomere Säure mit α -Jononkohlenstoffring. Darüber wird im folgenden ausführlich berichtet.

Aus α -Jonon, γ -Bromcrotonsäure-methylester und Zink entstand der 5-Methyl-5-oxy-7-[1',1',3'-trimethyl-c.-hexen-3'-yl-2']-heptadien-(2,6)-säure-methylester (I). Diesen haben wir durch Erhitzen mit Phenylisocyanat in den dreifach ungesättigten Carbonsäure-ester II übergeführt (5-Methyl-7-[1',1',3'-trimethyl-c.-hexen-3'-yl-2']-heptatrien-(2,4,6)-säure-methylester). Aus diesem wurde durch alkalische Verseifung die zugehörige Säure III dargestellt, letztere mittels Phosphortrichlorid in das Säurechlorid IV verwandelt und dieses durch Einwirkung von Methylzinkjodid in das [4-Methyl-6-(1',1',3'-trimethyl-c.-hexen-3'-yl-2')-hexatrien-(1,3,5)-yl]-methylketon V übergeführt. Durch Einwirkung von Bromessigester und Zink auf das Keton V gelangte man zum Oxysäure-ester VI (3,7-Dimethyl-3-oxy-

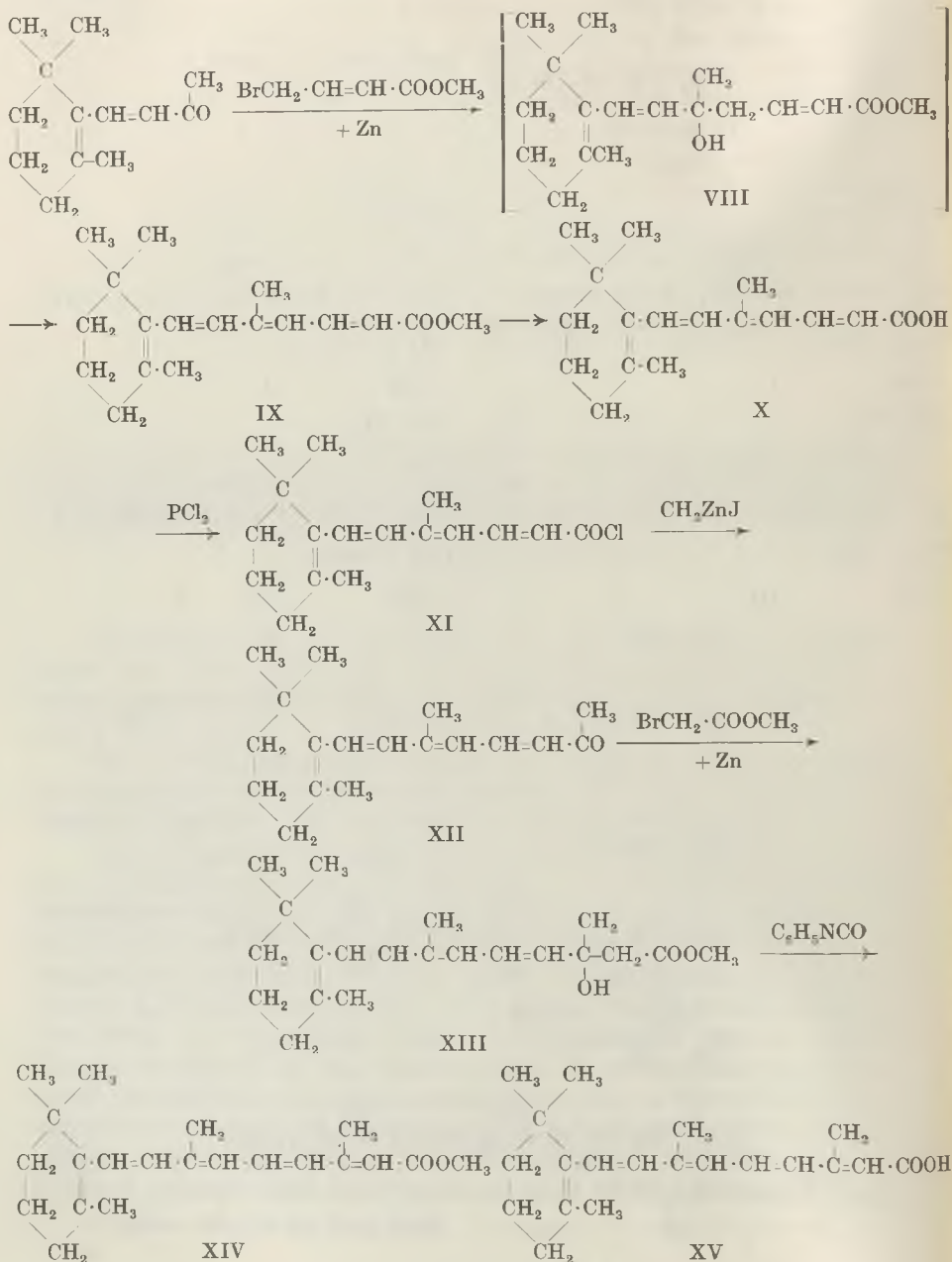
¹⁾ Nature 157, 190 (16. Febr. 1946).

9-[1',1',3'-trimethyl-c.-hexen-3'-yl-2']-nonatrien-(4,6,8)-carbonsäure-methylester), der beim Erhitzen mit Phenylisocyanat 1 Mol H₂O verlor und dabei den 3,7-Dimethyl-9-[1',1',3'-trimethyl-c.-hexen-3'-yl-2']-nonatetraen-(2,4,6,8)-carbonsäure-methylester VII ergab.



Der Ester VII lässt sich durch Alkali in normaler Weise zur freien Säure verseifen.

Ausgehend vom β -Jonon haben wir in vollkommen analoger Weise den Vitamin-A-Säure-methylester XIV und die freie Säure XV erhalten:



Zu diesen Umsetzungen ist zu bemerken, dass die Einwirkung von γ -Bromcrotonsäure-ester auf β -Jonon direkt zum Ester IX führte, ohne dass das Zwischenprodukt, der Oxysäure-ester VIII, isoliert werden konnte.

Die beiden Reaktionsfolgen entsprechen im Prinzip und in der Durchführung im einzelnen weitgehend jenen, die wir vor vielen Jahren zur Herstellung ähnlicher Verbindungen anwandten¹⁾; dasselbe trifft auch für die von *Dorp* und *Brem*²⁾ veröffentlichte Mitteilung zu.

Von den vorgenannten Verbindungen sind bisher die beiden Säuren X und XV in kristallisierter Form erhalten worden.

Die Absorptionsspektren des 3,7-Dimethyl-9-[1',1',3'-trimethyl-c.-hexen-3'-yl-2']-nonatetraen-(2,4,6,8)-carbonsäure-methyl-esters (VII) und des 3,7-Dimethyl-9-[1',1',3'-trimethyl-c.-hexen-2'-yl-2']-nonatetraen-(2,4,6,8)-carbonsäure-methylesters (XIV) sind sehr ähnlich. Der erstere besitzt (neben zwei schwächeren Nebenbanden) eine Hauptabsorptionsbande mit Max. bei 342 $m\mu$; beim Ester XIV, in welchem die Doppelbindung des Kohlenstoffringes in die Konjugation einbezogen ist, erscheint diese Bande etwas in der Richtung der längeren Wellen verschoben und zeigt ein Maximum bei 347 $m\mu$.

Über die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen soll in grösserem Zusammenhang später berichtet werden.

Experimenteller Teil.

Kondensation von α -Jonon mit γ -Bromcrotonsäure-methylester.

5-Methyl-5-oxy-7-[1',1',3'-trimethyl-c.-hexen-3'-yl-2']-heptadien-(2,6)-säure-methylester I.

26 g γ -Bromcrotonsäure-methylester und 28 g α -Jonon werden zusammen mit 9,5 g aktiviertem Zinkgriess und 200 cm³ absolutem, thiophenfreiem Benzol am Rückfluss erhitzt. Sobald das Benzol zu sieden beginnt, gibt man ein Körnchen Jod zu, was das Einsetzen der Reaktion zur Folge hat. Durch leichtes Erwärmen hält man diese im Gang. Nach etwa einer halben Stunde ist der Kolbeninhalt zu einer orangegelben Masse erstarrt und die Reaktion hat aufgehört. Nach dem Erkalten versetzt man mit eiskalter, verdünnter Salzsäure und wäscht die Benzolschicht wiederholt mit Ammoniumsulfat-, Natriumthiosulfat- und verdünnter Sodalösung aus. Sodann wird das Lösungsmittel im Teilvakuum über einer Kolonne abdestilliert und der dunkelorange Rückstand aus einem grossen Kugelrohr im Hochvakuum destilliert. Man erhält als Vorlauf ziemlich viel α -Jonon. Die Mittelfraktion besteht aus dem Oxysäure-Ester I. Dieser ist eine hellgelbe Substanz von mittlerer Viskosität, destilliert im Kugelrohr unter 0,03 mm bei 130–135° (Luftbadtemperatur). Die Ausbeute beträgt durchschnittlich 7 g.

$C_{18}H_{28}O_3$	Ber. C 73,91	H 9,67%
	Gef. „ 73,48	„ 9,63%

¹⁾ Über mehrfach ungesättigte, den β - und α -Jononkohlenstoffring enthaltende Verbindungen: *P. Karrer, H. Salomon, R. Morf, O. Walker, Helv. 15, 878 (1932); P. Karrer, R. Morf, Helv. 17, 3 (1934).*

²⁾ *Nature 157, 190 (1946).*

Wasserabspaltung aus dem Oxysäure-Ester I. 5-Methyl-7-[1',1',3'-trimethyl-c.-hexen-3'-yl-2']-heptatrien-(2,4,6)-säure-methylester II.

Äquivalente Mengen von Phenylisocyanat und dem Oxysäure-Ester I werden unter Feuchtigkeitsausschluss 3 Stunden auf 110° erwärmt. Es tritt dabei ziemlich starke Bräunung und Ausscheidung von Diphenylharnstoff ein. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsprodukt mit der 20-fachen Menge Petroläther verdünnt und eine Stunde stehen gelassen. Die abfiltrierte petrolätherische Lösung schüttelt man zweimal mit 5-proz. methanolischer KOH und anschliessend mit 5-proz. wässriger Salzsäure 5-mal aus. Nach kurzem Trocknen über wenig Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus einem Kugelrohr destilliert. Aus 7 g Oxysäure-Ester I erhält man durchschnittlich 5 g reinen Ester II. Dieser ist ein hellgelbes, sehr zähes Öl von schwachem Geruch. Sdp. _{0,01 mm} 120—125° (Kugelrohr, Luftbadtemperatur). Der entsprechende Äthylester siedet bei 125—130° (Kugelrohr, Luftbadtemperatur). Die Elementaranalyse des Äthylesters lieferte folgende Werte:

$C_{19}H_{25}O_2$	Ber. C 79,10	H 9,81%
	Gef. „ 78,79	„ 9,49%

Methylester:

$C_{18}H_{26}O_2$	Ber. C 78,77	H 9,55%
	Gef. „ 78,34	„ 9,33%

Verseifung des Esters II. 5-Methyl-7-[1',1',3'-trimethyl-c.-hexen-3'-yl-2']-heptatrien-(2,4,6)-säure III.

14 g des Esters II wurden in 50 cm³ Methanol gelöst und dazu 50 cm³ methanolische Kalilauge gegeben, wobei ein zweifacher Überschuss an KOH angewendet wurde. Diese Lösung liess man 20 Stunden bei Raumtemperatur stehen, erwärmte sie während 2 Stunden auf 50°, versetzte sie nach dem Erkalten mit Wasser und ätherte alkalisch aus. Die alkalische, wässrig-methanolische Flüssigkeit wurde kongosauer gemacht und die freie Säure (III) ausgeäthert. Nach gutem Waschen dieser ätherischen Lösung mit destilliertem Wasser und Trocknen über Natriumsulfat haben wir das Lösungsmittel abdestilliert und den hellgelben, sehr zähen Rückstand im Vakuumexsikkator über Phosphor-pentoxyd getrocknet. Die Ausbeute betrug 10 g. Trotz verschiedener Krystallisationsversuche — auch bei tiefer Temperatur — gelang es bisher nicht, diese Säure III in krystallisiertem Zustande zu erhalten.

Herstellung des 5-Methyl-7-[1',1',3'-trimethyl-c.-hexen-3'-yl-2']-heptatrien-(2,4,6)-säurechlorids IV.

9,5 g der Säure III wurden in absolutem Benzol gelöst und unter Eiskühlung mit der berechneten Menge Phosphortrichlorid (auf 3 Mol Säure 2 Mol PCl₃) tropfenweise versetzt. Diese Lösung liess man während einer Stunde bei Raumtemperatur stehen und erwärmte sie noch während zwei weiteren Stunden auf 50°. In dieser Zeit hatte sich ziemlich viel phosphorige Säure an den Wänden des Kolbens niedergeschlagen. Die benzolische Lösung wurde nach dem Erkalten vorsichtig vom Niederschlag abdekantiert und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Den gelborangen Rückstand haben wir ohne weitere Reinigung für den Umsatz mit Zinkmethyljodid verwendet.

Darstellung des [4-Methyl-6-(1',1',3'-trimethyl-c.-hexen-3'-yl-2')-hexatrien-(1,3,5)-yl]-methylketons V.

Zinkmethyljodid haben wir auf folgende Weise dargestellt: 6,3 g frisch destilliertes Methyljodid, 1,4 g Essigester, 3 g Toluol und 5,8 g verkupfertes Zinkgrüss werden zusammen unter Rückfluss auf 100° erhitzt. Sodann gibt man ein Körnchen Jod zu, wobei die Reaktion meistens bald in Gang kommt. Sobald diese nachlässt, wird die Temperatur auf 110° gesteigert und während 90—100 Minuten auf dieser Höhe gelassen. Wenn kein Toluol mehr vom Kühler hinunterfliesst, ist die Reaktion beendet. Nach dem Erkalten werden nochmals 3 g Toluol zugesetzt und gut umgeschüttelt. Diese Lösung dient für

den Umsatz mit dem Säurechlorid IV. Das Säurechlorid IV aus 9 g der Säure III wurde in 30 cm³ absolutem Toluol aufgelöst und unter guter Eis-Kochsalzkühlung zu der frisch hergestellten Zinkmethyljodidlösung gegeben. Die Reaktion war ziemlich heftig. Nach einiger Zeit haben wir das Umsetzungsprodukt mit Äther versetzt und mit verdünnter Salzsäure ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde nacheinander mit Ammoniumsulfat-, Natriumthiosulfat- und Natriumhydrogencarbonat-Lösung durchgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Es verblieb ein ziemlich dunkelorange gefärbter Rückstand, welchen man der Verseifung mit methanolischer Kalilauge unterwarf. Die neutralen Anteile wurden nach der üblichen Aufarbeitung der Destillation im Hochvakuum unterworfen. Das auf diese Weise erhaltene Keton V ist ein hellgelbes, sehr zähes Öl, Sdp. 0,001 mm 115—120° (Kugelrohr, Luftbadtemperatur). Die Elementaranalyse lieferte stets etwas zu niedrige Werte für Kohlenstoff.

Herstellung des 3,7-Dimethyl-3-oxy-9-[1',1',3'-trimethyl-c.-hexen-3'-yl-2']-nonatrien-(4,6,8)-carbonsäure-methylesters VI.

2 g Keton V wurden in 14 cm³ trockenem thiophenfreiem Benzol gelöst, davon 1 cm³ abdestilliert, der Rückstand mit 3 g absolutem Essigester, 0,6 g aktiver Zinkwolle und 1,5 g Bromessigester vermischt und am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von etwas Jod trat sofort die Reaktion ein und nach etwa 10 Minuten war alles Zink verbraucht. Man erwärmte weitere 10 Minuten und arbeitete wie üblich auf. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verblieb ein gelber Rückstand von zäher, öligter Beschaffenheit: 2,5 g. Dieses Rohprodukt wurde mit methanolischer Kalilauge verseift, die freie Säure in verdünnter Natronlauge gelöst und die Flüssigkeit zwecks Entfernung letzter Spuren von Neutralanteilen ausgeäthert. Die alkalischen Mutterlaugen haben wir angesäuert und die nunmehr reine Säure mit Äther ausgezogen. Nach dem Verdampfen des Äthers verblieb 1,0 g reine Säure, die mit Diazomethan verestert wurde, worauf man den Ester im Hochvakuum destillierte. Der Ester VI ist ein gelbes, zähes Öl. Sdp. 140—145° (Kugelrohr, Luftbadtemperatur).

$C_{21}H_{32}O_3$	Ber. C 75,84	H 9,69%
	Gef. „ 75,41	„ 9,65%

Ausbeute 600 mg.

3,7-Dimethyl-9-[1',1',3'-trimethyl-c.-hexen-3'-yl-2']-nonatetraen-(2,4,6,8)-carbonsäure-methylester VII.

600 mg des Esters VI wurden mit 240 mg (1,1 Mol) Phenylisocyanat während einer Stunde auf 110° erwärmt. Nach dem Erkalten haben wir das Reaktionsprodukt wie üblich aufgearbeitet und den gebildeten Ester VII im Hochvakuum aus einem ganz kleinen Kugelrohr destilliert. Die Hauptfraktion bestand aus dem analysenreinen Ester VII. Dieser ist ein hell-gelbes, sehr zähes Öl. Sdp. 0,001 mm 125—135°. (Kugelrohr, Luftbadtemperatur.)

$C_{21}H_{30}O_2$	Ber. C 80,19	H 9,62%
	Gef. „ 79,80	„ 9,48%

Ausbeute ca. 300 mg.

Kondensation von β -Jonon mit γ -Bromcrotonsäure-methylester.

5-Methyl-7-[1',1',3'-trimethyl-c.-hexen-2'-yl-2']-heptatrien-(2,4,6)-säure-methylester IX.

30 g β -Jonon, 32 g γ -Bromcrotonsäure-methylester, 11 g aktivierte Zinkwolle und 150 cm³ absolutes, thiophenfreies Benzol erhitzten wir am Rückfluss bis zum Aufsieden des Benzols. Sodann fügten wir dem Reaktionsgemisch ein Körnchen Jod zu, was das sofortige Einsetzen der Reaktion zur Folge hatte. Der Umsatz mit Zinkwolle verlief so glatt, dass bereits nach 15 Minuten alles Zink verschwunden war. Wir erhitzten das Reaktionsgemisch während einer weiteren Viertelstunde zum Sieden und arbeiteten die

benzolische Lösung des Kondensationsproduktes wie bei der Herstellung des Esters I auf. Nach dem Destillieren der Reaktionsprodukte im Hochvakuum erhielten wir als Hauptfraktion den Ester IX. Im Gegensatz zum entsprechenden Umsatz mit α -Jonon, findet hier bereits während der Reaktion oder während der Destillation die Wasserabspaltung aus dem primär gebildeten Oxyssäure-ester VIII statt. Der Ester IX ist ein mittelviskoses, gelbes Öl. Sdp. $0,001$ mm 125—135° (Kugelrohr, Luftbadtemperatur). Die Ausbeute betrug durchschnittlich 12—14 g. Etwa 10—12 g unverbrauchtes β -Jonon liessen sich zurückgewinnen.

Herstellung des [4-Methyl-6-(1',1',3'-trimethyl-c.-hexen-2'-yl-2')-hexatrien-(1,3,5)-yl]-methyl-ketons XII.

14 g des Esters IX lösten wir in 30 cm³ Methanol und gaben dazu die Lösung von 8 g KOH in 100 cm³ Methanol. Dieses Gemisch liessen wir während 15 Stunden bei Raumtemperatur stehen, erwärmten es hierauf während 3 Stunden auf 50—60° und arbeiteten wie üblich auf. Es blieben 4 g unverseifbarer Rückstand. Aus dem verseiften Anteil erhielten wir 9 g ölige Säure, aus welcher beim Anreiben mit Petroläther die kristallisierte 5-Methyl-7-[1',1',3'-trimethyl-c.-hexen-2'-yl-2']-heptatrien-(2,4,6)-säure X erhalten wurde: 2,5 g. Smp. 157° (unkorr.).

$C_{17}H_{24}O_2$	Ber. C 78,40	H 9,29%
	Gef. „ 78,48	„ 9,35%

4,4 g der kristallisierten Säure X führten wir in das Säurechlorid XI über (vgl. den entsprechenden Umsatz von III zu IV). Das rohe Säurechlorid XI lösten wir in 30 cm³ absolutem Toluol, kühlten dieses Gemisch auf -10° ab und gaben es tropfenweise in die ebenfalls -10° kalte toluolische Lösung von Zinkmethyljodid, welche wir aus 3,2 g Methyljodid, 2,9 g verkupferten Zink, 0,7 g Essigester und 1,5 g Toluol bereitet hatten. Nach der üblichen Aufarbeitung und Destillation der Reaktionsprodukte im Hochvakuum erhielten wir 2,7 g eines sehr zähen, gelben Öls, welches zur Hauptsache aus dem Keton XII bestand. Zur weiteren Reinigung dieser Substanz behandelten wir sie mit methanolischer Kalilauge und äthernten die alkalische Verseifungslösung zwecks Entfernung der neutralen Anteile aus. Die so erhaltene ätherische Lösung wurde mit Wasser alkalifrei gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Den Rückstand destillierten wir im Hochvakuum aus einem kleinen Kugelrohr und erhielten so 2 g des gereinigten Ketons XII. Dieses ist ein sehr zähes, gelbes Öl. Sdp. $0,001$ mm 115—125° (Kugelrohr, Luftbadtemperatur). Die Elementaranalyse ergab für Kohlenstoff etwas zu niedrige Werte.

3,7-Dimethyl-3-oxy-9-[1',1',3'-trimethyl-c.-hexen-2'-yl-2']-nonatrien-(4,6,8)-carbonsäure-methylester XIII.

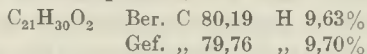
2,0 g des Ketons XII wurden auf analoge Weise wie bei der Herstellung der Oxyssäure VI mit Zink und Bromessigester in den Oxyssäure-ester XIII übergeführt. Dieser wurde mit methanolischer Kalilauge verseift, die freie Säure mit Diazomethan verestert und im Hochvakuum destilliert. Wir erhielten so 650 mg des Oxyssäure-esters XIII vom Sdp. $0,001$ mm 140—150° (Kugelrohr, Luftbadtemperatur). Die Verbindung ist ein sehr zähes, gelbes Öl.

$C_{21}H_{32}O_3$	Ber. C 75,86	H 9,69%
	Gef. „ 75,30	„ 9,43%

Vitamin-A-carbonsäure-methylester XIV (3,7-Dimethyl-9-[1',1',3'-trimethyl-c.-hexen-2'-yl-2']-nonatetraen-(2,4,6,8)-carbonsäure-methylester).

650 mg des Oxyssäure-esters XIII haben wir auf analoge Weise wie bei der Gewinnung des Esters VII mit Phenylisocyanat behandelt. Die Wasserabspaltung verläuft sehr glatt. Nach der Destillation im Hochvakuum erhielten wir 350 mg Vitamin-A-carbon-

säure-methylester XIV. Diese Verbindung ist ein sehr zähes, gelbes Öl. Sdp. 0,001 mm 125—135°. (Kugelrohr, Luftbadtemperatur.)



Versetzt man die Chloroformlösung des Esters mit Antimontrichlorid, so nimmt sie eine weinrote bis violette Farbe an. Im Spektralapparat erkennt man eine einzige Bande mit Absorptionsmaximum bei 572 m μ .

Durch alkalische Verseifung des Esters XIV entsteht die kristallisierte Vitamin-A-carbonsäure XV(3,7-Dimethyl-9-[1',1',3'-dimethyl-c.-hexen-2'-yl-2']-nonatetraen-(2,4,6,8)-carbonsäure).

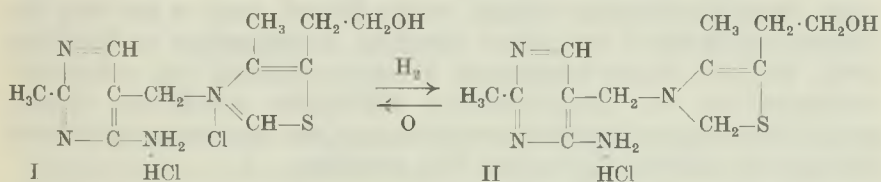
Zürich, Chemisches Institut der Universität.

90. Zur Frage des Wirkungsmechanismus des Vitamins B₁ und zur Kenntnis der Cocarboxylase

von P. Karrer und Max Viscontini.

(29. III. 46.)

Über die Wirkungsweise des Vitamins B₁ (Aneurin, Thiamin) in der lebenden Zelle sind verschiedene Ansichten geäußert worden. Nach der einen¹⁾ sollte Aneurin (I) mit einem Dihydroderivat (II) ein Redoxsystem bilden und in dieser Form in Zellreaktionen eingreifen:



Diese Auffassung war von Anfang an unwahrscheinlich, da die durch Na₂S₂O₄ reduzierten Aneurinlösungen keine Vitamin-B₁-Wirkung zeigten. Sie musste völlig aufgegeben werden, als wir nachweisen konnten²⁾, dass bei der Reduktion des Aneurins mit Natriumdithionit nicht ein Dihydroderivat gebildet, sondern die Verbindung reduktiv unter Freisetzung von 4-Methyl-5-oxäthyl-thiazol gespalten wird.

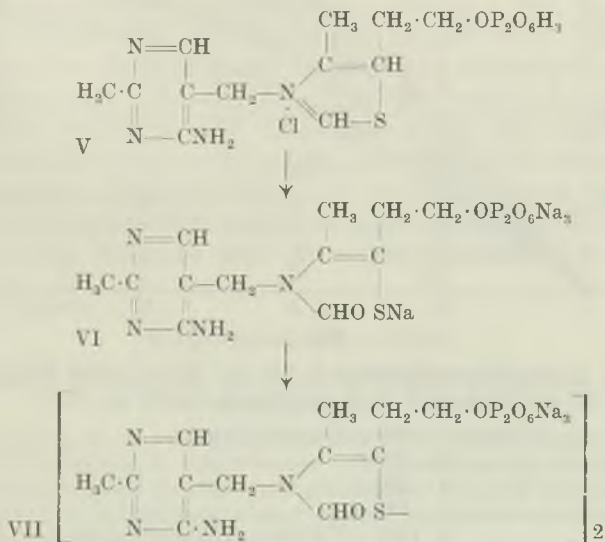
Nach der Ansicht von O. Zima und R. R. Williams³⁾ ist die Wirkung des Aneurins mit seiner Stellung als reduzierte Form eines Redoxsystems verknüpft. Die genannten Forscher hatten gefunden,

¹⁾ F. Lipmann, Nature **138**, 1097 (1937).

²⁾ P. Karrer, W. Graf, J. Schukri, Helv. **28**, 1523 (1945).

³⁾ O. Zima, R. R. Williams, B. **73**, 941 (1940). — O. Zima, K. Ritsert, T. Moll, Z. physiol. Ch. **267**, 210 (1941).

Wir stellten aus Cocarboxylase (V) (Aneurin-pyrophosphat) und Natriumalkoholat die Thiolform VI her und aus letzterer durch Oxydation mit der berechneten Menge Jod die Disulfidform VII und prüften beide in der Warburg-Apparatur auf Cocarboxylase-wirkung. Als Apoferment (Proteinkomponente) diente in üblicher Weise mit alkalischem Phosphatpuffer gewaschene Trockenhefe. Die Versuche ergaben, dass Cocarboxylase V und ihre Thiolform VI im Fermentsystem aus Brenztraubensäure ungefähr gleich schnell CO_2 abspalteten (vgl. Fig. 1), dass dagegen das Disulfid VII ohne jede Wirkung ist.



Daraus ergibt sich, dass die Cocarboxylasewirkung des Aneurinpyrophosphats nichts mit der Bildung eines aus Thiolform (VI) und Disulfidform (VII) gebildeten Redoxsystems zu tun hat. Die Disulfidform ist inaktiv; wenn sie im lebenden Organismus trotzdem als B_1 -Faktor ausgenutzt wird, so deshalb, weil sie durch die lebenden Zellen zum Thiol reduziert werden kann.

Nachdem, wie oben ausgeführt, auch die Bildung eines Redoxsystems aus Aneurin und einer Dihydrostufe der Verbindung experimentell ausgeschlossen werden konnte, ist es höchst unwahrscheinlich geworden, dass Vitamin B_1 in der lebenden Zelle an einem Redoxsystem beteiligt ist.

Zur Darstellung der Cocarboxylase (Aneurinpyrophosphat) haben wir zuerst die Methode von *J. Weijlard* und *H. Tauber*¹⁾ benützt, die in der direkten Veresterung des Aneurins mit Pyrophosphorsäure in

¹⁾ Am. Soc. 60, 730, 2263 (1938).

Gegenwart von Phosphorsäure besteht. Die Herstellung liess sich vereinfachen und verbessern und die Ausbeute konnte erhöht werden. Neben dem Aneurin-pyrophosphorsäure-ester bildete sich in Ausbeuten bis zu 25 % Aneurin-orthophosphorsäure-ester (Aneurin-monophosphat), das in prachtvoll krystallisiertem Zustand erhalten wird.

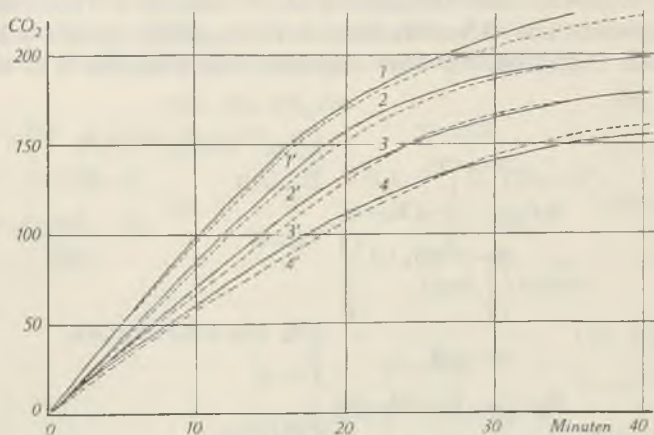


Fig. 1.

Ansatz: 5 mg Brenztraubensäure in 0,3 cm³ H₂O (+ eine Spur MgCl₂).
100 mg Trockenhefe in 2 cm³ Phosphatpuffer (p_H 6,2).

Kurve 1	1000 γ	Cocarboxylase
„ 2	500 γ	„
„ 3	250 γ	„
„ 4	125 γ	„
„ 1'	1000 γ	Thiolform d. Cocarboxylase
„ 2'	500 γ	„ „ „
„ 3'	250 γ	„ „ „
„ 4'	125 γ	„ „ „

Aneurin-monophosphat haben *K. Lohmann* und *P. Schuster*¹⁾ zuerst durch partielle Hydrolyse von Cocarboxylase gewonnen; sie fanden, dass das Monophosphat keine Cocarboxylasewirkung besitzt. An einem Aneurin-monophosphat-Präparat, das wir nach *Lohmann* durch Hydrolyse von Aneurin-pyrophosphat mit verdünnter Schwefelsäure hergestellt hatten, konnten wir dessen Inaktivität bestätigen. Die von uns durch direkte Einwirkung von Phosphorsäure und Pyrophosphorsäure auf Aneurin gewonnenen und mehrmals umkrystallisierten Aneurin-orthophosphat-Präparate, die richtige Analysenwerte ergaben, besaßen aber deutliche Cocarboxylase-Aktivität, die auf geringe Mengen (ca. 2—3 %) von anhaftendem Aneurin-pyrophosphat zurückzuführen ist.

¹⁾ Bioch. Z. 294, 188 (1937).

S. Ochoa und *R. A. Peters*¹⁾ haben gezeigt, dass Aneurin-orthophosphat (ebenso Aneurin und verschiedene andere Verbindungen) die Wirkung der Cocarboxylase stark steigern, so dass es erklärlich ist, dass die in den kristallisierten Aneurin-orthophosphat-Präparaten enthaltene, sehr geringe Menge Cocarboxylase noch eine nachweisbare Wirkung ausübt. Um die letzten Reste der Cocarboxylase zu entfernen, ist eine partielle Hydrolyse mit 0,2-n. Schwefelsäure nach der Vorschrift von *Lohmann* und *Schuster*²⁾ notwendig.

Die schlechten Ausbeuten an Cocarboxylase nach der Methode von *Weijlard* und *Tauber* sind teilweise darauf zurückzuführen, dass das Reaktionsprodukt in n. Salzsäure gelöst und aus dieser sauren Lösung als Chlorid der Cocarboxylase isoliert wird. Dabei findet eine beträchtliche Hydrolyse des Aneurin-pyrophosphats in Aneurin-monophosphat statt. Wenn man auf die Gewinnung des Cocarboxylase-chlorids verzichtet und an dessen Stelle das Cocarboxylase-phosphat herstellt, so ist es möglich, auf einfache Weise aus Aneurin und entwässelter Phosphorsäure bis zu 55% dieser Verbindung (berechnet auf angewandtes Aneurin) in beträchtlichem Reinheitsgrad zu erhalten. Die Methode wird im experimentellen Teil näher beschrieben.

Experimenteller Teil.

Synthetische Darstellung von Aneurin-pyrophosphat und Aneurin-monophosphat.

Die Darstellung des Aneurin-pyrophosphats (Cocarboxylase) führten wir nach dem Prinzip von *J. Weijlard* und *H. Tauber*³⁾ sowie *J. Weijlard*⁴⁾ aus. Die Reinigungsmethode wurde aber vereinfacht und verbessert und die Ausbeute liess sich erhöhen. Als zweites Produkt bildet sich bei der Synthese in guter Ausbeute das schön kristallisierte Aneurin-monophosphat (Aneurin-orthophosphat).

In einer Porzellanschale wird kristallisiertes Natriumpyrophosphat über freier Flamme erhitzt, bis kein Wasserdampf mehr entweicht. Gleichzeitig erhitzt man 15 cm³ 85-proz. Orthophosphorsäure (0,27 Mol) in einem Becherglas, bis sich an den Wandungen des Gefässes Krystalle abzuscheiden beginnen. Hierauf trägt man 3,6 g (0,0135 Mol) des entwässerten Natriumpyrophosphates in die erhitzte, wasserfreie Orthophosphorsäure ein und rührt bis zur Auflösung des Salzes. Nach der Abkühlung der Mischung auf 135° bringt man das Becherglas mit seinem Inhalt in ein Ölbad von 155° C und trägt auf einmal 6 g Aneurin (0,0178 Mol) unter starkem Rühren in die Schmelze ein; hierauf wird das Reaktionsgemisch während 15 Minuten bei 135° (Innentemperatur) gehalten.

Nun lässt man die zähflüssige Masse sich etwas abkühlen und verrührt sie, bevor sie erstarrt, mit 50 cm³ Aceton, welches die nicht in Reaktion getretene Orthophosphorsäure und Pyrophosphorsäure auflöst. Der Acetonauszug wird abgossen und der im Becherglas verbliebene Rückstand in gleicher Weise nochmals mit 50 cm³ Aceton ausgezogen. Dann löst man den Rückstand in 4 Liter n. Salzsäure und fällt die Aneurinester und das nicht in Reaktion getretene Aneurin durch Zusatz von ca. 100 cm³ 25-proz. Natriumwolframatlösung aus. Der Niederschlag wird abzentrifugiert, zweimal mit 0,8-n. Salzsäure gewaschen und mit 2 Liter Aceton verrührt, in welchem sich die Phosphor-

¹⁾ Biochem. J. **32**, 1501 (1938). — Nature **141**, 831 (1938).

²⁾ Bioch. Z. **294**, 188 (1937).

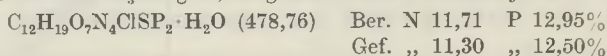
³⁾ Am. Soc. **60**, 2263 (1938).

⁴⁾ Am. Soc. **63**, 1160 (1941).

wolframsäure löst, während die Phosphorsäure-ester des Aneurins als zähflüssige Masse ungelöst bleiben. Nach ca. 15 Stunden giesst man den Acetonauszug ab, wäscht den fest gewordenen Rückstand gründlich mit Aceton aus und löst ihn in 100 cm³ 0,1-n. Salzsäure. Die von geringen Mengen unlöslicher Begleitstoffe abfiltrierte, klare Lösung wird hierauf mit 1 Liter Aceton versetzt. Es bildet sich eine Trübung, die sich rasch vermehrt; nach 24 Stunden Aufbewahrung im Eisschrank hat sich am Boden des Gefässes eine Schicht von Krystallen gebildet. Diese sind jedoch nicht einheitlich. Die Analyse zeigt, dass es sich um eine Mischung von Aneurin-orthophosphat und Aneurin-pyrophosphat handelt (Krystallfraktion A₁).

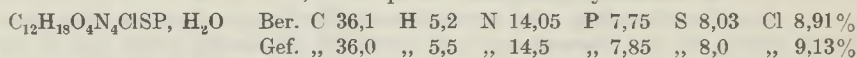
Eine erste Reinigung gelingt dadurch, dass man diese Krystallfraktion A₁ in 50 cm³ 0,1-n. Salzsäure auflöst und 500 cm³ Aceton zusetzt. Nach dem Aufbewahren im Eisschrank während einer Nacht hat sich eine z. T. krystalline, aber etwas klebrige Fällung gebildet. Man giesst die Acetonlösung ab und nimmt den Rückstand in 50 cm³ einer Mischung von 50% Aceton und 50% absolutem Alkohol auf; dabei verliert er seine klebrige Beschaffenheit, kann abgenutscht und mit Alkohol und hierauf mit Äther ausgewaschen werden: Fraktion A₂. Nach dem Trocknen im Vakuum beträgt ihre Menge 3,00 g. (Gef. N 12,75, P 9,65%.)

Aus dieser Fraktion A₂ lässt sich die reine Cocarboxylase (Aneurin-pyrophosphat) durch fraktionierte Krystallisation gewinnen. Nachdem man die Substanz in 75 cm³ 0,1-n. Salzsäure aufgelöst hat, fügt man nach und nach 200 cm³ Aceton hinzu und arbeitet die dabei entstandene Fällung in derselben Weise, wie oben beschrieben, auf. Die so gewonnene Fraktion A₃ wiegt 0,450 g und ist nach der Analyse reine Cocarboxylase.



Zu der acetonhaltigen Mutterlauge, aus welcher Fraktion A₃ abgetrennt wurde, fügt man weitere 100 cm³ Aceton und gewinnt so eine weitere Fraktion A₄ (0,75 g) (Gef. N 12,14, P 11,48%). — Nach erneuter Zugabe von 100 cm³ Aceton bildet sich Fraktion A₅ (0,50 g) (Gef. N 12,63, P 10,75%). Die beiden Fraktionen A₄ und A₅ sind Mischungen des Pyro- und des Ortho-phosphorsäure-esters des Aneurins.

Setzt man jetzt zur Aceton-Mutterlauge weitere 350 cm³ Aceton, so erfolgt nach einigem Stehen eine reichliche, gut krystallisierte Ausscheidung. Sie wird mit A₆ bezeichnet und wiegt 1,50 g. Nach der Analyse dieser in breiten Spiessen und Blättchen gut krystallisierten Verbindung liegt Aneurin-orthophosphat vor, das allerdings, wie der Fermentversuch erkennen lässt, noch Spuren von Cocarboxylase enthält.



Durch fraktionierte Krystallisation aus 0,1-n. Salzsäure und Acetonzusatz konnten aus den Mischfraktionen A₄ und A₅ bei analoger Arbeitsweise weitere 0,250 g Aneurin-pyrophosphat und 0,10 g Aneurin-orthophosphat abgetrennt werden. Die Gesamtausbeute an Pyrophosphat betrug demnach, berechnet auf angewandtes Aneurin, 9,5%, vom Orthophosphat mehr als das Doppelte.

Vereinfachte Methode zur Herstellung von Aneurin-orthophosphat aus Aneurin-pyrophosphat.

0,30 g Cocarboxylase werden mit 30 cm³ 0,2-n. Schwefelsäure im geschlossenen Rohr 2½ Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Hierauf entfernt man das Sulfation quantitativ mit Bariumhydroxyd und konzentriert die vom Bariumsulfat abgetrennte, bariumionfreie Flüssigkeit im Vakuum auf 3—4 cm³. Nach Zusatz von 15 cm³ 0,1-n. Salzsäure und wenig Aceton lässt man die Lösung einige Stunden ruhig stehen, wobei sich ein sehr geringer Niederschlag allmählich am Boden des Gefässes ausscheidet. Nun wird die klare Lösung dekantiert und mit soviel Aceton versetzt, dass eine bleibende Trübung sichtbar ist. Nach 48-stündigem Stehen der Flüssigkeit hat sich das Aneurin-orthophosphat in schönen Krystallen ausgeschieden; es wird abgenutscht und mit Alkohol und Äther gewaschen. Ausbeute 0,15 g. Aus den Mutterlauge der Aneurin-monophosphat-

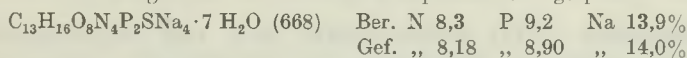
Gewinnung scheidet sich nach weiterem Zusatz von Aceton ein Gemisch von Aneurin-orthophosphat und Aneurin ab, das durch fraktionierte Krystallisation aus Wasser-Acetongemisch in die beiden Komponenten zerlegt werden kann.

Das auf diesem Weg dargestellte Aneurin-monophosphat ist identisch mit dem von *Lohmann* und *Schuster*¹⁾ durch kompliziertere Reinigungsmethoden gewonnenen Präparat. Es hat keine Cocarboxylasewirkung.

Darstellung des Natriumsalzes der Thiolform des Aneurin-pyrophosphats (Cocarboxylase).

Man bringt 0,100 g Cocarboxylase in ein Zentrifugenröhrchen, fügt 3 bis 4 Tropfen Wasser hinzu und hierauf unter Eiskühlung tropfenweise 5-proz. Natriumäthylatlösung bis zur vollständigen Lösung der Cocarboxylase. Die Lösung nimmt gelbe Farbe an. Hierauf setzt man 1 cm³ absoluten Alkohol sowie einige Tropfen Äther zu, wobei das Natriumsalz der Thiolform des Aneurin-pyrophosphates als gelblicher, amorpher Niederschlag ausfällt. Man zentrifugiert diesen ab, suspendiert ihn von neuem in 1 cm³ absolutem Alkohol, versetzt wieder mit wenigen Tropfen Äther und zentrifugiert ein zweites Mal. Schliesslich wird die Fällung ein drittes Mal mit Alkohol und wenig Äther behandelt, abgutscht, mit Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute 0,1 g.

Dieses Tetranatriumsalz der Thiolform der Cocarboxylase ist ein gelbes, sehr hygroskopisches Pulver, das sich besonders in Berührung mit feuchter Luft nicht unbeschränkt hält und nach Tagen infolge Zersetzung etwas nach Schwefelwasserstoff riecht. Da es sich auch beim Trocknen bei höherer Temperatur unter Entfärbung zu zersetzen scheint, haben wir es exsikkatortrocken analysiert. Es enthielt in diesem Zustand etwa 7 Mol H₂O; das Atomverhältnis von N:P:Na war das von der Formel verlangte, ein Beweis, dass bei der Herstellung dieses Salzes keine Phosphorsäure abgespalten worden war.



Darstellung des Natriumsalzes der Disulfidform des Aneurin-pyrophosphates (Cocarboxylase)²⁾.

0,080 g des frisch bereiteten vorherbeschriebenen Salzes der Thiolform der Cocarboxylase werden in der kleinst möglichen Menge destillierten Wassers gelöst und hierauf unter Kühlung eine verdünnte alkoholische Jodlösung tropfenweise zugesetzt, bis sich eben ein minimaler Jodüberschuss nachweisen lässt. Sollte sich während des Zusatzes der alkoholischen Jodlösung ein Niederschlag bilden, so bringt man diesen durch Zusatz einiger Tropfen Wasser wieder in Lösung. Nach beendeter Oxydation wird die Flüssigkeit im Vakuum zur Trockene gebracht, der Rückstand mit absolutem Alkohol verrieben, in diesem 24 Stunden liegen gelassen, vom Alkohol befreit und mit frischem Alkohol nochmals ausgezogen. Hierauf nutsch man das Pulver ab, wäscht mit Alkohol und Äther und trocknet im Vakuum. Ausbeute 0,065 g.

Dieses Natriumsalz des Cocarboxylase-disulfids zeigt keine Cocarboxylasewirkung. Da es von der Herstellung noch Spuren von Natriumjodid enthalten kann, haben wir uns überzeugt, dass 10% NaJ, der Cocarboxylase zugesetzt, deren Wirksamkeit nicht vermindert.

Darstellung von Cocarboxylase-phosphat.

Man erhitzt 5 g 85-proz. Orthophosphorsäure in einem Becherglas, bis sich an dessen Wandungen Krystalle zu bilden beginnen. Dann bringt man das Becherglas in ein Ölbad von 145° und trägt, nach erfolgtem Temperatenausgleich, 4 g Aneurin (Chlorid) auf einmal in die Phosphorsäure ein. Durch Rühren wird die Reaktionsmasse homogen gemacht und hierauf 15 Minuten bei der genannten Temperatur gehalten. Nach dem Erkalten löst man sie in 50 cm³ Wasser, fügt 3—4 Tropfen 85-proz. Phosphorsäure hinzu und versetzt mit 150 cm³ Aceton. Nach einigen Stunden hat sich aus dieser Lösung ein

¹⁾ *Bioch. Z.* **294**, 188 (1937).

²⁾ Vgl. dazu die Darstellung des Aneurin-disulfids: *Zima* und *Williams*, *B.* **73**, 941 (1940).

braunes, sehr viscoses Öl abgeschieden. Dieses löst man in 15 cm³ Wasser, entfärbt die Flüssigkeit mit etwas Kohle, filtriert und versetzt sie mit 80 cm³ Aceton. Nach mehrstündigem Stehen hat sich am Boden des Gefässes ein Öl gesammelt, welches bei mehrtägigem Aufbewahren unter Aceton, das man mehrmals erneuert, fest und mikrokristallin wird. Diese Substanz besteht aus dem rohen, noch nicht ganz reinen Cocarboxylasephosphat, dessen Cocarboxylasewirkung ca. 80% derjenigen der reinen Cocarboxylase beträgt. Ausbeute 3,5 g (ca. 55% der Theorie).

C ₁₂ H ₂₁ O ₁₁ N ₄ SP ₃ , H ₂ O (540)	Ber. C 27,5	H 4,44	N 10,0	P 17,06%
	Gef. „ 26,5	„ 4,26	„ 10,35	„ 17,20%

Aus den Mutterlaugen dieser Fraktion lässt sich durch weiteren Zusatz von Aceton (200 cm³) und von Äther (50 cm³) eine zweite Fällung (2,1 g) von noch weniger einheitlichem Cocarboxylase-phosphat erhalten, dessen Phosphorgehalt 16,43% betrug. Es wird zur Überführung in reinere Cocarboxylase zweckmässig nochmals mit Phosphorsäure in der oben angegebenen Weise verestert.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

91. Ein neuer Abbau des Gitoxigenins.

Glykoside und Aglykone, 12. Mitteilung¹⁾

von Kuno Meyer.

(29. III. 46.)

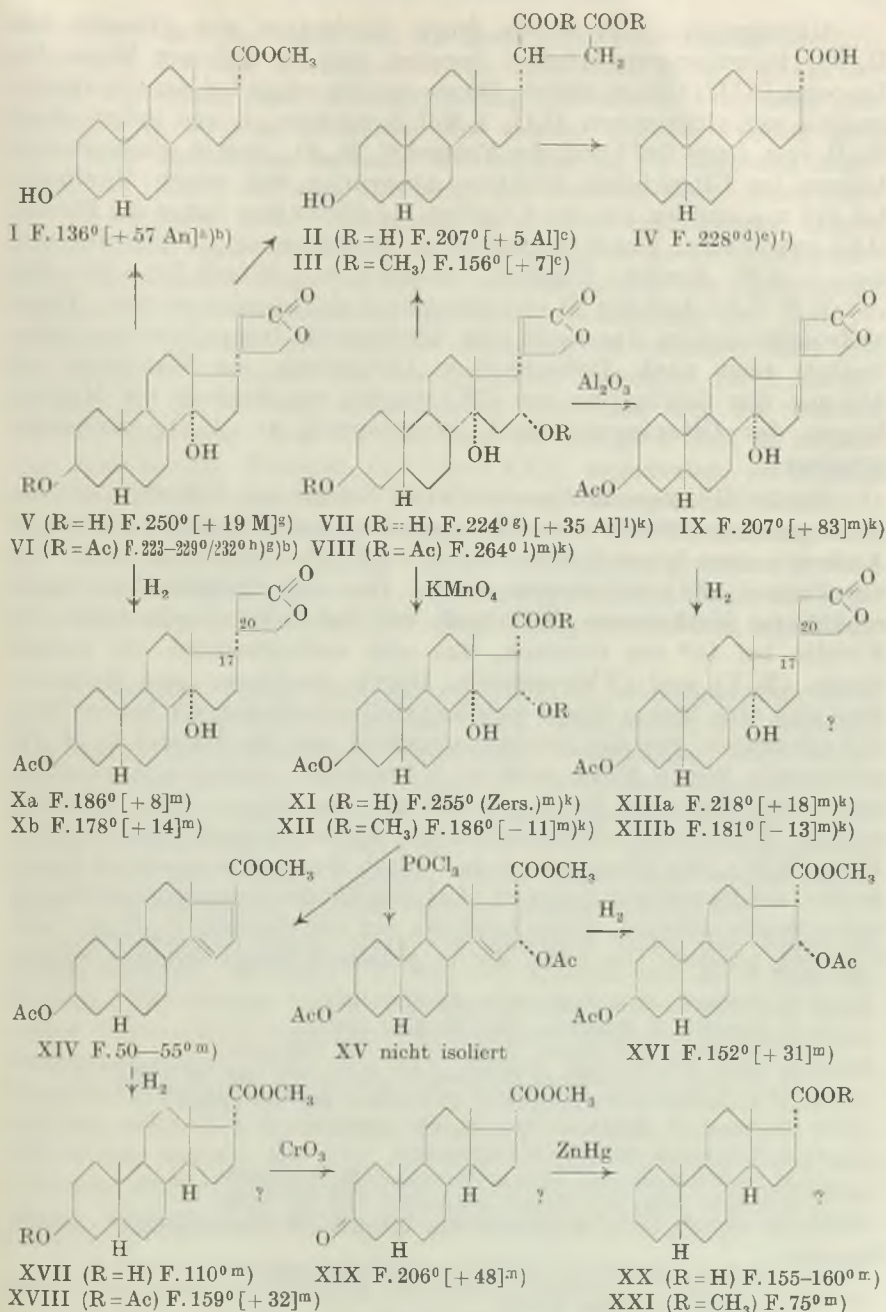
Gitoxigenin (VII) unterscheidet sich von Digitoxigenin (V) durch eine zusätzliche HO-Gruppe in 16-Stellung²⁾. Sicher ist, dass die Ringe A und B in beiden Aglykonen gleich gebaut sind, denn *Jacobs* und *Gustus*^{c)} konnten durch eine Reihe von Abbaureaktionen, bei denen diese 2 Ringe nicht verändert wurden, aus beiden Aglykonen dieselbe Digitoxanol-disäure (II) erhalten, die weiter zur Ätiocholan-säure (IV) abgebaut wurde³⁾. Kürzlich wurde durch Abbau von Digitoxigenin (V) zur 3β-Oxy-ätio-cholansäure (I) gezeigt¹⁾, dass die HO-Gruppe in (V) β-ständig angeordnet ist und dass (V) in 17-Stellung dieselbe Konfiguration besitzt wie die Gallensäuren. Obwohl es höchstwahrscheinlich, wenn auch nicht bewiesen⁴⁾ war, dass Gitoxigenin (VII) auch bezüglich der Ringe C und D gleich gebaut ist wie Digitoxigenin (V), wurde doch der Abbau des Gitoxigenindiacetats (VIII) mit KMnO₄ nach der früher beschriebenen Methodik¹⁾ durchgeführt. Die einzelnen Reaktionen verliefen zwar normal, doch führten sie zu einem unerwarteten Endresultat, das bisher noch nicht abgeklärt werden konnte. Daher sind eine Reihe von Formeln vorläufig als hypothetisch zu betrachten. Sie sollen später noch auf ihre Richtigkeit geprüft werden.

¹⁾ 11. Mitt. *F. Hunziker, T. Reichstein*, *Helv.* **28**, 1472 (1945).

²⁾ *W. A. Jacobs, E. L. Gustus*, *J. Biol. Chem.* **79**, 553 (1928); **82**, 403 (1929); **88**, 531 (1930).

³⁾ *W. A. Jacobs, E. L. Gustus*, *Sci.* **80**, 434 (1934); *J. Biol. Chem.* **108**, 497 (1934).

⁴⁾ Bei der von *Jacobs* und *Gustus*^{c)} angewandten Reaktionsfolge sind verschiedene Isomerisierungen an den Ringen C und D sowie am C-Atom 20 möglich.



Ac = CH₃CO—. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: ohne Bezeichnung = Chloroform; An = Aceton; Al = Alkohol; M = Methanol.

Anmerkungen siehe folgende Seite.

Gitoxigenin (VII) wurde durch Hydrolyse von Gitoxin mit H_2SO_4 in wässrigem Alkohol bereitet und in üblicher Weise ins Diacetat (VIII)¹⁾ übergeführt. Dieses spaltet schon bei der Chromatographie mit aktiviertem Al_2O_3 1 Mol Essigsäure ab und liefert einen Stoff vom Smp. 207° und der Formel $C_{25}H_{34}O_5$, der in alkoholischer Lösung im Ultraviolett selektive Absorption mit einem Maximum bei $273\ m\mu$ und $\log \epsilon = \text{ca. } 4,4$ zeigt. Es dürfte ihm daher die Formel (IX) zukommen. Ein fast identisches Spektrum $\lambda_{\text{max}} = 273\ m\mu$ und $\log \epsilon = 4,35$ fanden kürzlich *Ruzicka* u. Mitarb.¹⁾²⁾ für das $\Delta^{16,17; 20,22}$ - 3β -Acetoxy-21-oxy-nor-allo-choladiensäure-lacton. Dianhydro-gitoxigenin, das noch eine konjugierte Doppelbindung mehr besitzt, zeigt nach *Tschesche*³⁾ in Chloroform ein Maximum bei $340\ m\mu$. Zur Gewinnung von (IX) werden zweckmässig die Mutterlaugen des Gitoxigenins nach Acetylierung an Al_2O_3 chromatographiert.

Reines Gitoxigenin-diacetat (VIII) lieferte mit $KMnO_4$ in Aceton neben neutralen Stoffen ein Säuregemisch, aus dem sich in mässiger Ausbeute eine krystallisierte Säure $C_{24}H_{36}O_7$ abscheiden liess, der die Formel (XI) zukommen dürfte. Der mit Diazomethan leicht erhältliche Methylester (XII) gab bei Behandlung mit $POCl_3$ in Pyridin bei 16° ein Gemisch, das sehr wahrscheinlich die beiden Stoffe (XIV) und (XV) enthielt. Durch Ausfrieren aus Methanol liess sich eine kleine Menge von Krystallen isolieren, die bei ca. 50 — 55° schmolzen, bei der Analyse ungefähr auf die Formel $C_{23}H_{32}O_4$ stimmende Werte gaben und im Ultraviolett selektive Absorption mit einem Maximum bei $\lambda_{\text{max}} = 294\ m\mu$ und $\log \epsilon = 4,17$ (Alkohol) zeigten. Wahrscheinlich handelt es sich um den doppelt ungesättigten Ester (XIV). Die Hauptmenge des obigen Gemisches wurde nicht getrennt, sondern direkt hydriert. Aus dem Hydrierungsprodukt liessen sich 2 Stoffe isolieren, deren Analysen auf die Formeln $C_{23}H_{36}O_4$ und $C_{25}H_{38}O_6$ passten. Der erste, der in grösserer Menge erhalten wurde,

^{a)} *T. Reichstein, H. G. Fuchs, Helv. 23, 658 (1940).*

^{b)} *F. Hunziker, T. Reichstein, Helv. 28, 1472 (1945).*

^{c)} *W. A. Jacobs, E. L. Gustus, J. Biol. Chem. 86, 199 (1930).*

^{d)} *H. Wieland, O. Schlichting, R. Jacobi, Z. physiol. Ch. 161, 80 (1926).*

^{e)} *W. A. Jacobs, R. C. Elderfield, J. Biol. Chem. 108, 497 (1935).*

^{f)} *M. Steiger, T. Reichstein, Helv. 21, 828 (1938).*

^{g)} *A. Windaus, G. Stein, B. 61, 2436 (1928).*

^{h)} *M. Cloetta, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 88, 113 (1920).*

ⁱ⁾ *M. Cloetta, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 112, 261 (1926).*

^{k)} Die HO-Gruppe in 14-Stellung wird lediglich aus Analogiegründen α -ständig formuliert.

^{l)} *A. Windaus, K. Westphal, G. Stein, B. 61, 1847 (1928).*

^{m)} Vgl. exper. Teil dieser Arbeit.

¹⁾ *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner, J. Pataki, Helv. 28, 1360 (1945).*

²⁾ *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner, H. Heusser, Helv. 29, 473 (1946).*

³⁾ *R. Tschesche, B. 70, 1554 (1937); vgl. auch ²⁾.*

war weder mit 3α - noch mit 3β -Acetoxy-ätio-cholansäure-methylester noch mit den 2 entsprechenden Allo-estern identisch. Da der durch Verseifung und Remethylierung gewonnene Oxy-ester mit Digitonin in 50-proz. Methanol eine schwer lösliche Fällung gab, kann man annehmen, dass die HO-Gruppe an C₃ β -ständig angeordnet ist. Nach der spez. Drehung des Acetoxy-esters kann auch der 17-*iso*-Ester nicht vorliegen, da 17-*iso*-Verbindungen immer eine im Mittel um 70° niedrigere spez. Drehung als die der „normalen“ Reihe aufweisen¹). Falls bei der Wasserabspaltung aus (XII) keine Umlagerung des Ringsystems und keine Wanderung der Methylgruppe an C₁₃ erfolgt ist, liegt die Annahme am nächsten, dass sich der erhaltene Oxy-ester von den normalen Steroiden durch Raumisomerie in 14-Stellung unterscheidet und dass ihm die Formel (XVIII) zukommt. Die Verknüpfung der Ringe C und D müsste also, wie in den Formeln (XVII)—(XXI) angedeutet, *cis*-ständig sein, da für die „normalen“ Steroide von *Dimroth* und *Jonsson*²) *trans*-Verknüpfung bewiesen wurde. Da bei der Hydrierung von $\Delta^{14,15}$ -Steroiden bisher immer nur die Bildung der normalen (*trans*-) Form beobachtet wurde, muss man annehmen, dass durch das doppelt ungesättigte System in (XIV) die Bildung der *cis*-Form begünstigt wird.

Schliesslich wurde noch der aus (XVIII) erhältliche Oxy-ester (XVII) mit CrO₃ zum Keto-ester (XIX) dehydriert, der ebenfalls von 3-Keto-ätio-cholansäure-methylester verschieden war. *Clemmensen*-Reduktion von (XIX) lieferte die 14-*epi*-Ätio-cholansäure (?) (XX), die durch ihren Methylester (XXI) charakterisiert wurde³). Der bei der Hydrierung des Gemisches von (XIV) und (XV) erhaltene zweite Stoff der Formel C₂₅H₃₈O₆ wurde bisher nicht weiter untersucht. Wahrscheinlich kommt ihm die Formel (XVI) zu.

Anschliessend wurde noch auf anderem Wege die Frage zu prüfen versucht, ob sich (VII) und (V) wirklich nur durch eine zusätzliche HO-Gruppe in 16-Stellung unterscheiden oder ob noch andere Unterschiede bestehen. Das eingangs erwähnte Monoanhydrogitoxigenin-acetat (IX), das sich formal nur durch eine weitere Doppelbindung in 16,17-Stellung von Digitoxigenin-acetat (VI) unterscheidet, sollte nach Hydrierung dieselben Produkte liefern wie (VI). (IX) wurde deshalb mit PtO₂ · H₂O in Eisessig hydriert, wobei sich 2 isomere Stoffe (XIIIa) und (XIIIb) der Formel C₂₅H₃₈O₅ gewinnen liessen. Analoge Hydrierung von Digitoxigenin-acetat gab ebenfalls

¹) 3β -Acetoxy-17-*iso*-ätio-cholansäure-methylester ist inzwischen im hiesigen Institut bereitet worden. Er schmilzt bei 110—112° und zeigt $[\alpha]_D = -28,0^\circ \pm 2^\circ$ (CHCl₃).

²) *K. Dimroth, H. Jonsson, B. 74, 520 (1941).*

³) Die Analysenwerte dieser Substanz passen nicht gut auf die berechnete Formel C₂₁H₃₄O₂. Da aber wegen Substanzmangel die Analyse nicht wiederholt werden konnte, soll dies nachgeholt werden, sobald mehr Material von (XXI) vorliegt.

2 isomere Stoffe der Bruttoformel $C_{25}H_{38}O_5$ (Xa u. Xb), die aber von (XIIIa) und (XIIIb) deutlich verschieden waren. Da bei (Xa) und (Xb) nur Isomerie in 20-Stellung möglich ist, könnte aus diesem Resultat geschlossen werden, dass (XIIIa) und (XIIIb) sich von (Xa) und (Xb) durch Isomerie in 17-Stellung unterscheiden. Dies wäre um so bemerkenswerter, als bekannt ist, dass die Hydrierung der Doppelbindung in 16,17-Stellung in der Regel zu Produkten der „normalen“ Reihe führt¹⁾²⁾³⁾⁴⁾. Ob der Unterschied wirklich auf Isomerie in 17-Stellung beruht oder ob andere, noch unbekanntere Ursachen vorliegen, soll gelegentlich durch weitere Untersuchungen geprüft werden.

Diese Arbeit wurde mit Unterstützung der *Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie* ausgeführt, wofür auch hier verbindlichst gedankt sei. Ebenfalls danke ich Herrn Prof. Dr. T. Reichstein für seine wertvolle Hilfe und seine Ratschläge sowie der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Co.*, Basel, für die Überlassung von 10 g Gitoxin zu reduziertem Preis.

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler-Block* bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$. Substanzproben zur Drehung wurden 1 Stunde im Hochvakuum bei 80—90° getrocknet.)

Gitoxigenin-diacetat (VIII)¹⁾.

920 mg Gitoxigenin⁵⁾ vom Smp. 216—228°⁶⁾ in 9,2 cm³ abs. Pyridin gelöst u. nach Zugabe von 9,2 cm³ Acetanhydrid 15 Std. bei 18° stehen gelassen. Anschliessendes Erwärmen auf 60° während 2 Std. und übliche Aufarbeitung (Neutralwaschen in Chloroform) gab 1,1 g Rohprodukt. Aus Essigester 760 mg kurze, rechteckige Platten vom Smp. 253—257°, die nach Umkrystallisieren aus Aceton-Essigester bei 264—265° (nach Sintern ab 260°) schmolzen. *Windaus* und Mitarb.¹⁾ fanden Smp. 249,5° (unkorr.?).

Monoanhydro-gitoxigenin-acetat (IX).

130 mg Gitoxigenin-diacetat (VIII), Smp. 240—250°, wurden in benzolischer Lösung auf eine Säule von 4,2 g Al_2O_3 ⁷⁾ gebracht. Benzol-Chloroform (9:1) eluierte 50 mg fast reines Diacetat (VIII), Benzol-Chloroform (4:1) 28 mg Gemisch (Diacetat (VIII) und Anhydroverbindung (IX)), Benzol-Chloroform (1:1) 39 mg einheitliche Anhydroverbindung (IX), die nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Essigester-Äther 20 mg prismatische Nadelchen vom Smp. 207—208° ergab. $[\alpha]_D^{13} = +82,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,353$ in Chloroform).

13,49 mg Subst. zu 0,9971 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{13} = +1,12^\circ \pm 0,02^\circ$

¹⁾ A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé, B. 71, 1487 (1938).

²⁾ A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé, B. 72, 182 (1939).

³⁾ L. Ruzicka, E. Hardegger, C. Kauter, Helv. 27, 1164 (1944).

⁴⁾ Pl. A. Plattner, H. Heusser, E. Angliker, Helv. 29, 468 (1946).

⁵⁾ Aus Gitoxin durch 40 Minuten langes Erhitzen mit 50 Teilen 0,1-n. H_2SO_4 und 50 Teilen 96-proz. Alkohol und Entfernen des Alkohols im Vakuum gewonnen.

⁶⁾ Gibt in wenig Methanol gelöst auf Zusatz des doppelten Volumens einer 2-proz. Lösung von Digitonin in 50-proz. Methanol keine Fällung.

⁷⁾ Frisches Al_2O_3 „Merck“ standardisiert nach *Brockmann* 5-mal mit der 4-fachen Menge destilliertem Wasser ausgekocht und nach Verdrängen des Wassers mit Methanol und Trocknen während $\frac{1}{2}$ Std. bei 190—200° im Vakuum aktiviert.

Zur Analyse 1 Std. im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,778 mg Subst. gaben 10,024 mg CO₂ und 2,820 mg H₂O

C₂₅H₃₄O₅ (414,52) Ber. C 72,43 H 8,27%

Gef. „ 72,41 „ 8,35%

U.V.-Absorptionsspektrum: $\lambda_{\max} = 273 \mu\text{m}$; $\log \epsilon = 4,4$ (i. Alkohol). Tetranitromethanprobe (in Chloroform) negativ.

3,16-Diacetoxy-14-oxy-ätio-cholansäure (XI).

1,5 g Gitoxigenin-diacetat (VIII), Smp. 252—257°, in 90 cm³ Aceton¹⁾ gelöst und nach Zugabe von 1,5 g fein gepulvertem KMnO₄ bis zum völligen Verschwinden der violetten Farbe auf der Maschine geschüttelt (3 $\frac{1}{2}$ Std.). Nach Verjagen des Acetons im Vakuum wurde der schwarzbraune krümelige Rückstand im Mörser fein verrieben und bei kongosaurer Reaktion (verd. H₂SO₄) mit Chloroform mehrmals ausgeschüttelt. Vereinigte Chloroformauszüge 2-mal mit verd. Sodalösung und Wasser neutral gewaschen, getrocknet und abgedampft. 990 mg Neutralprodukt. Wässrig-alkalische Lösungen sofort mit verd. H₂SO₄ angesäuert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Waschen mit Wasser, Trocknen u. Eindampfen im Vakuum 370 mg rohe Säure. Die 990 mg Neutralprodukt gaben nach erneuter Oxydation mit ca. 500 mg KMnO₄ (6 Std. geschüttelt) noch 100 mg rohe Säure. Auf Zusatz von Äther 170 mg Krystalle (XI), die bei 245—256° (Zers.) schmolzen. 2-maliges Umkrystallisieren aus Aceton-Äther gab dicke, kurze, durchsichtige Prismen vom Smp. 255—258° (Zers.).

Zur Analyse 2 Std. bei 80° getrocknet. Gew.-Verlust 0,008 mg.

3,782 mg Subst. gaben 9,121 mg CO₂ und 2,774 mg H₂O

C₂₄H₃₆O₇ (436,53) Ber. C 66,03 H 8,31%

Gef. „ 65,81 „ 8,21%

Die öligen Mutterlaugen von (XI) wurden mit CrO₃ in Eisessig nachoxydiert, lieferten aber keine krystallisierte Säure mehr. Durch Methylierung mit Diazomethan und Chromatographie konnten noch 20 mg Methylester (XII) (siehe unten) gewonnen werden.

3,16-Diacetoxy-14-oxy-ätio-cholansäure-methylester (XII).

170 mg rohe krystallisierte Säure (XI) vom Smp. 245—256° mit ätherischer Diazomethanlösung übergossen, nach 15 Minuten zur Trockne gebracht und in Äther neutral gewaschen. 2-maliges Umkrystallisieren des Rohproduktes aus Aceton-Äther gab 115 mg reinen Ester (XII) in wasserklaren, meist zu Drusen vereinigten Prismen vom Smp. 185—188°; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -10,6^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 1,801 in Chloroform).

17,958 mg Subst. zu 0,9971 cm³; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_{\text{D}}^{25} = -0,19^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde nochmals aus Äther allein umkrystallisiert. Smp. 186—188°.

3,672 mg Subst. gaben 8,965 mg CO₂ und 2,802 mg H₂O

3,802 mg Subst. verbr. 2,432 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck)

C₂₅H₃₈O₇ (450,55) Ber. C 66,64 H 8,50 —OCH₃ 6,89%

Gef. „ 66,63 „ 8,54 „ 6,61%

Einwirkung von POCl₃ in Pyridin auf (XII).

115 mg (XII), Smp. 185—188°, in 1,4 cm³ abs. Pyridin mit 0,34 cm³ reinstem POCl₃ 16 Std. bei 18° stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch färbte sich dabei tiefgelb, und es schieden sich Krystalle ab. Im Vakuum bei 20° etwas eingengt, mit 2 cm³ Eiswasser versetzt, ausgeäthert, Ätherlösungen mit eisgekühlter verd. HCl, verd. Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft. Rohprodukt (100 mg) im Molekular Kolben bei 0,02 mm und 120—145° Badtemperatur destilliert gab 95 mg Öl, das aus Methanol bei -15° z. T. in dünnen Blättchen krystallisierte. Sie schmolzen bei 50—58°, z. T. bei 101—102° und stellten wahrscheinlich den doppelt ungesättigten Ester (XIV) dar.

¹⁾ 2-mal langsam über gepulvertem KMnO₄ abdestilliert.

Für die Bestimmung der spez. Drehung wurde 1 Std. im Hochvakuum bei 45°, dann noch 1/2 Std. bei 80—85° getrocknet. $[\alpha]_D^{15} = +320,35^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,3033$ in Chloroform).

12,995 mg Subst. zu 0,9971 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +4,175^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde kurz vor dem Verbrennen im Hochvakuum geschmolzen. Kein Gew.-Verlust.

3,745 mg Subst. gaben 10,115 mg CO₂ und 2,873 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₂ O ₄ (372,49)	Ber. C 74,16	H 8,66%
	Gef. ,, 73,71	,, 8,58%

Die Analyse spricht dafür, dass die obigen Krystalle noch etwas Ester (XV) enthielten.

U. V.-Absorptionsspektrum: $\lambda_{\max} = 294 \mu$; $\log \varepsilon = 4,17$ (i. Alkohol). Tetranitromethanprobe deutlich positiv.

3-Acetoxy-14-*epi*-ätio-cholansäure-methylester (?) (XVIII).

95 mg Gemisch von (XIV) und (XV) in 2 cm³ reinem Eisessig mit 40 mg PtO₂·H₂O bei 16° hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war nach 10 Minuten praktisch beendet (ber. für (XIV) 18,6 cm³, aufgenommen 17,7 cm³). Filtration, Eindampfen u. Neutralwaschen in Äther gab 97 mg Rohprodukt. Aus Pentan ca. 40 mg dünne lange Nadelchen (XVIII). Nach Sublimation im Hochvakuum bei 0,02 mm und 135—140° Badtemperatur und 2-maligem Umkrystallisieren aus Pentan 17 mg glänzende prismatische Nadeln vom Smp. 158,5—159,5°; $[\alpha]_D^{16} = +31,6^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,8685$ in Chloroform).

8,660 mg Subst. zu 0,9971 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0,275^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde nochmals im Hochvakuum sublimiert und direkt verbrannt.

3,474 mg Subst. gaben 9,333 mg CO₂ und 2,965 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₆ O ₄ (376,52)	Ber. C 73,36	H 9,64%
	Gef. ,, 73,35	,, 9,55%

Die Mischprobe mit 3β-Acetoxy-ätio-allo-cholansäure-methylester vom Smp. 154—154,5⁰) schmolz zur Hauptsache bei 118—122⁰.

3,16-Diacetoxy-ätio-cholansäure-methylester (?) (XVI).

Aus den vereinigten Mutterlaugen von (XVIII) konnten bei der chromatographischen Trennung durch Elution mit Benzol noch weitere 15 mg reiner und 35 mg weniger reiner Ester (XVIII) erhalten werden. Mit Benzol-Äther (19:1) und (9:1) wurden ca. 15 mg (XVI) abgelöst, die zum Unterschied von (XVIII) kaum in Pentan löslich sind. Aus Äther-Pentan durchsichtige, zu Rosetten vereinigte, breitwinklig zugespitzte Platten vom Smp. 151,5—153°; $[\alpha]_D^{14} = +30,9^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,9703$ in Chloroform).

9,675 mg Subst. zu 0,9971 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = +0,30^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 0,02 mm und 150—160° Blocktemperatur sublimiert und direkt verbrannt.

3,615 mg Subst. gaben 9,152 mg CO₂ und 2,867 mg H₂O

C ₂₅ H ₃₈ O ₆ (434,55)	Ber. C 69,09	H 8,81%
	Gef. ,, 69,09	,, 8,87%

3-Oxy-14-*epi*-ätio-cholansäure-methylester (?) (XVII).

30 mg (XVIII), Smp. 154—158°, in 0,9 cm³ Methanol gelöst u. nach Zugabe von 0,10 cm³ 20-proz. KOH 1 1/2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von 0,5 cm³ Wasser und Entfernen des Methanols im Vakuum mit 8 Tropfen 2-n. H₂SO₄ kongosauer gemacht und ausgeäthert, Ätherlösungen etwas eingengt, mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt und nach 10 Minuten zur Trockene verdampft. Rückstand 27 mg. Aus

¹) M. Steiger, T. Reichstein, Helv. 20, 1040 (1937).

einer Spur Äther mit viel Pentan krystallisiert der Oxy-ester (XVII) in feinsten, zu dichten kugeligen Rosetten vereinigten Nadelchen vom Smp. 110—112°. 0,5 mg Substanz in 1 Tropfen Methanol gelöst gab mit 2 Tropfen 2-proz. Digitoninlösung (in 50-proz. Methanol) sofort eine starke, auch in der Hitze unlösliche Fällung.

3-Keto-14-*epi*-ätio-cholansäure-methylester (?) (XIX).

26,5 mg Oxy-ester (XVII) in 0,4 cm³ Eisessig gelöst, mit 0,4 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessiglösung (1 Mol CrO₃) versetzt u. 2 Std. bei 18° stehen gelassen. Nach dieser Zeit war die Hauptmenge an CrO₃ verbraucht. Nach Zufügen von weiteren 0,04 cm³ CrO₃-Lsg. konnte nach 6-stündigem Stehen noch deutlich CrO₃ nachgewiesen werden. In dieser Zeit hatten sich dicke, kurze, wasserklare Prismen von (XIX) abgeschieden, die nach Abnutschen und Waschen mit Eisessig und Äther bei 200—206° schmolzen (4,2 mg). Eisessiglösung im Vakuum eingedampft, Rückstand in Chloroform-Äther aufgenommen, mit verd. H₂SO₄, verd. NaOH und Wasser gewaschen, getrocknet u. eingedampft. 22 mg Rohprodukt, aus Aceton-Äther 16 mg Krystalle vom Smp. 200—207°, die mit den obigen 4,2 mg im Molekularkolben bei 120—150° Badtemperatur und 0,02 mm sublimiert und aus reinem Chloroform unter Zusatz von etwas Aceton umkrystallisiert wurden. 13 mg Prismen vom Smp. 206—208°; $[\alpha]_D^{12} = +47,8^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,317$ in Chloroform).

13,132 mg Subst. zu 0,9971 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{12} = +0,63^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde nochmals sublimiert und direkt verbrannt.

3,092 mg Subst. gaben 8,585 mg CO₂ und 2,661 mg H₂O

C ₂₁ H ₃₂ O ₃ (332,47)	Ber. C 75,86	H 9,70%
	Gef. „ 75,77	„ 9,63%

14-*epi*-Ätio-cholansäure-methylester (?) (XXI).

15,5 mg Keto-ester (XIX) wurden in 0,5 cm³ reinem Eisessig gelöst, mit 2 cm³ reiner konz. HCl und 1,5 g amalgamierter Zinkwolle¹⁾ versetzt und 2 Std. auf dem Wasserbad unter Einleiten von HCl-Gas auf die Oberfläche des Reaktionsgemisches erwärmt. Nach weiterem Zusatz von 1,5 cm³ Eisessig u. 1 g amalgamierter Zn-Wolle wurde noch weitere 5 Std. erwärmt, darauf im Vakuum leicht eingengt, mit 4 cm³ H₂O versetzt u. mit Petroläther extrahiert. Waschen mit Wasser, Trocknen, Filtrieren und Eindampfen gab 12 mg Rückstand. Er wurde in Pentan gelöst und mit ca. 1 cm³ verd. Sodälösung geschüttelt, wobei sich das schwer lösliche Natriumsalz der Ätiosäure abschied, das mit frischem Pentan gewaschen und mit verd. HCl zerlegt wurde. Säure in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft. Smp. der rohen Säure (XX) 155—160°. Übliche Methylierung mit Diazomethan gab ca. 7 mg rohen Ester (XXI). Durch chromatographische Reinigung ca. 5 mg Krystalle (aus Methanol) vom Smp. 70—76°, die nach Sublimation im Hochvakuum bei 0,02 mm und 80° Badtemperatur aus einem Tropfen Äther auf Zusatz von wenig Methanol in schönen, wasserklaren Prismen krystallisierten. Smp. 75—76°. Ausbeute 3,5 mg.

Zur Analyse wurde nochmals im Hochvakuum sublimiert und direkt verbrannt.

2,378 mg Subst. gaben 6,859 mg CO₂ und 2,430 mg H₂O

C ₂₁ H ₃₄ O ₂ (318,48)	Ber. C 79,19	H 10,76%
	Gef. „ 78,71	„ 11,43%

Dihydro-monoanhydro-dihydro-gitoxigenin-acetat (XIIIa und XIIIb).

195 mg Monoanhydro-gitoxigenin-acetat (IX), Smp. 205—208°, in 3 cm³ reinem Eisessig mit 90 mg PtO₂·H₂O bei 18° hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war nach 10 Minuten praktisch beendet (ber. 37,3 cm³, aufgenommen 39,1 cm³). Filtrieren, Eindampfen u. Neutralwaschen in Chloroform gab 200 mg Rohprodukt (Schaum). In ca. 200 cm³ abs. Äther gelöst und vorsichtig eingengt. Der flockig-gallertige Niederschlag wurde abgenutscht und mit Äther gewaschen (40 mg), dann mehrmals aus Aceton-Äther umkry-

¹⁾ Zur Darstellung vgl. C. W. Shoppee, Helv. 27, 246 (1944).

stallisiert. Zu Drusen vereinigte dünne Plättchen vom Smp. 218—220°; $[\alpha]_D^{17} = +17,9^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,562$ in Chloroform).

15,576 mg Subst. zu 0,9971 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +0,28^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde 2 Std. bei 100° getrocknet.

3,688 mg Subst. gaben 9,653 mg CO₂ und 2,977 mg H₂O

C ₂₅ H ₃₈ O ₅ (418,55)	Ber. C 71,73	H 9,15%
Gef. „	71,43	„ 9,04%

Die erste Mutterlauge des obigen Isomeren gab bei weiterem Einengen 90 mg schön ausgebildete Nadelchen vom Smp. 160—174°, die nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Aceton-Äther schliesslich scharf bei 181—182° schmolzen (37 mg). $[\alpha]_D^{16} = -12,5^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,740$ in Chloroform).

17,35 mg Subst. zu 0,9971 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = -0,22^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde 3 Std. bei 100° getrocknet.

3,870 mg Subst. gaben 10,155 mg CO₂ und 3,159 mg H₂O

C ₂₅ H ₃₈ O ₅ (418,55)	Ber. C 71,73	H 9,15%
Gef. „	71,61	„ 9,13%

Dihydro-digitoxigenin-acetat (Xa und Xb).

200 mg Digitoxigenin-acetat (VI), Smp. 223—229° bzw. 231—233°, in 3 cm³ reinem Eisessig mit 90 mg PtO₂·H₂O bei 17° hydriert. Die Gasaufnahme war nach 10 Minuten beendet (ber. 26,9 cm³, aufgenommen 28,1 cm³). Analoge Aufarbeitung wie oben gab 206 mg Rohprodukt (Schaum). Beim Stehen mit ca. 10 cm³ abs. Äther schieden sich bald schöne Nadelchen aus, die bei 174—178° schmolzen (65 mg). Mehrmaliges Umkrystallisieren aus Aceton-Äther gab 25 mg (Xa) vom Smp. 186—187°; $[\alpha]_D^{15} = +8,3^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,931$ in Chloroform).

19,25 mg Subst. zu 0,9971 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +0,16^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse 4 Std. bei 100° getrocknet. Gew.-Verlust 0,021 mg.

3,596 mg Subst. gaben 9,449 mg CO₂ und 2,940 mg H₂O

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

Die Mischprobe mit (XIIIa) vom Smp. 181—182° schmolz bei 158—170°.

Aus der ersten Mutterlauge des Isomeren (Xa) liess sich durch stufenweise Krystallisation aus abs. Äther neben Mischfraktionen eine kleine einheitliche Fraktion isolieren, die in glänzenden, dünnen Blättchen vom Smp. 172—176° krystallisierte. Aus den Mischfraktionen konnten durch Animpfen noch weitere Mengen des Isomeren (Xb) erhalten werden, insgesamt 80 mg Blättchen vom Smp. 170—177°. Mehrmaliges Umkrystallisieren aus Aceton-Äther lieferte 35 mg einheitliches Material vom Smp. 178—179,5°; $[\alpha]_D^{14} = +14,0^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,961$ in Chloroform).

19,555 mg Subst. zu 0,9971 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = +0,275^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde 3 Std. bei 100° getrocknet. Gew.-Verlust 0,027 mg.

3,752 mg Subst. gaben 9,853 mg CO₂ und 3,088 mg H₂O

C ₂₅ H ₃₈ O ₅ (418,55)	Ber. C 71,73	H 9,15%
Gef. „	71,67	„ 9,21%

Die Mikroanalysen und U.V.-Absorptionsspektren wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung W. Manser) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

92. Über Steroide und Sexualhormone.

(128. Mitteilung¹⁾)

Herstellung digitaloider Aglykone vom Typus des Dianhydro-gitoxigenins

von Pl. A. Plattner und H. Heusser.

(29. III. 46.)

Bei der Einwirkung von N-Brom-succinimid auf das einfach ungesättigte Aglykon I wurde in guter Ausbeute das zwei Doppelbindungen aufweisende Butenolid II gebildet²⁾. Das Reaktionsprodukt wies aber neben der erwarteten U.V.-Absorptionsbande bei 273 m μ noch ein zweites Maximum geringerer Intensität (log ϵ = 2,42) bei 338 m μ auf³⁾. Es war zu vermuten, dass dieses zweite Maximum durch die Anwesenheit einer geringen Menge des dreifach ungesättigten Lactons III verursacht würde. Durch erneute Umsetzung des Aglykons II mit Brom-succinimid ist es uns in der Tat gelungen das dreifach ungesättigte Butenolid III in reiner Form herzustellen. Wie Dianhydro-gitoxigenin, das nach *Tschesche*⁴⁾ bei 340 m μ absorbiert, zeigt das neue Lacton im U.V.-Spektrum eine Bande bei 333 m μ (log ϵ = 4,32).

Einen weiteren Vertreter dieser im Ringe D zweifach ungesättigten Butenolide erhielten wir durch Einwirkung von N-Brom-succinimid auf β -Anhydro-digoxigenin-diacetat (V). Das Reaktionsprodukt, das 16,17-Dehydro-anhydro-digoxigenin-diacetat (VI) zeigt das gleiche U.V.-Absorptionsspektrum wie das Lacton III.

Dianhydro-gitoxigenin⁵⁾, die ähnlich gebauten Lactone III und VI und der im Ring D ebenfalls zwei Doppelbindungen aufweisende $\Delta^{14,15;16,17}$ -3 β -Acetoxy-ätiolo-choladien-säuremethylester⁶⁾ weisen ein typisches, ausserordentlich hohes spez. Drehungsvermögen von +300 bis +500^o auf. Die Einführung einer Doppelbindung in 16,17-Stellung der Anhydro-aglykone dürfte voraussichtlich für stereochemische Untersuchungen in dieser Reihe ein gewisses Interesse besitzen, da isomere Verbindungen, welche sich nur in Stellung 17 unterscheiden, nach dieser Methode identische Reaktionsprodukte liefern müssen.

Das für die obigen Versuche benötigte β -Anhydro-digoxigenin-diacetat (V) kann nach *Smith*⁷⁾ durch Erhitzen von Digoxigenin in

¹⁾ 127. Mitt. Helv. **29**, 477 (1946).

²⁾ *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und H. Heusser*, Helv. **29**, 473 (1946).

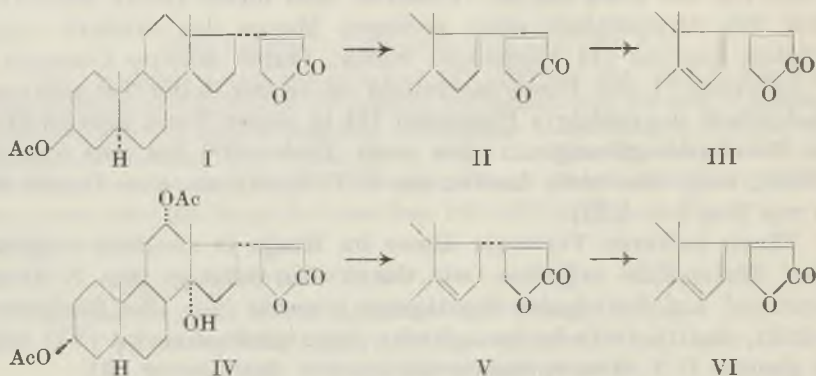
³⁾ Vgl. Helv. **29**, 475 (1946), Fig. A. ⁴⁾ *R. Tschesche*, B. **70**, 1554 (1937).

⁵⁾ *M. Cloetta*, Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **112**, 261 (1926); C. **1926**, II, 771.

⁶⁾ Bearbeitet von *J. Pataki*; vgl. dazu eine spätere Mitteilung dieser Reihe.

⁷⁾ *S. Smith*, Soc. **1930**, 2478.

Alkohol-Schwefelsäure und nachträgliche Acetylierung der Reaktionsprodukte hergestellt werden. Die Ausbeute beträgt ca. 35%, lässt also etwas zu wünschen übrig. Hunziker und Reichstein¹⁾ haben nun vor kurzem aus Digitoxigenin-acetat mit Pyridin-Phosphorochlorid bei Zimmertemperatur in einheitlicher Reaktion und guter Ausbeute das β -($\Delta^{14,15}$)-Anhydro-digitoxigenin-acetat erhalten. Wir haben nun versucht aus Digoxigenin-diacetat (IV) in gleicher Weise Wasser abzuspalten. Überraschenderweise reagierte das Diacetat IV auch bei Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 100° nicht. Erst bei 150° im Einschussrohr trat Wasserabspaltung zum Anhydro-Derivat V ein. Ähnliche Beobachtungen²⁾ haben wir auch beim Strophanthidin-3-monoacetat gemacht. Warum in diesen beiden Aglykonen die 14-Oxy-Gruppe nicht die gleiche Reaktionsfähigkeit besitzt wie diejenige des Digitoxigenins, versuchen wir durch weitere Reaktionen abzuklären.



Der Rockefeller Foundation in New York und der CIBA Aktiengesellschaft in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil³⁾.

β' -[$\Delta^{14,15;16,17}$ -3 β -Acetoxy-ätio-allo-choladienyl-(17)]- $\Delta^{\alpha',\beta'}$ -butenolid (III).

550 mg β' -[$\Delta^{16,17}$ -3 β -Acetoxy-ätio-allo-cholenyl-(17)]- $\Delta^{\alpha',\beta'}$ -butenolid (II)⁴⁾ wurden in 100 cm³ Tetrachlorkohlenstoff⁵⁾ mit 280 mg (= 1,1 Mol) Brom-succinimid unter Belichtung⁶⁾ zwei Stunden am Rückfluss gekocht. Der Tetrachlorkohlenstoff wurde im Vakuum abgedampft, der Rückstand in 25 cm³ Pyridin 45 Minuten zum Sieden erhitzt und nach Zusatz von 10 cm³ Acetanhydrid weitere 10 Minuten gekocht. Nach dem Verdampfen zur Trockne im Vakuum wurde der Rückstand in Äther aufgenommen, die

¹⁾ F. Hunziker und T. Reichstein, Helv. **28**, 1472 (1945).

²⁾ Bearbeitet von O. Ernst.

³⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

⁴⁾ L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und J. Pataki, Helv. **28**, 1360 (1945); L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und H. Heusser, Helv. **29**, 473 (1946).

⁵⁾ Das Produkt ist sehr schwer löslich in diesem Lösungsmittel.

⁶⁾ Vgl. Ch. Meystre, L. Ehmann, R. Neher und K. Miescher, Helv. **28**, 1252 (1945).

Äther-Lösung mit 2-n. Salzsäure, Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet, mit wenig Tierkohle versetzt und durch Aluminiumoxyd filtriert. Das dunkel gefärbte Rohprodukt (320 mg) wurde zur weiteren Reinigung an 10 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die Benzol-Äther-Eluate lieferten nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Aceton-Alkohol 75 mg derbe Rhomboeder vom Smp. 243—244°. Zur Analyse wurde das Präparat im Hochvakuum bei 210° sublimiert. Mit Tetranitromethan färbt sich die Substanz braun. Der *Legal*-Test ist positiv.

$[\alpha]_D^{17} = +502^{\circ}; +486^{\circ}$ ($c = 0,907; 0,854$ in Chloroform); $\lambda_{\max} = 332 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,35$

3,763 mg Subst. gaben 10,431 mg CO_2 und 2,773 mg H_2O

$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_4$ Ber. C 75,72 H 8,13%

Gef. „ 75,65 „ 8,24%

β -Anhydro-digoxigenin-diacetat (V)¹.

600 mg Digoxigenin-diacetat (IV) wurden mit 12 cm³ Pyridin und 3,2 cm³ Phosphorylchlorid 1½ Stunden im Einschussrohr auf 150°² erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde auf Eis gegossen und anschliessend in Äther aufgenommen. Nach üblichem Aufarbeiten und Behandeln des Rohproduktes mit Tierkohle lieferte die Krystallisation aus Methanol-Wasser 270 mg feine Nadeln vom Smp. 195—197°. Die Mutterlaugen ergaben nach chromatographischer Reinigung noch weitere 25 mg des gleichen Produktes neben 230 mg Ausgangsmaterial. Ausbeute 65%. Zur Analyse wurde das Präparat noch viermal aus Methanol-Wasser umkrystallisiert und anschliessend 16 Stunden im Hochvakuum bei 105° getrocknet. Smp. 197—198,5°.

$[\alpha]_D^{20} = +30,8^{\circ}; +28,9^{\circ}$ ($c = 1,123; 0,974$ in Chloroform)

3,742 mg Subst. gaben 9,690 mg CO_2 und 2,760 mg H_2O

$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_6$ Ber. C 71,02 H 7,95%

Gef. „ 70,67 „ 8,25%

Anhydro-16,17-dehydro-digoxigenin-diacetat (VI).

850 mg β -Anhydro-digoxigenin-diacetat (V) wurden in der gleichen Weise wie das Lacton I mit 400 mg Brom-succinimid in 10 cm³ Tetrachlorkohlenstoff umgesetzt und aufgearbeitet. Nach chromatographischer Reinigung krystallisierte die Substanz aus Alkohol in feinen Nadeln (500 mg). Zur Analyse wurde zuerst nochmals aus Alkohol, dann aus Aceton-Hexan umkrystallisiert und anschliessend drei Tage im Hochvakuum bei 110° getrocknet. Smp. 235—237°. Mit Tetranitromethan färbt sich die Substanz braun. Der *Legal*-Test ist positiv.

$[\alpha]_D^{17} = +387^{\circ}; +393^{\circ}$ ($c = 0,673; 0,589$ in Chloroform); $\lambda_{\max} = 332 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,25$

3,674 mg Subst. gaben 9,597 mg CO_2 und 2,471 mg H_2O

$\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_6$ Ber. C 71,34 H 7,54%

Gef. „ 71,29 „ 7,53%

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

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

¹) Vgl. S. Smith, Soc. 1930, 2478.

²) Vgl. F. Hunziker und T. Reichstein, Helv. 28, 1472 (1945).

93. Zur Kenntnis der Sesquiterpene.

(68. Mitteilung¹⁾)

Über das Bicyclo-[0, 3, 5]-decan

von Pl. A. Plattner, A. Fürst und K. Jirasek.

(29. III. 46.)

Mit der Aufklärung der Konstitution der Azulene hat sich die Erkenntnis angebahnt, dass eine grössere Zahl von Sesquiterpen-Verbindungen Derivate des Bicyclo-[0,3,5]-decans (IX) sind²⁾. Die Azulene $C_{15}H_{18}$, wie z. B. das Guaj-azulen, stellen die dehydrierten Grundkörper dieser Reihe dar und spielen demnach für diese Sesquiterpene eine ähnliche Rolle wie Cadalin und Eudalin für die Sesquiterpene mit Naphtalin-Skelett. Während nun die einfachsten Vertreter der letzteren Gruppe, Naphtalin und Decalin, leicht zugängliche und gut bekannte Verbindungen sind, ist in der Azulen-Reihe das dem Decalin analoge Produkt bis jetzt noch nicht beschrieben worden. Im Zusammenhang mit Versuchen zum Aufbau von Azulen aus Cycloheptanon haben wir jetzt diesen Kohlenwasserstoff, das Bicyclo-[0,3,5]-decan (IX) hergestellt.

Ausgehend von Cycloheptanon bzw. Cycloheptanon-carbonester (I)³⁾ liessen sich durch Kondensation mit Bromessigester oder mit β -Chlorpropionester die Cycloheptanon-(2)-essigsäure-(1) (II) und die Cycloheptanon-(2)-propionsäure-(1) (III) relativ leicht erhalten. Versuche, die letztere Verbindung oder deren Ester (IIIa) mit Kaliumcyanid in Reaktion zu bringen, führten präparativ nicht zum Ziel.

Die anschliessend durchgeführte Bestimmung der Dissoziationskonstanten der entsprechenden Cyanhydrine nach *Lapworth*⁴⁾ zeigte, dass in diesen Fällen das Gleichgewicht Keton-Cyanhydrin für eine präparative Auswertung der Reaktion wohl zu ungünstig liegt⁵⁾. Der Plan, auf dem Wege über das Cyanhydrin, das ungesättigte Nitril und die ungesättigte Säure zur Cycloheptan-propionsäure-(1)-carbonsäure-(2) und daraus durch Cyclisierung zum Bicyclo-[0,3,5]-decanon-(8) zu gelangen, musste deshalb aufgegeben werden.

Erfolgreicher waren Versuche, das Bicyclo-[0,3,5]-decan-Skelett ausgehend von der Cycloheptanon-(2)-essigsäure-(1) (II) aufzubauen. Der Äthylester der letzteren Säure konnte mit Brom-essigester und Zink nach *Reformatsky* sowohl in Benzol als auch in Äther umgesetzt werden. Im ersteren Lösungsmittel entstand dabei neben den er-

¹⁾ 67. Mitt. Helv. **28**, 1647 (1945).

²⁾ A. St. Pfau und Pl. A. Plattner, Helv. **19**, 858 (1936).

³⁾ Vgl. V. Prelog und W. Hinden, Helv. **27**, 1854 (1944).

⁴⁾ A. Lapworth, R. H. F. Manske und E. B. Robinson, Soc. **1927**, 2052; A. Lapworth und R. H. F. Manske, Soc. **1928**, 2533; **1930**, 1976; vgl. auch L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und H. Wild, Helv. **28**, 613 (1945).

⁵⁾ Vgl. dazu die Zahlenangaben im experimentellen Teil.

warteten Umsetzungsprodukten in nicht unbeträchtlicher Menge das Enol-lacton (IV) der Ausgangs-Säure. Dem krystallisierten Lacton (Smp. 56°), das auch direkt durch Behandlung der Säure (II) mit Acetanhydrid und Acetylchlorid erhalten werden kann, scheint nach seinem U.V.-Absorptionsspektrum ($\lambda = 218 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,5$)¹⁾ die Konstitution einer α, β -ungesättigten Verbindung zuzukommen.

Das Lacton nimmt in Eisessig-Lösung kein Brom auf und gibt mit Tetranitromethan keine Färbung. Dagegen fanden wir, im Gegensatz zu den bei der entsprechenden Verbindung der Cyclohexan-Reihe von *Newman* und *Van der Werf*²⁾ gemachten Beobachtungen, einen positiven Ausfall der *Legal*-Probe.

Hauptprodukt der Umsetzung des Cycloheptanon-essigesters mit Bromessigester und Zink ist offenbar der Lacton-ester (V); wenigstens lassen sich durch Destillation relativ leicht Fraktionen erhalten, deren Analyse und Molekularrefraktion mit dieser Deutung übereinstimmen³⁾. Über ähnliche Erfahrungen in der Cyclopentan-Reihe haben auch *Linstead* und *Meade*⁴⁾ berichtet. Bei der alkalischen Verseifung der Lacton-ester-Fraktionen erhielten wir in ca. 20-proz. Ausbeute eine ungesättigte Dicarbonsäure vom Smp. 175°. Der Rest des Verseifungsproduktes liess sich nicht zur Krystallisation bringen und wies bei der Titration ungefähr auf die Lacton-carbonsäure stimmende Werte auf. Nach Veresterung mit Schwefelsäure-Alkohol und erneuter Verseifung konnte aber daraus in ähnlicher Ausbeute wieder die oben erwähnte krystallisierte ungesättigte Säure (VI) erhalten werden. Durch mehrfache Wiederholung dieses Verfahrens lässt sich deshalb im Gegensatz zu den Angaben von *Linstead* und *Meade*⁴⁾⁵⁾ der Lacton-ester (V) für die weitere Synthese verwerten. Ob die Umwandlung des Lactons (V) in die α, β -ungesättigte Verbindung (VI) in der Hauptsache bei der Veresterung oder bei der Verseifung stattfindet, war nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Die experimentellen Befunde sprechen überwiegend zugunsten der letzteren Annahme.

Der Methylester der ungesättigten Säure weist ein U.V.-Absorptionsmaximum bei 222 m μ ($\log \epsilon = 4,25$) auf und lässt sich glatt zur ursprünglichen Säure verseifen, die demnach offenbar α, β -ungesättigt ist.

Eine mit obiger Säure isomere Verbindung vom Smp. 143° liess sich in geringerer Menge aus den letzten Mutterlaugen erhalten. Es liegt nach der Titration und Absorptionsmessung ebenfalls eine α, β -ungesättigte Dicarbonsäure vor, die sich demnach von der Säure vom Smp. 175° durch cis-trans-Isomerie (an der Doppelbindung) unterscheiden muss.

1) Die Messungen sind bei diesen kurzen Wellenlängen relativ schwierig und ungenau, so dass wir sie mit allem Vorbehalt wiedergeben.

2) Vgl. *M. Newman* und *C. A. Van der Werf*, *Am. Soc.* **67**, 233 (1945).

3) Als Verunreinigung kommen vor allem geringe Mengen von ungesättigten Diestern in Frage, worauf ausser dem schwach ungesättigten Charakter des Produktes auch die etwas zu hohen Äthoxyl-Werte hinweisen.

4) *R. P. Linstead* und *E. M. Meade*, *Soc.* **1934**, 937.

5) Vgl. dazu auch die Versuche in der Cyclohexan-Reihe von *Ch. K. Chuang* und *Ch. M. Ma*, *B.* **68**, 871 (1935).

Die ungesättigte Säure (VI) vom Smp. 175° gab bei der katalytischen Hydrierung unter den verschiedensten Bedingungen stets nur ein und dieselbe einheitlich scheinende Cycloheptan-diessigsäure-(1,2) (VII) (Smp. 82°). Auch bei der Herstellung verschiedener Derivate gelang es nie, Anzeichen für die Anwesenheit einer zweiten isomeren Säure zu finden. Selbst die Hydrierung der Lacton-ester-Fractionen (V) in Gegenwart von *Raney-Nickel* im Autoklaven, eine abgekürzte und etwas bequemere Methode zur Herstellung der gesättigten Dicarbonsäure (VII), lieferte als kristallisiertes Produkt stets nur die gleiche Cycloheptan-diessigsäure-(1,2) vom Smp. 82°. Da diese u. a. auch bei der Hydrierung mit Platin in saurer Lösung gebildet wird, nehmen wir in Analogie zu den Versuchen von *Linstead* und *Meade* an, dass sie das *cis*-Isomere darstellt.

Die Cyclisierung der Säure (VII) zum Bicyclo-[0,3,5]-decanon-(9) (VIII) liess sich glatt und mit guter Ausbeute durch Pyrolyse in Anwesenheit von Bariumhydroxyd erzielen. Beim Versuch, den Ringschluss fraktioniert durchzuführen¹⁾, um so eventuell vorhandene *cis*- und *trans*-Säure (VII) zu trennen, haben wir nur identische und einheitliche Keton-Fractionen erhalten²⁾.

Die letzte Stufe der Synthese, die Reduktion des Bicyclo-[0,3,5]-decanons-(9) zum Kohlenwasserstoff IX wurde nach *Wolff-Kishner* durchgeführt und bot keine weiteren Schwierigkeiten.

Zum Schluss seien noch die physikalischen Konstanten des Ketons (VIII) und des Kohlenwasserstoffs (IX) mit denjenigen analoger Hydronaphtalin-Derivate verglichen (vgl. Tab. A).

Tabelle A.

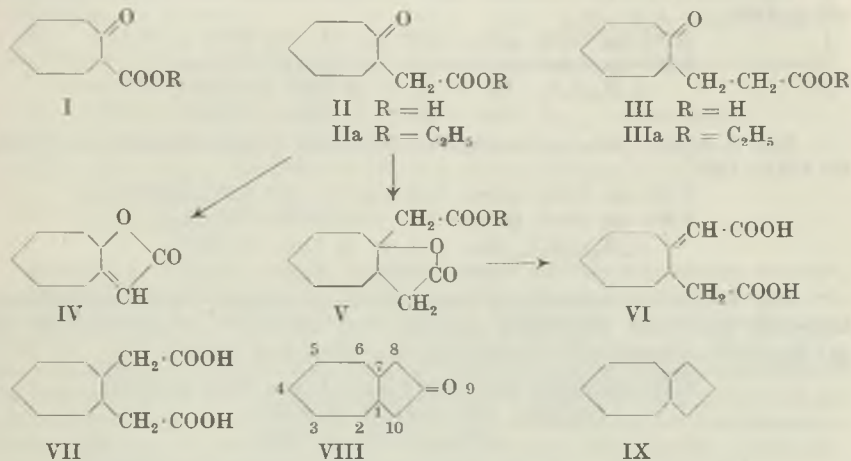
	d_4^{20}	n_D^{20}	M_D gef.	M_D ber.	EM_D
(<i>cis</i> ?)-Bicyclo-[0,3,5]-decan.	0,877	1,474	44,26	43,98	+ 0,28
<i>cis</i> -Decalin	0,895	1,480	43,80		- 0,10
<i>trans</i> -Decalin	0,869	1,469	44,28		+ 0,30
(<i>cis</i> ?)-Bicyclo-[0,3,5]- decanon-(9)	0,993	1,487	44,07	43,99	+ 0,08
<i>cis</i> - β -Decalon	1,004	1,493	44,02		+ 0,03
<i>trans</i> - β -Decalon	0,976	1,482	44,34		+ 0,35

Wie aus dieser Zusammenstellung ersichtlich ist, stehen die Konstanten des Ketons (VIII), insbesondere die Molekularrefraktion, in Einklang mit der Deutung als *cis*-Derivat. Dass dabei sowohl die

¹⁾ *R. P. Linstead* und *E. M. Meade*, *Soc.* **1934**, 945, konnten durch fraktionierte Ketonisierung die beiden *cis*- und *trans*-Cyclopentan-diessigsäuren-(1,2) voneinander trennen. Vgl. auch *J. W. Barrett* und *R. P. Linstead*, *Soc.* **1935**, 441.

²⁾ Die Konstitution dieses Ketons wurde durch seine Überführung in 2-Äthyl- bzw. 2-Propyl-azulen bestätigt. *Pl. A. Plattner*, *A. Fürst* und *K. Jirasek*, *Helv.* **29**, 740 (1946).

Dichten als auch die Brechungen des Bicyclo-[0,3,5]-Derivates etwas kleiner sind als diejenigen des cis-Decalin-Derivates, scheint einer allgemein zu beobachtenden Regelmässigkeit zu entsprechen, die sich auch beim Vergleich von Guaj-azulen mit Cadalin bzw. entsprechender Hydrierungsprodukte ergibt. Unter Berücksichtigung dieser Regel ordnen sich auch die Konstanten des Kohlenwasserstoffs (IX) in die Reihe ein, indem sie zwar tiefer sind als diejenigen des cis-, aber höher als diejenigen des trans-Decalins. Ein eingehenderer Vergleich¹⁾ kann aber erst durchgeführt werden, wenn auch die trans-Verbindung der Bicyclo-[0,3,5]-decan-Reihe bekannt sein wird. Entsprechende Versuche sind im Gange.



Experimenteller Teil²⁾.

Cycloheptanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester (I) wurde nach den Angaben von V. Prelog und W. Hinden³⁾ aus Cycloheptanon und Oxalsäure-diäthylester hergestellt. Die Feststellung dieser Autoren, wonach durch Borsäure-Zusatz bei der CO-Abspaltung die Ausbeute verbessert wird, konnte bestätigt werden. Das erhaltene Präparat zeigte folgende Konstanten: Sdp. 125—126° (12 mm); $n_D^{14} = 1,4759$; $d_4^{14} = 1,0624$.

Cycloheptanon-(2)-propionsäure-(1) (III).

36,8 g Cycloheptanon-carbonsäure-äthylester, 27,3 g β -Chlorpropionsäure-äthylester, 0,3 g NaJ und 80 cm³ absoluter Alkohol wurden vermisch. Dazu liess man unter Kühlung und Schütteln innert einer halben Stunde eine Lösung von 4,6 g Natrium in 100 cm³ absolutem Alkohol zutropfen, wobei bereits Abscheidung vom Natriumchlorid eintrat. Nach zweistündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde während einer Stunde zum Sieden erhitzt. Dann wurde der Alkohol abgedampft und der Ansatz auf Eis gegossen. Nach Abtrennen der Säuren mit Hydrogencarbonat-Lösung wurden 45,5 g neutrale Anteile erhalten. Die Destillation des Rohproduktes aus zwei solchen Umsetzungen ergab nach Entfernen eines geringen Vorlaufes 75,3 g Cycloheptanon-(2)-carbonsäure-(1)-propionsäure-(1)-diäthylester (Sdp. 120—123°, 0,4 mm).

¹⁾ Vgl. dazu die Arbeiten von Linstead und Mitarbeitern in der Bicyclo-[0,3,3]-octan-Reihe. Soc. 1934, 950; 1935, 437. ²⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

³⁾ Helv. 27, 1856 (1944); vgl. R. H. F. Manske und L. Ch. Leitch, C. 1936, I, 4723.

In Übereinstimmung mit Erfahrungen, die bei der entsprechenden Fünfring-Verbindung¹⁾ gemacht wurden, gibt die Substanz keine Keton-Derivate (Semicarbazon, p-Nitrophenylhydrazon).

36,9 g Diäthylester wurden mit 70 g Ba(OH)₂·8H₂O, 480 cm³ Wasser und 220 cm³ Methanol 17 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Dann wurde das Methanol mit Wasserdampf abgeblasen, der Rückstand angesäuert und mit Äther extrahiert. Die erhaltenen 17,6 g Rohsäuren ergaben nach der Destillation 14,7 g (62% der Theorie) ölige Cycloheptanon-(2)-propionsäure-(1) vom Sdp. 131—133,5° (0,1 mm). $d_D^{15} = 1,1111$; $n_D^{15} = 1,4934$; M_D Ber.: 47,73, Gef. 48,22.

3,770 mg Subst. gaben 8,987 mg CO₂ und 2,906 mg H₂O

C₁₀H₁₆O₃ Ber. C 65,19 H 8,75%

Gef. „ 65,05 „ 8,63%

Das Semicarbazon schmilzt nach Umkrystallisieren aus Äthanol-Wasser bei 192,5—193°.

3,785 mg Subst. gaben 7,599 mg CO₂ und 2,704 mg H₂O

2,207 mg Subst. gaben 0,346 cm³ N₂ (18°, 722 mm)

C₁₁H₁₉O₃N₃ Ber. C 54,75 H 7,94 N 17,42%

Gef. „ 54,79 „ 7,99 „ 17,46%

Das S-Benzyl-thiuroniumsalz schmilzt nach Umkrystallisieren aus Alkohol bei 158,5—159°.

3,752 mg Subst. gaben 8,452 mg CO₂ und 2,561 mg H₂O

4,308 mg Subst. gaben 0,310 cm³ N₂ (19°, 732 mm)

C₁₈H₂₆O₃N₂S Ber. C 61,68 H 7,48 N 7,99%

Gef. „ 61,48 „ 7,64 „ 8,10%

Der Äthylester wurde durch Kochen der Säure mit alkoholischer Schwefelsäure hergestellt und durch Destillation gereinigt. Sdp. 150—152° (12 mm) bzw. 80—82° (0,1 mm); $d_4^{15} = 1,0355$; $n_D^{15} = 1,4674$; M_D Ber. 57,08, Gef. 56,93.

3,734 mg Subst. gaben 9,289 mg CO₂ und 3,145 mg H₂O

C₁₂H₂₀O₃ Ber. C 67,89 H 9,50%

Gef. „ 67,89 „ 9,42%

Umsetzung von Cycloheptanon-(2)-propionsäure-(1) und deren Äthylester mit HCN.

In präparativen Versuchen konnte keine Umsetzung des Esters mit HCN zum Cyanhydrin beobachtet werden²⁾.

Die quantitative Verfolgung der Reaktion nach den Angaben von Lapworth³⁾ mit Tri-isoamylamin als Katalysator bei 20° zeigte, dass dieser Weg nicht gut zum Ziele führen kann. Die Resultate der von uns durchgeführten Messungen der Gleichgewichtskonstanten für die Reaktion der Säure (III) bzw. ihres Esters (IIIa) mit HCN sind in der folgenden Tabelle B angegeben. Messungen am Cycloheptanon zeigten eine gute Übereinstimmung mit dem von Lapworth gefundenen Wert.

Cycloheptanon-(2)-essigsäure-(1) (II).

Cycloheptanon-(2)-carbonsäure-(1)-essigsäure-(1)-diäthylester wurde in ähnlicher Weise hergestellt, wie es oben für das entsprechende Propionsäure-Derivat beschrieben ist. Aus 46 g Cycloheptanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester und 42 g Bromessigester konnten 63,5 g rohes Produkt erhalten werden. Zur Analyse wurde ein bei 12 mm destilliertes Produkt verwendet.

Sdp. 172—173°; $d_4^{15} = 1,1041$; $n_D^{15} = 1,4774$

¹⁾ A. H. Cook und R. P. Linstead, Soc. 1934, 953.

²⁾ In der Cyclopentan-Reihe liess sich die analoge Reaktion mit sehr guten Ausbeuten durchführen. A. H. Cook und R. P. Linstead, Soc. 1934, 954.

³⁾ A. Lapworth und R. H. F. Manske, Soc. 1928, 2533; 1930, 1976. Vgl. auch L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und H. Wild, Helv. 28, 613 (1945).

3,457 mg Subst. gaben 7,853 mg CO₂ und 2,573 mg H₂OC₁₄H₂₂O₅ Ber. C 62,20 H 8,20%

Gef. „ 61,99 „ 8,33%

Tabelle B.

Keton	Ver- such Nr.	Zeit h	N _A	N _T	N _{HCN}	N _K	N _{Cy}	K
Cycloheptanon*)	1	45	9,34	8,43	4,13	5,04	4,30	0,097
	2	45	9,34	8,43	4,11	5,02	4,32	0,095
	3	45	9,34	8,43	3,99	4,90	4,44	0,088
Cycloheptanon-(2)- propionsäure-(1) }	1	22	8,43	8,41	8,37	8,39	0,04	35
	2	87	8,43	8,41	8,04	8,06	0,37	3,5
Cycloheptanon-(2)- propionsäure-(1)-äthyl- ester	1	68	10,4	8,05	6,75	9,10	1,30	0,94

*) *Lapworth*¹⁾ findet K = 0,0796.N_A = Millimol Keton Einwaage; N_T = HCN total; N_{HCN} = Rest-HCN;N_K = Rest-Keton; N_{Cy} = gebildetes Cyanhydrin; N_K = N_A - N_{Cy};N_{Cy} = N_T - N_{HCN}. Die N-Werte beziehen sich auf Millimol in 50 cm³.

$$K = \frac{[\text{HCN}] \cdot [\text{Keton}]}{[\text{Cyanhydrin}]} \text{ (in Mol/Liter)}$$

Semicarbazon und p-Nitrophenylhydrazon konnten auch hier nicht erhalten werden²⁾.

Cycloheptanon-(2)-essigsäure-(1) konnte aus dem Diester sowohl durch saure wie auch durch alkalische Verseifung erhalten werden. Vorversuche zeigten, dass die Verseifung des destillierten Diesters keine wesentlichen Vorteile mit sich bringt. 59,7 g roher, undestillierter Diester wurden während 7 Stunden auf dem Wasserbad mit 150 cm³ konz. Salzsäure erhitzt. Anschließend wurde die Salzsäure am Vakuum entfernt und der Rückstand getrocknet; Ausbeute 37 g. Die Säure liess sich auch nach der Destillation im Vakuum nicht in kristallisierter Form erhalten. Das aus dem Destillat hergestellte Semicarbazon schmolz bei 170° (aus Methanol).

3,651 mg Subst. gaben 7,060 mg CO₂ und 2,448 mg H₂O2,360 mg Subst. gaben 0,398 cm³ N₂ (22°, 724 mm)C₁₀H₁₇O₃N₃ Ber. C 52,85 H 7,54 N 18,49%

Gef. „ 52,78 „ 7,50 „ 18,58%

Das S-Benzylthiuroniumsalz schmilzt nach Umkrystallisieren aus Alkohol bei 159°.

3,786 mg Subst. gaben 8,407 mg CO₂ und 2,460 mg H₂O3,298 mg Subst. gaben 0,250 cm³ N₂ (22°, 724 mm)C₁₇H₂₄O₃N₂S Ber. C 60,69 H 7,19 N 8,33%

Gef. „ 60,60 „ 7,27 „ 8,35%

Der Äthylester (IIa) wurde aus roher Cycloheptanon-(2)-essigsäure durch Kochen mit Äthanol-Schwefelsäure hergestellt und nach der üblichen Aufarbeitung am Wasserstrahlvakuum destilliert. Die Hauptfraktion siedet bei 140—143° (12 mm) und zeigt folgende Konstanten:

$$d_4^{15,5} = 1,0476; n_D^{15,5} = 1,4664; M_D \text{ Ber. } 52,46 \text{ Gef. } 52,45$$

3,766 mg Subst. gaben 9,177 mg CO₂ und 3,081 mg H₂OC₁₁H₁₈O₃ Ber. C 66,64 H 9,19%

Gef. „ 66,50 „ 9,15%

1) *A. Lapworth* und *R. H. F. Manske*, Soc. 1928, 2533; 1930, 1976.2) Vgl. *R. P. Linstead* und *E. M. Meade*, Soc. 1934, 935.

Das p-Nitrophenylhydrazon des Äthylesters schmilzt bei 168° (umkristallisiert aus Alkohol).

3,779 mg Subst. gaben 8,512 mg CO₂ und 2,330 mg H₂O

2,109 mg Subst. gaben 0,247 cm³ N₂ (20°, 711 mm)

C₁₇H₂₃O₄N₃ Ber. C 61,24 H 6,95 N 12,61%
Gef. „ 61,47 „ 6,90 „ 12,77%

Umsetzung von Cycloheptanon-(2)-essigsäure-(1)-äthylester
nach *Reformatsky*.

a) in Benzol: 30 g Cycloheptanon-(2)-essigsäure-(1)-äthylester wurden in zwei Ansätzen zu je 15 g mit je 7,5 g Zinkfällern und 18,7 g Brom-essigester wie folgt umgesetzt: in einem trockenen Bromierungskolben wurde das Zink mit etwas Jod angeätzt und dazu der Ester, gelöst in 50 cm³ Benzol, zugegeben. Durch Abdestillieren von wenig Lösungsmittel wurde das Gemisch getrocknet. Hierauf liess man den in Benzol gelösten Brom-essigester zulaufen, wobei die Reaktion in Gang kam. Sie hielt während ca. 10 Minuten an und wurde durch Erwärmen während 45 Minuten vervollständigt. Nun wurde die noch heisse Lösung durch Filtrieren (Glasnutsche) vom unverbrauchten Zink befreit und das Filtrat mit Eis-Schwefelsäure zerlegt. Nach der üblichen Aufarbeitung konnten aus den vereinigten Ansätzen 24,1 g ölige Neutralteile und 1,8 g Säuren erhalten werden.

b) in Äther: aus einem Ansatz mit 13 g Cycloheptanon-(2)-essigsäure-(1)-äthylester, 6,5 g Zinkfolien und 14 g Bromessigester in 45 cm³ absolutem Äther konnten nach Selbstreaktion während einer halben Stunde und Kochen (1 Stunde) 13 g rohe Neutralteile und 0,5 g Säuren erhalten werden.

Bei einem Versuch, den Cycloheptanon-(2)-essigsäure-(1)-äthylester mit Cyan-essigester zu kondensieren, wurde unter den gleichen Bedingungen, bei welchen Cyclopentanon-(2)-essigsäure-(1)-äthylester reagiert¹⁾, nur Ausgangsmaterial zurückgewonnen.

Aufarbeitung der Umsetzungsprodukte. 34,9 g neutrale Rohprodukte aus Umsetzungen in Benzol wurden im Hochvakuum (0,2 mm) destilliert. Frakt. 1: 88—105°, 8,5 g, flüssig; Frakt. 2: 105—135°, 8,8 g, zum Teil fest; Frakt. 3: 135—160°, 12,1 g, flüssig.

a) Aus der Frakt. 1 konnten nach Destillation (139—142°, 13 mm) 7,4 g Ausgangsmaterial (IIIa) erhalten werden (p-Nitrophenylhydrazon).

b) Aus Frakt. 2 wurden die festen Anteile abgetrennt (1,1 g). Das Produkt schmolz bei 47°; nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther-Hexan wurde der konstante Schmelzpunkt von 55—56° erreicht. Der *Legal-Test* ist positiv. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 40° sublimiert.

3,660 mg Subst. gaben 9,507 mg CO₂ und 2,625 mg H₂O

C₉H₁₂O₂ Ber. C 71,02 H 7,95%
Gef. „ 70,89 „ 8,03%

Es liegt das Enol-lacton (IV) der Cycloheptanon-(2)-essigsäure-(1) vor.

150 mg wurden mit 5 cm³ 10-proz. alkoholischer Kalilauge gekocht. Die Aufarbeitung ergab 130 mg der flüssigen Säure (II), die als Semicarbazon bzw. S-Benzylthiuroniumsalz identifiziert wurde. Das Lacton konnte in guter Ausbeute aus Cycloheptanon-(2)-essigsäure-(1) durch Kochen mit Acetanhydrid und einigen Tropfen Acetylchlorid und Reinigung durch Destillation (105°, 0,3 mm) erhalten werden²⁾. Bei den in Äther durchgeführten Umsetzungen nach *Reformatsky* konnte die Bildung des Enol-lactons nicht beobachtet werden.

c) Der flüssige Anteil der Frakt. 2 und die Frakt. 3 bestehen zur Hauptsache aus dem Lacton-ester (V); daneben dürften sie aber auch ungesättigten Diester (VI) ent-

¹⁾ R. P. *Linstead* und E. M. *Meade*, Soc. 1934, 941. In der Cyclohexan-Reihe verliefen ähnliche Versuche ebenfalls negativ. Ch. K. *Chuang* und Ch. M. *Ma*, B. 68, 871 (1935).

²⁾ Vgl. M. S. *Newman* und C. A. *Van der Werf*, Am. Soc. 67, 233 (1945).

halten. Aus dem unscharf siedenden Gemisch liess sich durch mehrfache sorgfältige Destillation eine Fraktion abtrennen, die annähernd reinen Lacton-ester darstellt.

Sdp. 134° (0,1 mm); $d_4^{15} = 1,1342$; $n_D^{15} = 1,4908$

M_D Ber. 61,14 Gef. 61,34

3,928 mg Subst. gaben 9,317 mg CO₂ und 2,894 mg H₂O

3,140 mg Subst. verbr. 3,753 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃

C₁₃H₂₀O₄ Ber. C 64,98 H 8,39 OC₂H₅ 17,94%

Gef. „ 64,73 „ 8,24 „ 18,74%

1,02 g einer solchen Fraktion wurden mit alkoholischer Kalilauge verseift. Verbrauch: 8,39 cm³ 1-n. KOH; Ber. für den Lacton-ester: 8,50 cm³, für Oxy-diester: 7,12 cm³, für ungesättigten Diester: 7,62 cm³.

Cycloheptyliden-diessigsäure-(1,2) (VI).

Bei der Aufarbeitung des obigen Versuches wurden 645 mg Rohsäuren isoliert, von denen 140 mg kristallisierten. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther schmolz die Säure bei 170°. 50 mg davon verbrauchten bei der Titration 4,69 cm³ 0,1-n. KOH; berechnet für die ungesättigte Dicarbonsäure 4,70 cm³. Aus weiteren 8,05 g dieser Fraktion konnten nach ähnlicher Behandlung 6,50 g Rohsäuren und dann 1,65 g kristallisierte Säuren isoliert werden.

Nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Wasser-Alkohol wurde ein bei 171—172°¹⁾ schmelzendes Präparat analysiert.

3,790 mg Subst. gaben 8,640 mg CO₂ und 2,564 mg H₂O

C₁₁H₁₆O₄ Ber. C 62,25 H 7,60%

Gef. „ 62,21 „ 7,57%

Es liegt die ungesättigte Dicarbonsäure (VI) vor.

Der Dimethylester wurde mit Diazomethan hergestellt und durch Destillation (158°, 12 mm) gereinigt.

3,600 mg Subst. gaben 8,539 mg CO₂ und 2,722 mg H₂O

C₁₃H₂₀O₄ Ber. C 64,98 H 8,39%

Gef. „ 64,73 „ 8,46%

U.V.-Absorptionsspektrum in Alkohol: $\lambda_{\max} 222 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,25$.

Nach der alkalischen Verseifung konnte hier quantitativ die kristallisierte Ausgangssäure zurückgewonnen werden.

Durch Behandlung der rohen „Lacton-ester-Fractionen“ mit HBr-Alkohol oder Thionylchlorid-Pyridin vor der Verseifung liess sich keine Steigerung der Ausbeuten an kristallisierter ungesättigter Säure (VI) erzielen.

330 mg der öligen Mutterlauge wurden titriert; Verbrauch: 16,72 cm³ 0,1-n. KOH; Ber. für Lacton-säure: 15,55 cm³, für Oxy-disäure: 28,7 cm³ und für die ungesättigte Säure 31,2 cm³.

Das Material besteht demnach zum grössten Teil aus Lacton-säure. Nach Verseifung mit Äthanol-Schwefelsäure und erneuter Verseifung des destillierten Esters lieferte es wieder in ca. 25-proz. Ausbeute die ungesättigte Dicarbonsäure (VI). Aus den letzten Mutterlaugen schieden sich nach längerem Stehen erneut Krystalle ab; diese schmolzen roh bei 130—135°. Nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Aceton-Petroläther wurde der konstante Schmelzpunkt von 141—143° erreicht. Die Substanz erwies sich bei der Titration als zweibasisch.

55 mg Subst. verbr. 5,4 cm³ 0,1-n. NaOH, Ber. 5,18 cm³

3,782 mg Subst. gaben 8,634 mg CO₂ und 2,578 mg H₂O

C₁₁H₁₆O₄ Ber. C 62,25 H 7,60%

Gef. „ 62,30 „ 7,63%

Der Dimethylester dieser Säure, erhalten durch Umsetzung mit Diazomethan, sott im Kragenkolben bei einer Badtemperatur von 170° (12 mm).

1) Einzelne Präparate zeigten Schmelzpunkte, die bis 175° stiegen.

4,056 mg Subst. gaben 9,666 mg CO₂ und 3,065 mg H₂O

C₁₃H₂₀O₄ Ber. C 64,98 H 8,39%

Gef. „ 65,04 „ 8,46%

U.V.-Absorptionsspektrum: λ_{\max} 226; log ϵ = 4,2.

Die alkalische Verseifung dieses Esters lieferte die Ausgangssäure vom Smp. 141—143° zurück.

Cycloheptan-1,2-diessigsäure (VII).

4,50 g der ungesättigten Dicarbonsäure (VI) (Smp. 175°) wurden in 150 cm³ Eisessig mit 100 mg PtO₂ hydriert; dabei wurde rasch ein Mol Wasserstoff verbraucht. Nach Eindampfen der filtrierten Lösung krystallisierten auf Zugabe von einigen Tropfen Wasser 4,09 g einer Säure vom Smp. 79—82° aus. Eine Probe wurde aus Wasser umkrystallisiert, wobei der Schmelzpunkt auf 50—51° sank. Analysiert wurde ein Präparat, das ca. 48 Stunden an der Luft gelegen hatte.

3,746 mg Subst. gaben 7,918 mg CO₂ und 2,710 mg H₂O

C₁₁H₁₈O₄·H₂O Ber. C 56,88 H 8,68%

Gef. „ 57,68 „ 8,10%

Eine Probe der niedrig schmelzenden Säure wurde 24 Stunden bei Zimmertemperatur über P₂O₅ am Hochvakuum getrocknet.

3,702 mg Subst. gaben 8,346 mg CO₂ und 2,823 mg H₂O

C₁₁H₁₈O₄ Ber. C 61,66 H 8,47%

Gef. „ 61,52 „ 8,53%

Eine zweite Probe vom Smp. 51° wurde längere Zeit über CaCl₂, dann an der Luft liegen gelassen. Der Schmelzpunkt war auf 80—82° gestiegen.

3,682 mg Subst. gaben 8,310 mg CO₂ und 2,826 mg H₂O

C₁₁H₁₈O₄ Ber. C 61,66 H 8,47%

Gef. „ 61,59 „ 8,58%

Das Mono-S-benzyl-thiuroniumsalz schmilzt nach Umkrystallisieren aus Alkohol bei 176°.

3,846 mg Subst. gaben 8,448 mg CO₂ und 2,515 mg H₂O

2,927 mg Subst. gaben 0,197 cm³ N₂ (17°, 718 mm)

C₁₉H₂₈O₄N₂S Ber. C 59,97 H 7,42 N 7,36%

Gef. „ 59,94 „ 7,32 „ 7,48%

Der p-Phenyl-phenacylester schmilzt nach Umkrystallisieren aus Alkohol bei 132°.

3,807 mg Subst. gaben 10,857 mg CO₂ und 2,162 mg H₂O

C₃₉H₃₆O₆ Ber. C 77,72 H 6,36%

Gef. „ 77,83 „ 6,36%

Die gleiche Säure wurde auch bei der Hydrierung mit Platin in Feinsprit und mit Palladiumkohle in alkalischem Medium erhalten. Der Dimethylester der bei 174° schmelzenden ungesättigten Säure ergab nach Hydrierung mit Platin-Eisessig und Verseifung ebenfalls die Verbindung (VII). Hydriert man die ungesättigte Dicarbonsäure vom Smp. 141—143°, so entsteht wiederum die gleiche Säure.

Präparativ am einfachsten liess sich die gesättigte Dicarbonsäure (VII) durch direkte Hydrierung der rohen „Lacton-ester-Fractionen“ in alkalischem Medium erhalten.

7,00 g einer zwischen 135—137° (0,5 mm) siedenden Fraktion wurden in 80 cm³ wässrig-alkoholischer Kalilauge (12 g) gelöst und im Autoklaven mit platinisiertem Raney-Nickel (aus 1 g Legierung) über Nacht bei 150—160°, 100 Atm. hydriert. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser verdünnt, mit Salzsäure angesäuert und die in ziemlichen Mengen aus dem Einsatzgefäss stammende Kieselsäure durch Filtration entfernt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 0,8 g Neutralteile und 4,3 g ölige Säuren erhalten. 3,1 g davon ergaben nach Behandeln mit Tierkohle in Äther 2,7 g farblose Säuren, wovon aus Aceton-Wasser 1,04 g krystallisierten, Smp. 45—50°. Nach Umkrystallisieren aus Wasser schmolz die analysenreine Cycloheptan-1,2-diessigsäure bei 51—52°. Zur Analyse wurde 36 Stunden am Hochvakuum getrocknet.

3,799 mg Subst. gaben 8,584 mg CO₂ und 2,855 mg H₂O
 6,118 mg Subst. wurden in 5 cm³ Alkohol gelöst und mit 0,01-n. KOH heiss
 titriert. Verbrauch wurden 5,882 cm³ 0,01-n. KOH

C₁₁H₁₈O₄ Ber. C 61,66 H 8,47% Äqu.-Gew. 107,13
 Gef. „ 61,66 „ 8,41% „ 104,1

Bicyclo-[0,3,5]-decanon-(9) (VIII).

Vorversuche zeigten, dass die Ketonisierung der Cycloheptan-diessigsäure zum Bicyclo-[0,3,5]-decanon nach den folgenden Methoden durchgeführt werden kann. 1. nach *Blanc* aus dem Anhydrid, 2. nach *Dieckmann* aus dem Diäthylester, 3. durch Pyrolyse des Bariumsalses. Dabei konnten nach der letzteren Methode die besten Ausbeuten erreicht werden.

2,90 g Dicarbonsäure (VII) Smp. 78—82° wurden mit 320 mg Ba(OH)₂·8H₂O fein zerrieben und in einem Destillierkolben mit tiefsitzendem Ansatz erhitzt. Bei 260° Badtemperatur begann die Keton-Entwicklung. Zwischen 190—220° (Badtemperatur 275—285°) ist die Destillation lebhaft. Sobald die Keton-Bildung nachliess, wurde das Reaktionsgefäss an die Wasserstrahlpumpe angeschlossen und so das bereits gebildete Keton entfernt. Nun wurde die Vorlage gewechselt und die Badtemperatur langsam auf 350° gesteigert; dabei entstand noch eine geringe Menge des Ketons. Proben aus allen Fraktionen gaben identische Semicarbazone.

4,83 g Cyclisierungsprodukt aus 6,99 g Dicarbonsäure wurden in Äther aufgenommen und von den sauren Anteilen (350 mg) befreit. Es verblieben 3,70 g Keton. Diese wurden im Wasserstrahlvakuum (12 mm) destilliert. Frakt. 1: 111—112,5°, 0,465 g, n_D¹⁸ = 1,4868; Frakt. 2: 112,5—113°, 2,765 g, n_D¹⁸ = 1,4878; Frakt. 3: über 113°, 0,250 g, n_D¹⁸ = 1,4862. Alle drei Fraktionen geben identische, einheitliche Semicarbazone (Umkrystallisation nach dem Dreieckschema) vom Smp. 222—223° (aus Methanol).

3,642 mg Subst. gaben 8,427 mg CO₂ und 3,003 mg H₂O

2,345 mg Subst. gaben 0,419 cm³ N₂ (18°, 729 mm)

C₁₁H₁₉ON₃ Ber. C 63,12 H 9,15 N 20,08%
 Gef. „ 63,14 „ 9,23 „ 20,10%

Das Semicarbazon wurde mit der vierfachen Menge Oxalsäure durch Destillation mit Wasserdampf zersetzt. Sdp. 112° (11 mm).

d₄¹⁷ = 0,9951; n_D¹⁷ = 1,4878; M_D Ber. 43,99 Gef. 44,07

3,966 mg Subst. gaben 11,441 mg CO₂ und 3,688 mg H₂O

C₁₀H₁₆O Ber. C 78,89 H 10,60%
 Gef. „ 78,73 „ 10,41%

Bicyclo-[0,3,5]-decan (IX).

150 mg Semicarbazone des Bicyclo-decanons wurden nach der Vorschrift von *Cook* und *Linstead*¹⁾ mit 140 mg KOH trocken erhitzt. Dabei schmilzt die Masse und Ammoniak entweicht. Bei 200—210° geht der gebildete Kohlenwasserstoff über, ohne dass der Rückstand verkohlt. Das Destillat wurde in Äther aufgenommen, mit NaHSO₃-Lösung geschüttelt und aufgearbeitet. Rohausbeute 85 mg. Der Kohlenwasserstoff destilliert im Kragenkolben bei ca. 80° (11 mm). Zur Analyse wurde über Natrium destilliert.

3,704 mg Subst. gaben 11,790 mg CO₂ und 4,348 mg H₂O

C₁₀H₁₈ Ber. C 86,88 H 13,12%
 Gef. „ 86,87 „ 13,13%

10,536 mg Subst. gaben 12,016 mm³ Vol. bei 21°

d₄²¹ = 0,8768; n_D²¹ = 1,4734; M_D Ber. 43,98 Gef. 44,26

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

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

1) Vgl. *A. H. Cook* und *R. P. Linstead*, Soc. 1934, 956.

94. Zur Kenntnis der Sesquiterpene.

(69. Mitteilung¹⁾)

Über eine neue Azulene-Synthese

von Pl. A. Plattner, A. Fürst und K. Jirasek.

(29. III. 46.)

Die meisten der bis jetzt hergestellten Azulene sind nach dem erstmals für die Synthese des Vetivazulens²⁾ verwendeten Prinzip, d. h. durch Anlagerung von Diazo-essigester an Indane, gewonnen worden. In einzelnen Fällen ist der Aufbau des Bicyclo-[0,3,5]-decan-Systems durch Ringerweiterung mit Diazomethan aus den entsprechenden Hydrindanon³⁾ oder durch *Demjanow*'sche Umlagerung von Aminomethyl-hydrindanen⁴⁾ erfolgt, während die allerersten Azulene-Synthesen⁵⁾ ihren Ausgang von dem nach *Hückel*⁶⁾ aus $\Delta^{9,10}$ -Octalin, bzw. Cyclodecan-dion-(1,6) erhältlichen Cyclopenteno-cycloheptanon nahmen.

Von allen diesen Methoden ist zweifellos die Diazo-essigester-Methode die einfachste und schnellste. Sie besitzt jedoch den grossen Nachteil, in gewissen Fällen besonders in bezug auf die Substituenten in 5, 6 und 7 nicht eindeutig zu sein⁷⁾ und lässt sich vor allem für die Herstellung von in Stellung 6 substituierten Azulen nicht allgemein verwenden.

Wir haben deshalb versucht, das Azulen-Gerüst auf einem neuen Wege, d. h. ausgehend von Cycloheptanon durch Angliederung des 5-Ringes zu synthetisieren. In dieser Weise sollte es möglich sein, bei Verwendung geeignet substituierter Cycloheptanone auch einige der bisher schwerer zugänglichen Azulene in eindeutiger Synthese zu erhalten.

In der vorhergehenden Arbeit dieser Reihe ist, als Zwischenprodukt einer in dieser Art durchgeführten Synthese, das Bicyclo-[0,3,5]-decanon-(9) (I) beschrieben worden. Die angegebene Konstitution dieser Verbindung liess sich durch ihre Überführung in 2-Äthyl-(IV) bzw. 2-n-Propyl-azulen (IVa) bestätigen.

Das Keton (I) reagierte leicht mit Äthyl-magnesium-jodid. Aus dem entstehenden Alkohol (II) haben wir Wasser abgespalten und den Kohlenwasserstoff (III) nach einer von *A. Studer* in unserem Institut

¹⁾ 68. Mitt. Helv. 29, 730 (1946).

²⁾ *A. St. Pfau* † und *Pl. A. Plattner*, Helv. 22, 202 (1939).

³⁾ *R. R. Coats* und *J. W. Cook*, Soc. 1942, 559.

⁴⁾ *H. Arnold*, B. 76, 777 (1943).

⁵⁾ *A. St. Pfau* und *Pl. A. Plattner*, Helv. 19, 858 (1936).

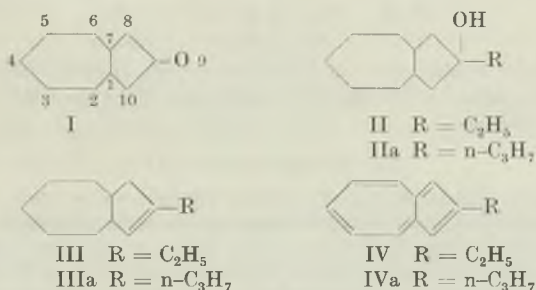
⁶⁾ *W. Hückel* und *L. Schnitzspahn*, A. 505, 274 (1933).

⁷⁾ Vgl. dazu *Pl. A. Plattner* und *H. Roniger*, Helv. 25, 590 (1942).

entwickelten Mikrodehydrierungsmethode¹⁾ in das bekannte 2-Äthyl-azulen (IV) übergeführt²⁾³⁾. Die bei 44° schmelzende Verbindung zeigte, wie bereits³⁾ mitgeteilt wurde, die gleichen Absorptionsbanden im Sichtbaren, wie unser früher auf anderem Wege erhaltenes Präparat. Lediglich in den Angaben über die Intensitäten einzelner Banden finden sich kleine, auf individueller Beurteilung beruhende, Abweichungen⁴⁾.

Auch das bis jetzt nicht bekannte 2-n-Propyl-azulen (IV a) war aus dem Keton (I) durch Umsetzung mit n-Propyl-magnesium-bromid und Dehydrierung leicht zugänglich. Die Absorptionsbanden des über sein Trinitro-benzolat (Smp. 118—119°) gereinigten, auch bei tieferer Temperatur nicht krystallisierenden 2-n-Propyl-azulens sind, wie wir erwarteten, praktisch identisch mit denjenigen des 2-Methyl-, 2-Äthyl- und 2-Isopropyl-azulens⁵⁾.

Die Resultate der Absorptionsmessungen sind im experimentellen Teil angegeben.



Experimenteller Teil⁶⁾.

2-Äthyl-azulen (IV).

3,08 g Bicyclo-[0,3,5]-decanon-(9) (I) wurden in Äther gelöst und innerhalb von 40 Minuten zu einer Lösung von Äthyl-magnesium-jodid (aus 5 g Äthyljodid und 0,8 g Mg in 50 cm³ Äther) zutropft. Nach Abklingen der Reaktion wurde noch eine Stunde gekocht. Die Zersetzung des Reaktionsproduktes erfolgte mit Eiswasser und NH₄Cl. Man erhielt nach dem üblichen Aufarbeiten 3,23 g Öl. Die Wasserabspaltung aus dem Rohalkohol (II) erfolgte durch Erhitzen mit 1,5 g frisch geschmolzenem Kaliumhydrogensulfat bei 180—190° Badtemperatur. Das stark ungesättigte Reaktionsprodukt destillierte bei 98—101° (11 mm). Nach einer zweiten analogen Behandlung mit Kaliumhydrogensulfat wurden 1,95 g Destillat (98—100°, 11 mm) erhalten.

In einem Kragenkolben wurden 60 mg 20-proz. Palladiumkohle vorgelegt und auf 330—350° (Badtemperatur) erhitzt. Durch ein Kapillarrohr liess man nun 1,1 g Kohlenwasserstoff (III) so langsam zutropfen, dass das Produkt sofort verdampft wurde und sich im Kälbchen nie Flüssigkeit befand. Das Dehydrierungsgemisch wird mit Hilfe eines

¹⁾ Vgl. den experimentellen Teil.

²⁾ Th. Wagner-Jauregg, H. Arnold, F. Hüter und J. Schmidt, B. **74**, 1522 (1941).

³⁾ Pl. A. Plattner und A. Fürst, Helv. **28**, 1636 (1945).

⁴⁾ Vgl. Pl. A. Plattner, Helv. **24**, 294 E (1941).

⁵⁾ Vgl. dazu die Tabelle in Helv. **28**, 1637 (1945).

⁶⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

oberhalb des Kragens angebrachten Kühlers kondensiert. Das Material sammelt sich im Kragen und wird nach Beendigung der Reaktion mit einer Pipette herausgenommen. Das Dehydrierungsprodukt wurde nun zwischen Petroläther und 80-proz. Phosphorsäure verteilt. Aus dem in Petroläther löslichen Anteil konnte 880 mg Material erhalten werden, das auf gleiche Art noch viermal dehydriert wurde. Die gesammelten Phosphorsäure-Auszüge wurden nochmals über Phosphorsäure gereinigt, wonach die Ausbeute 135 mg Roh-Azulen betrug. Dieses wurde mit der berechneten Menge Trinitro-benzol in Feinsprit versetzt und dann das auskrystallisierende Trinitro-benzolat an Aluminiumoxyd zerlegt. Ausbeute 100 mg krystallisiertes 2-Äthyl-azulen (IV). Aus 40 mg desselben wurde ein Trinitro-benzolat hergestellt, das bei 106° schmolz und mit einem auf anderem Wege gewonnenen¹⁾ 2-Äthyl-azulen-Trinitro-benzolat keine Schmelzpunktserniedrigung zeigte. Zur Analyse wurde über CaCl₂ bei Normaldruck getrocknet.

3,793 mg Subst. gaben 8,133 mg CO₂ und 1,356 mg H₂O

3,060 mg Subst. gaben 0,309 cm³ N₂ (16°, 727 mm)

C₁₈H₁₅O₆N₃ Ber. C 58,53 H 4,09 N 11,38%

Gef. „ 58,51 „ 4,00 „ 11,41%

Das krystallisierte Azulen wurde zur Analyse im Wasserstrahlvakuum destilliert; Smp. 44°.

3,757 mg Subst. gaben 12,688 mg CO₂ und 2,626 mg H₂O

C₁₂H₁₂ Ber. C 92,26 H 7,74%

Gef. „ 92,14 „ 7,82%

Absorptions-Spektrum im Sichtbaren (in Hexan): 676 mμ (f); 661 (s); 651 (m); 637 (m); 625 (m); 614 (f); 602 (s); 591 (m); 580 (m); 570 (f); 562 (f); 551 (s); 542 (s); 534 (s); 524 (s).

2-n-Propyl-azulen (IVa).

3,09 g Bicyclo-[0,3,5]-decanon-(9) wurden ähnlich, wie es oben für die Äthyl-Verbindung beschrieben ist, mit n-Propyl-magnesium-bromid umgesetzt. Nach Wasserabspaltung und wiederholter Destillation über Natrium konnten 1,82 g ungesättigter Kohlenwasserstoff (IIIa) erhalten werden. Davon wurden 1,20 g zu 2-n-Propyl-azulen dehydriert. Nach fünfmaliger Dehydrierung wurden 340 mg Phosphorsäure-Auszüge erhalten, die gesamthaft nochmals über Phosphorsäure und anschliessend über das Trinitro-benzolat gereinigt wurden.

Das 2-n-Propyl-azulen (IVa) krystallisierte selbst beim längeren Abkühlen in Kohlendioxyd-Schnee nicht.

Das Trinitro-benzolat schmilzt bei 118—119° und wurde zur Analyse über CaCl₂ (Normaldruck) getrocknet.

3,752 mg Subst. gaben 8,177 mg CO₂ und 1,505 mg H₂O

2,078 mg Subst. gaben 0,204 cm³ N₂ (20°, 734 mm)

C₁₉H₁₇O₆N₃ Ber. C 59,52 H 4,48 N 10,96%

Gef. „ 59,48 „ 4,49 „ 11,04%

Absorptions-Spektrum im Sichtbaren (Petroläther): 677 mμ (f); 664 (m); 651 (m); 637 (m); 625 (m); 614 (f); 603 (s); 592 (s); 581 (s); 570 (f); 562 (f); 551 (s); 542 (s); 533 (s).

Ein Pikrat konnte mit der geringen zur Verfügung stehenden Menge Azulen nicht erhalten werden, da sich dasselbe beim Umkrystallisieren sehr leicht zersetzt.

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

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

¹⁾ Pl. A. Plattner und A. Fürst, Helv. **28**, 1636 (1945).

95. Über Steroide.

49. Mitteilung¹⁾.

Über Farbreaktionen

von K. Miescher²⁾.

(29. III. 46)

Wir haben schon mehrfach über das Auftreten von Farbreaktionen, insbesondere in der Steroidreihe, berichtet. Sie dienten uns z. B. zur Unterscheidung a) 17-cisoider und 17-transoider Hydroxylgruppen, b) in der Seitenkette einfach oder doppelt ungesättigter Diphenyl-cholane und c) in 1-Stellung ungesättigter und gesättigter Bisdehydro-cholesterolsäuren. Diesen Farbreaktionen war die Verwendung ausgesprochen elektronegativer Reagentien, insbesondere starker Säuren, wie Schwefelsäure, Acetylschwefelsäure und Trichloroessigsäure, gemeinsam, und wir wiesen schon in unseren ersten Publikationen auf diesem Gebiete³⁾ darauf hin, dass die den Färbungen zugrunde liegenden „Chromogene“ im allgemeinen stark ungesättigt sein müssten.

I. Die bisher von uns geprüften Farbreaktionen.

Nachfolgend möchten wir einen kurzen Überblick über unsere bisherigen Resultate unter Berücksichtigung neuer Befunde geben.

a) Farbreaktion nach Kägi und Miescher.

Zum Nachweis einer cisoiden, 17-ständigen Hydroxylgruppe in Steroiden kocht man nach der Vorschrift von Kägi und Miescher (l. c.) eine Lösung der Substanz in Eisessig mit einem Tropfen konz. Schwefelsäure⁴⁾ und tropft nach dem Abkühlen eine Lösung eines Halogens, insbesondere Brom in Eisessig, zu. An Stelle des Halogens können auch Acetanhydrid, Propionsäure-anhydrid usw., nicht aber Ameisensäure-essigsäure-anhydrid, dagegen Chromsäure Verwendung finden. Mit Schwefelsäure wird das cisoiden Hydroxyl in 17-Stellung des Steroidkerns als Wasser abgespalten unter Bildung einer Doppelbindung. Somit handelt es sich in Wirklichkeit um eine Farbreaktion auf entsprechende kern-ungesättigte Verbindungen⁵⁾. Zur Entstehung der Farbe ist eine retro-

¹⁾ 48. Mitteilung, siehe Helv. 29, 627 (1946).

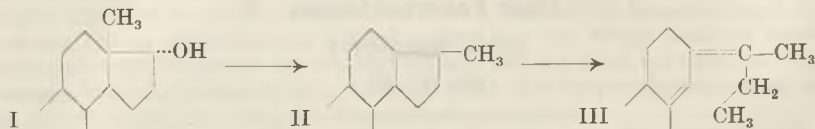
²⁾ An den neueren Versuchen betätigten sich die HH. Anner, Billeter, Kägi, Meystre, Neher und Rometsch; im übrigen wird auf die früheren Publikationen verwiesen.

³⁾ H. Kägi und K. Miescher, Chem. and Ind. 57, 256 (1938); Helv. 22, 683 (1939).

⁴⁾ Auch Bromwasserstoffsäure ist verwendbar.

⁵⁾ Unsere Reaktion wurde in der Tat von V. Prelog, L. Ruzicka und Mitarb. (Helv. 27, 61, 66 (1944); 28, 618, 1651 (1945)) zum Nachweis von 16,17-ständigen Doppelbindungen mit Erfolg benützt. Über die Unterscheidung der Verbindungen vom Typus des $\Delta^{16,17}$ -Androstens und des Pseudo-androstens auf kolorimetrischem Wege werden wir demnächst berichten.

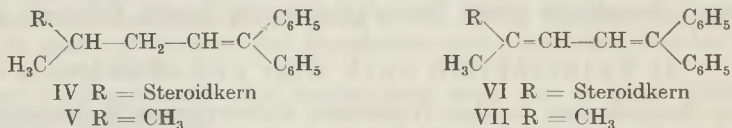
pinakolinartige Umlagerung unter Bildung eines „Pseudo-androstens“ erforderlich¹⁾). Dieses scheint aber noch nicht das eigentliche Chromogen darzustellen. Letzteres entsteht daraus erst unter dem Einfluss von Halogen, Acetyl-schwefelsäure, Chromsäure, aber auch von Licht, wobei sich offenbar, wohl unter weiterer Umlagerung oder Dehydrierung, ein konjugiert ungesättigtes System bildet (beispielsweise nach der Formelreihe I—III). Erst in III würde somit das eigentliche Chromogen vorliegen, das sich mit starken Säuren zu tief farbigen Verbindungen vereinigt.



Wir konnten zeigen, dass diese Farbreaktion auch bei Vitamin D₂, Ergosterin und, weniger ausgesprochen, bei Cholesterylen positiv verläuft, während z. B. Cholesterin, Cholestanol und die Δ^2 -, Δ^4 - und Δ^5 -Cholestene nicht ansprechen, was ganz besonders die Bedeutung konjugiert ungesättigter Systeme für das Auftreten der Färbungen zeigt.

b) Farbreaktionen auf Seitenketten-diene der Steroide²⁾.

In Tabelle 1 sind einige Farbreaktionen im Zusammenhang dargestellt, die wir an von uns gewonnenen Seitenketten-dienen der Formel VI im Vergleich zu den einfach ungesättigten Verbindungen der Formel IV ermittelt haben. Ergänzend geben wir auch die Reaktion der einfacheren Typen ohne Steroidkern, des 1,1-Diphenyl-4-methyl-pentens-(1) (V) und des 1,1-Diphenyl-4-methyl-pentadiens-(1,3) (VII), wieder.



Das 1,1-Diphenyl-4-methyl-penten-(1) (V) war bereits von *P. Schorigin*³⁾ durch Einwirkung von Natrium auf Benzophenon und Isoamylbromid in Äther erhalten worden. Wir gewannen es nun aus Isoamyl-phenyl-keton über das Isoamyl-diphenyl-carbinol: Zu einer Lösung von Phenylmagnesiumbromid aus 38 g Brombenzol und 5,5 g Magnesium in 200 cm³ absolutem Äther liessen wir 40 g Isoamyl-phenyl-keton zutropfen. Nach Abklingen der Reaktion wurde 2 Stunden zum Sieden erhitzt, dann abgekühlt, mit Eis und Schwefelsäure zersetzt und die ätherische Schicht abgetrennt, gewaschen und getrocknet. Nach Verdampfen des Äthers nahmen wir den Rückstand in Xylol auf, versetzten die

¹⁾ Offenbar ohne Kenntnis der beiden Publikationen von *Kägi* und *Miescher* berichteten *Westphal* und Mitarb. (B. 72, 1233, 1243 (1939)) über den anormalen Verlauf der HCl-Abspaltung mit Kaliumcyanid oder Natriumacetat aus 17-Chlorderivaten der Steroid-Reihe. Dabei entstanden Retro-Verbindungen mit tertiärer Doppelbindung, welche auf die der unseren ähnliche Farbreaktion von *Tortelli* und *Jaffé* (Ch. Z. 39, 14 (1915)) positiv ansprechen.

²⁾ *Ch. Meystre, H. Frey, A. Wettstein* und *K. Miescher*, Helv. 27, 1815 (1944); *Ch. Meystre* und *K. Miescher*, Helv. 28, 1498, 1500 (1945); 29, 35 (1946); *Ch. Meystre, H. Frey, R. Neher, A. Wettstein* und *K. Miescher*, Helv. 29, 627 (1946).

³⁾ B. 41, 2714 (1908).

Tabelle 1.

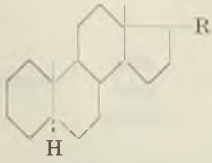
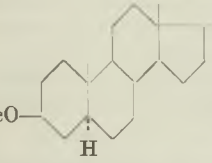
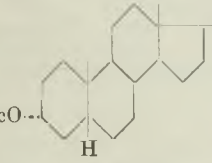
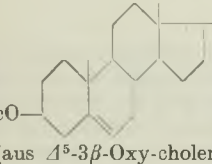
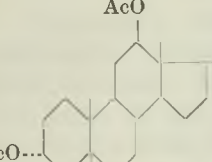
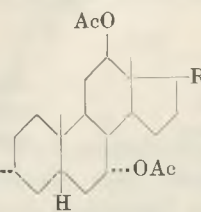

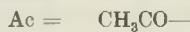
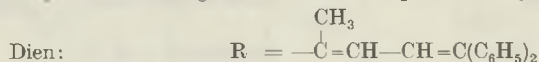
Formeln	Tetranitromethan		Trichloressigsäure		Liebermann-Burchard	
	Äthylen-Verbindung	Dien	Äthylen-Verbindung	Dien	Äthylen-Verbindung	Dien
 (aus allo-Cholansäure)	gelb	braun	0	rot-violett.	0	rosa-bordeauxviolettgrün
 (aus 3β-Oxy-allo-cholansäure)	gelb	braun	0	violett	schwach violettgrau	rosagelbbordeauxviolett
 (aus Lithocholsäure)	gelb	braun	0	rosagelbgrün	schwach bräunlich	orangebordeauxdunkelgrün
 (aus 15-3β-Oxy-cholansäure)	gelb	braun	schwach rötlich	rot-violett	schwach violettgrauschwarz	rotviolettschwarz
 (aus Desoxy-cholsäure)	gelb	braun	0	schwach rosa	0	orangebordeaux

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Formeln	Tetranitromethan		Trichloressigsäure		Liebermann-Burchard	
	Äthylen-Verbindung	Dien	Äthylen-Verbindung	Dien	Äthylen-Verbindung	Dien
 (aus Cholsäure)	gelb	braun	0	grün	gelbgrünstichig	orange
		braun		gelbbraun		rotbordeaux
CH ₃ -R	gelb	dunkelbraun	0	rotbraun	schwach gelbrotgrün	stark gelbrotgrün



0 = keine Färbung

Lösung mit Jod und kochten sie zur Wasserabspaltung. Hierauf verdünnte man sie mit Äther, wusch sie mit Natriumthiosulfatlösung und Wasser und dampfte sie ein. Nach Abtrennung ketonischer Verunreinigungen mit *Girard-P*-Reagens ging der Hauptteil des Reaktionsproduktes unter 10 mm Druck bei 160—170° über. Durch Redestillation und wiederholtes Ausschütteln einer Hexan-Lösung mit konz. Schwefelsäure erhielten wir das 1,1-Diphenyl-4-methyl-penten-(1) als farblose Flüssigkeit, welche unter 0,15 mm Druck bei 112—113° destillierte.

C₁₈H₂₀ Ber. C 91,47 H 8,53%
Gef. „ 91,54 „ 8,59%

$d_4^{22} = 0,96306$; $n_D^{21,4} = 1,5725$

Mol.-Refr. Ber. für C₁₈H₂₀ $\sqrt{7}$ 77,65
Gef. 80,74

EM_D 3,09

EΣ_D 1,31

Zur Herstellung des 1,1-Diphenyl-4-methyl-pentadiens-(1,3) (VII) wurden 5 g (V) in 30 cm³ alkoholfreiem Tetrachlorkohlenstoff mit 3,8 g Brom-succinimid unter Belichten

zum Sieden erhitzt. Nach 35 Minuten saugte man vom Succinimid ab, versetzte das Filtrat mit 5 cm³ Dimethylanilin, destillierte den Tetrachlorkohlenstoff ab und erhitzte $\frac{1}{2}$ Stunde auf 200°. Nun wurde mit Äther verdünnt, die Lösung mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand lieferte beim Destillieren als Hauptfraktion das 1,1-Diphenyl-4-methyl-pentadien-(1,3), das unter 0,15 mm Druck bei 121,5–125° als hellgelbe Flüssigkeit überging.

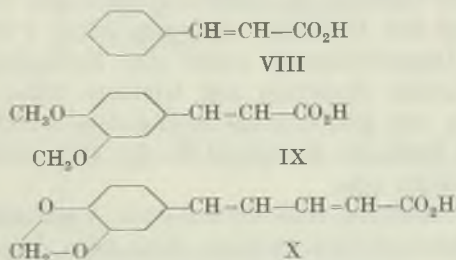
$C_{18}H_{18}$	Ber. C 92,26	H 7,74%
	Gef. „ 92,08	„ 7,87%
	$d_4^{22} = 0,98158$; $n_D^{20} = 1,5985$	
Mol.-Refr.	Ber. für $C_{18}H_{18}$	$\sqrt[8]{8}$ 77,19
	Gef.	81,68
EM_D		4,49
$E\Sigma_D$		1,92

Die molare Exaltation (EM_D) von (VII) ist wesentlich höher als diejenige von (V). Die für Verbindungen von verschiedenem Mol.-Gewicht zum Vergleich heranzuziehenden spezifischen Exaltationen ($E\Sigma_D$) liegen in beiden Fällen im Bereich der an vergleichbaren Körpern gefundenen Werte.

Das U. V.-Spektrum von (VII) zeigt als Ausdruck der zusätzlichen, konjugierten Doppelbindung erwartungsgemäss gegenüber demjenigen von (V) eine starke Verschiebung der Haupt-Absorptionsbande um ca. 680 Å nach dem langwelligen Gebiet¹⁾.

Einheitlich verlaufen die Reaktionen mit Tetranitromethan, indem der Übergang von der Diphenyl-cholen- zur Diphenyl-choladien-Verbindung eine starke Intensivierung der Farbe von hellgelb nach tiefbraun verursacht.

Auch mit Trichloressigsäure (90-proz.)²⁾ geben nur die Diene charakteristische Färbungen. In diesem Zusammenhang interessiert unser Befund, dass Zimtsäure (VIII) und Veratryl-acrylsäure (IX) mit diesem Reagens keine Reaktion zeigen, während sich die konjugierte Kohlenstoff-Doppelbindungen aufweisende Piperinsäure (X) damit sofort gelb färbt, worauf beim Stehen die Farbe in grün übergeht.



Gegenüber dem *Liebermann-Burchard*'schen Reagens ist der Unterschied zwischen Äthylen- und Dien-Verbindung weniger charakteristisch, wenn auch die erstere durchwegs schwächere Färbung zeigt als die letztere, ja überhaupt nicht anspricht, wenn der Steroidkern keine ungesättigten oder absplaltbaren Gruppen aufweist.

¹⁾ Vgl. die Absorptionsspektren entsprechender Steroidderivate: *Ch. Meystre, H. Frey, A. Wettstein und K. Miescher, Helv.* **27**, 1820 (1944).

²⁾ *O. Rosenheim, Biochem. J.* **23**, 47 (1929).

Während die einfacheren Typen (V) und (VII) gegenüber Tetranitromethan und Trichloressigsäure sich in ihrer Reaktionsweise den Steroidderivaten anschliessen, reagiert gegenüber dem *Liebermann-Burchard*'schen Reagens auffälligerweise bereits die Äthylen-Verbindung, wenn auch schwächer als das Dien¹).

Interessanterweise färbt sich (V) mit Antimontrichlorid in Chloroform-Acetanhydrid zunächst nicht, erst innert 1 Stunde wird die Lösung gelb bis grün, das Dien (VII) wird sofort kirschrot, während alle Steroide der Formeln (IV) und (VI) keine Reaktion zeigen. Die Frage, wie weit die Grösse des Restes R in (IV) bis (VII) die Farbreaktion beeinflusst, bedarf noch weiterer Abklärung.

c) Farbreaktionen semicyclisch ungesättigter Derivate vom Bisdehydro-doisynolsäuretypus²).

In Tabelle 2 sind die Färbungen wiedergegeben, die beim Lösen semicyclisch gesättigter und ungesättigter Bisdehydro-doisynolsäuren, der Doisynolsäure selbst (aus Oestron), sowie einiger Nerolinderivate in konz. Schwefelsäure bei Zimmertemperatur entstehen.

Die in der Seitenkette gesättigten Säuren geben wie Nerolin und Acetyl-nerolin wenig charakteristische Färbungen. Immerhin ist von Interesse, dass innerhalb der Gruppe der Bisdehydro-doisynolsäuren beim Übergang von der normal- zur iso-Reihe eine Farbverschiebung von hellgelb nach orange eintritt. Intensive Färbungen geben aber erst die 1-Äthyliden- und übrigen auch die anderen von uns bisher geprüften 1-Alkyliden-Derivate. Die HO- oder CH₃O-Gruppe in ana-Stellung des Naphtalinkerns scheint hypsochrom, dafür aber stabilisierend zu wirken. Auch das durch Reduktion von Acetyl-nerolin entstehende Carbinol gibt, wohl infolge Wasserabspaltung, unter Bildung des Vinyl-nerolins eine vertiefte Färbung.

Während bei den Diphenyl-cholenen selbst 2 Phenylgruppen in α -Stellung zur Doppelbindung unter den Bedingungen der *Liebermann-Burchard*'schen Reaktion zur Bildung eines Chromogens bei unsubstituiertem und gesättigtem Kerngefüge nicht genügen, reicht im vorliegenden Falle die Konjugation der Doppelbindung zu einem Naphtalinkern hiezu aus.

Unsere an Steroiden und verwandten Verbindungen erhobenen Erfahrungen führen zu dem Schluss, dass stets dann ausgesprochene Farbreaktionen zu beobachten sind, wenn extrem elektronegative Substanzen (Mineralsäure, Acetyl-schwefelsäure, Trichloressigsäure, Tetranitromethan) auf stark ungesättigte Kohlenstoff-Doppelbindungssysteme, vorzugsweise in wasserfreiem Medium, einwirken oder wenn sich solche Systeme unter ihrem Einfluss bilden. Damit

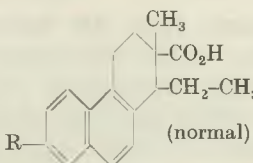
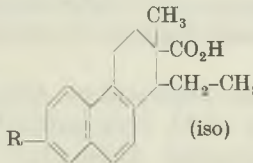
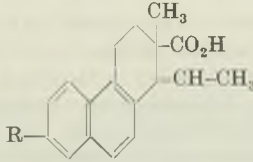
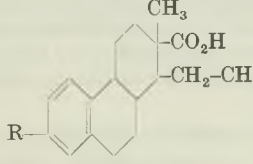
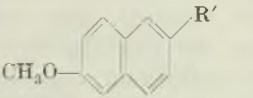
¹) Ob diese Farbreaktion der Äthylen-Verbindung nicht durch geringfügige Verunreinigungen bedingt ist, bleibt noch abzuklären.

²) *J. Heer* und *K. Miescher*, *Helv.* **28**, 156 (1945); *J. Heer*, *J. R. Billeter* und *K. Miescher*, *Helv.* **28**, 991, 1342 (1945).

stehen z. B. auch Farbreaktionen auf Cafestol und Kahweol in Übereinstimmung, indem bloss das zusätzlich zum Furanring weitere Doppelbindungen aufweisende Kahweol mit Mineralsäuren oder Trichloressigsäure sofortige intensiv grünblaue Färbungen ergibt¹⁾.

Der Zusammenhang mit vielerlei Tatsachen auf dem Gebiete der eigentlichen Farbstoffe tritt ebenfalls klar zu Tage.

Tabelle 2.

Typus	Formel	R = OH	R = OCH ₃	R = H
Bis-dehydrodoisynol-säuren	 (normal)	hellgelb	hellgelb	zuerst hellrosa, dann hellgelb
	 (iso)	orange	gelborange	
		intensiv blutrot (beständig)	intensiv blutrot (beständig)	intensiv violettblau (flüchtig)
Doisynol-säure		allmählich gelb		
Nerolin		R' = H hellgelb	R' = CO·CH ₃ hellgelb	R' = CHO·CH ₃ tief braunrot

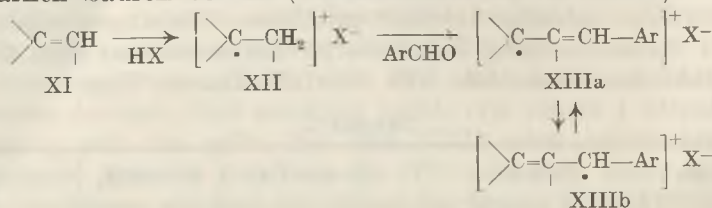
II. Theoretische Vorstellungen.

Neuerdings hat *H. Schaltegger*²⁾ im Zusammenhang mit seinen Versuchen zur Ausarbeitung einer kolorimetrischen Vitamin-D-Bestimmungsmethode mit Perchlorsäure in Benzollösung unter Zusatz aromatischer Aldehyde die Ansicht geäussert, dass die Färbung

¹⁾ *A. Wettstein* und *K. Miescher*, *Helv.* **26**, 631, 799 (1943); *A. Wettstein*, *M. Spillmann* und *K. Miescher*, *Helv.* **28**, 1013 (1945).

²⁾ *H. Schaltegger*, *Exper.* **2**, 27 (1946); *Helv.* **29**, 285 (1946).

gemäss der Theorie von *Dilthey* und *Wizinger*¹⁾ auf der Bildung von Carbeniumionen innert der ungesättigten Systeme unter dem Einfluss der starken Säuren beruhe (siehe Formeln XI bis XIII).



Danach wäre der eingeklammerte Rest der tautomeren Verbindungen XIIIa und XIIIb als das wahre Chromogen anzusehen. Wesentlich erscheint, dass eigentliche Färbungen erst auftreten, wenn durch Konjugation die Positivierung des Carbeniumions erhöht wird. Die Carbenium-Hypothese besitzt zweifellos das Verdienst, dass sie gestattet, unzählige Farbreaktionen unter einheitlichem Gesichtspunkt zu betrachten²⁾. Sie dürfte gerade dann im Vordergrund stehen, wenn keine Heteroatome vorliegen.

Während wir früher fanden, dass aliphatische Aldehyde für die *Kägi-Miescher*'sche Farbreaktion nicht verwendbar sind, gelingt sie tatsächlich in Gegenwart aromatischer Aldehyde³⁾.

Modifizierte *Kägi-Miescher*'sche Farbreaktion auf eisoiden oder Steroidkern-ungesättigte Gruppen an C₁₇.

Man löst etwa 2 mg der zu prüfenden Verbindung in 2 cm³ einer 0,5—1-proz. Lösung des Aldehyds in Eisessig, gibt 1 Tropfen konz. Schwefelsäure zu und erhitzt 2 Minuten im kochenden Wasserbad. In Tab. 3 und 4 sind die Ergebnisse mit einer Reihe von Aldehyden und Steroiden wiedergegeben. Die Reaktion zeigt bei positivem Ergebnis intensive Färbungen und ist etwa von gleicher Empfindlichkeit wie diejenige mit Brom. 1—2 Gamma Steroid mit eisoider Hydroxylgruppe liessen sich z. B. unter Verwendung von Resorcin-aldehyd noch gut nachweisen. Wichtig ist, dass die Reaktion in Eisessig und nicht in Acetanhydrid ausgeführt wird, da mit Acetanhydrid-Schwefelsäure zahlreiche Aldehyde intensive Färbungen geben.

Die Tatsache, dass die *Liebermann-Burchard*'sche Reaktion bei Verwendung von Eisessig statt Acetanhydrid, selbst beim Vorliegen konjugierter Systeme, negativ verläuft, lässt daran denken, dass das Acetanhydrid irgendwie an der Bildung des Chromogens beteiligt ist. In der Tat erscheint es auffallend, dass selbst die Anwendung starker Mineralsäuren sehr oft, wie z. B. bei Ergosterin oder Vitamin D, zur Erzeugung ausgesprochener Färbungen nicht genügt und andererseits bei der *Kägi-Miescher*'schen Reaktion die

¹⁾ J. pr. [2] 118, 321 (1928).

²⁾ Ob schliesslich das Carbeniumion oder das konjugierte ungesättigte System als solches im Hinblick auf die Möglichkeit der Ausbildung verschiedener polarer Strukturen als eigentlicher Chromophor anzusehen ist, möchten wir hier offen lassen (vgl. *Th. Förster*, Z. El. Ch. 45, 548 (1939)).

³⁾ Auch *H. Schaltegger* verweist auf den möglichen theoretischen Zusammenhang seiner Farbreaktion mit der unseren.

Tabelle 3.

Farbreaktion

nach *Kägi-Miescher* auf 17-cisoiden OH-Gruppen unter Verwendung von Aldehyden.

1—2 mg Substanz; 2 cm³ 1-proz. Lösung von Anisaldehyd in Eisessig;
1 Tropfen konz. Schwefelsäure; 2 Minuten im Wasserbad erhitzt.

Androstan-17 <i>t</i> -ol	wie Kontrolle
„ -17 <i>c</i> -ol	intensiv violett
„ -3 <i>t</i> -17 <i>c</i> -diol	„ blauviolett
„ -3 <i>c</i> -17 <i>t</i> -diol	wie Kontrolle
Δ ² -Androsten-17 <i>t</i> -ol	wie Kontrolle
Δ ⁵ -Adrosten-3 <i>t</i> -17 <i>t</i> -diol	schwach blaugrau
Δ ⁵ -Methyl-androsten-3 <i>t</i> -17(?) <i>t</i> -diol	schwach graugrün
Androstan-3 <i>t</i> -ol-17-on (<i>t</i> -Androsteron)	wie Kontrolle
Androstan-3 <i>c</i> -ol-17-on (Androsteron)	wie Kontrolle
Δ ⁵ -Androsten-3 <i>t</i> -ol-17-on (Dehydroandrosteron)	wie Kontrolle
Δ ⁴ -Androsten-3-on-17 <i>t</i> -ol (Testosteron)	wie Kontrolle
Δ ⁴ -Androsten-3-on-17 <i>c</i> -ol (cis-Testosteron)	intensiv blauviolett mit roter Fluoreszenz
Cholesterin	etwas dunkler als Kontrolle
Δ ² -Cholesten	etwas dunkler als Kontrolle
Cholesterylen	schmutzigbraun, nicht intensiv
Ergosterin	rötlich braungrau, nicht intensiv
Kontrolle	ganz schwach rötlichbraun

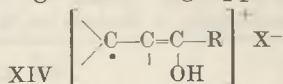
Tabelle 4.

Farbreaktion des Androstan-3*t*-17*c*-diols nach *Kägi-Miescher* unter Verwendung verschiedener Aldehyde.

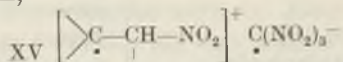
2 mg Diol; 2 cm³ 1-proz. Lösung des Aldehyds in Eisessig;
1 Tropfen konz. Schwefelsäure; 2 Minuten im Wasserbad erhitzt.

	Kalt	Nach Erhitzen	Kontrolle ohne Steroid
Benzaldehyd	farblos	graublau, grüne Fluoreszenz, mässig stark	farblos
Salicylaldehyd	„	rotviolett, mässig stark	„
m-Methoxy-benzaldehyd	„	grau, mässig stark	„
Anisaldehyd	„	intensiv violett	Spur rötlich
2,3-Dimethoxy-benzaldehyd	„	trübes Rotviolett, mässig stark	farblos
Resorcyaldehyd	Spur rosa	intensiv blauviolett	schwach rötlich
Vanillin	farblos	blau, ziemlich stark	farblos
Veratrumaldehyd	„	violett, ziemlich stark	Spur grünlich
Piperonal	„	violett, ziemlich stark	Spur rosa
1,4-Methoxy-naphtaldehyd	hellgelb	blau, mässig stark	hellgelb
p-Dimethyl-aminobenzaldehyd	„	grün, mässig stark	hellgelb

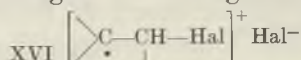
Reagenzien, wie Halogen, Säure-anhydride, Aldehyde oder gar Licht sich gegenseitig ersetzen lassen. Es wäre denkbar, dass auch in diesen Fällen analoge Carbeniumionen, gegebenenfalls nach Autoxydation (Licht), unter Enolisierung von Ketogruppen gebildet werden (XIV).



Tatsächlich hat *Wizinger*¹⁾ gezeigt, dass sich as.-Diaryl-äthylene z. B. mit Säurechloriden kuppeln lassen. Ganz entsprechend würde die Farbreaktion mit Tetranitromethan auf eine Nitrierung (XV) zurückzuführen sein,



und diejenige mit Halogen auf Halogenierung (XVI).



Nach *Wizinger* beruht die schöne rotviolette Farbe, die erstmals *Gattermann* beim Aufblasen von Bromdämpfen auf as.-Dianisyl-äthylen beobachtet hat, auf der Bildung eines halogenierten Carbeniumsalzes der Formel XVI. Wir konnten uns davon überzeugen, dass auch unser „Pseudo-androsten“, ferner Ergosterin und Vitamin D₂, nicht aber Δ⁵- oder Δ⁴-Cholesten in festem Zustand mit Bromdampf ähnliche, teilweise recht stabile, intensiv grüne bis blaue Färbungen geben.

Nath, Chakravorty und *Chowdhury*²⁾ berichteten kürzlich, dass bei der *Liebermann-Burchard*'schen Reaktion auf Cholesterin unter Wasserabspaltung und Sulfurierung eine Cholesterylen-sulfosäure entstehe, die demnach Chromogen und Säurerest gleichzeitig enthalten würde. Möglicherweise tritt die Sulfurierung unter dem Einfluss der sich aus Acetanhydrid und Schwefelsäure bildenden Acetyl-schwefelsäure ein. Ob aber die Cholesterylen-sulfosäure tatsächlich für die Entstehung der *Liebermann-Burchard*'schen Reaktion verantwortlich ist, scheint noch nicht gesichert. Wie weit schliesslich solche Sulfurierungen auch bei anderen in Gegenwart von Schwefelsäure entstehenden Farbreaktionen eine Rolle spielen, müsste noch geprüft werden.

Zum Schluss möchten wir betonen, dass unsere Kenntnisse auf dem Gebiete der Farbreaktionen immer noch sehr lückenhaft sind. Diese Reaktionen bergen manche überraschende Momente, deren Aufklärung sich lohnen wird. Naturgemäss ist die „Spezifität“ einer Farbreaktion stets nur eine bedingte; sie wird auch auf andere Substanzklassen ansprechen, wenn analoge ungesättigte Systeme vorliegen.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Hrn. Dr. *Gysel* durchgeführt.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

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

²⁾ *M. C. Nath, M. K. Chakravorty* und *S. R. Chowdhury*, Nature 157, 103 (1946).

Protokoll

der Generalversammlung der Schweiz. Chemischen Gesellschaft am
3. März 1946 in der Aula der Universität Neuenburg.

Eröffnung der Sitzung durch den Präsidenten, Herrn Prof. R. Signer, um 9.40 Uhr.

A. Geschäftlicher Teil.

1. Das Protokoll der Sitzung vom 1. und 2. September 1945 in Freiburg, welches in den „*Helvetica Chimica Acta*“ [28, 1371—1372 (1945)] publiziert wurde, wird genehmigt.

2. Bericht des Präsidenten über das Jahr 1945. Der Jahresbericht wird vom Präsidenten verlesen und von der Versammlung genehmigt. Er wird in den „*Helvetica Chimica Acta*“ publiziert.

3. Kassabericht. Der Schatzmeister, Herr Dr. M. Hartmann, gibt einen Auszug aus dem Kassabericht für das Jahr 1945. Dieser wird ebenfalls in den „*Helvetica Chimica Acta*“ veröffentlicht.

4. Bericht der Rechnungsrevisoren. Herr Dr. R. Viollier teilt mit, dass er gemeinsam mit Herrn Prof. H. Erlenmeyer die Rechnungsrevision durchgeführt hat. Die Rechnung wurde in bester Ordnung befunden. Dem Schatzmeister wird deshalb von der Versammlung Décharge erteilt. Vom Präsidenten wird ihm für seine ausgezeichnete Amtsführung gedankt.

5. Bericht über die „*Helvetica Chimica Acta*“. Der Präsident des Redaktionskomitees, Herr Prof. F. Fichter, berichtet über die Entwicklung der „*Helvetica Chimica Acta*“ im Jahre 1945. Im Vol. XXVIII wurden 218 Manuskripte gegenüber 226 im Jahre 1944 abgedruckt. Sie stammten von 208 verschiedenen Autoren. 179 Arbeiten waren in deutscher und 39 in französischer Sprache abgefasst. 30 Abhandlungen kamen aus wissenschaftlichen Laboratorien industrieller Werke. Der mittlere Umfang der Arbeiten hat sich nochmals verringert, nämlich von 8,425 auf 7,87 Seiten. Der Gesamtumfang des Volumens beträgt 1748 Seiten, das sind 196 Seiten weniger als im Vorjahr.

Herr Prof. Fichter ruft den am 19. Mai 1945 erfolgten Tod von Herrn Dr. Dr. h. c. G. Engi in Erinnerung, welcher von der Gründung der „*Helvetica Chimica Acta*“ an bis 1944 Schatzmeister der Gesellschaft war. Ihm ist es vor allem zu verdanken, dass die „*Helvetica Chimica Acta*“ heute auf einer sicheren finanziellen Grundlage stehen. Seine Verdienste bleiben unvergessen. Auch der Tod von Herrn Prof. P. Ruggli am 4. September 1945 bedeutet für die Zeitschrift einen schweren Verlust, ganz besonders deshalb, weil Herr Prof. Ruggli ausersehen und bereit war, die Leitung der „*Helvetica Chimica Acta*“ zu übernehmen, wenn Herr Prof. Fichter einmal sein Amt niederlegen müsste.

Wie aus dem Kassabericht des Schatzmeisters hervorgeht, konnte die Rechnung der „*Helvetica Chimica Acta*“ mit einem Vermögenszuwachs von Fr. 1740.58 abgeschlossen werden. Die Druckkosten betragen, trotzdem die Auflage von 2300 auf 2500 Exemplare erhöht worden war, wegen des geringeren Umfanges des Volumens Fr. 1412.40 weniger als im Vorjahr, nämlich Fr. 58937.80. Der günstige Abschluss ist aber wiederum nur dank verschiedener Schenkungen und Subventionen (vgl. Jahresbericht des Präsidenten) möglich geworden, welche die Summe von Fr. 11000.— erreichten. Herr Prof. Fichter dankt seinerseits den Donatoren sowie auch allen Autoren und seinen Mitarbeitern.

Das Redaktionskomitee darf hoffnungsvoll in die Zukunft blicken, denn mit der Wiederaufnahme der internationalen Postverbindungen und des Zahlungsverkehrs gehen

in wachsender Zahl Neuanmeldungen und Erneuerungsgesuche für die Mitgliedschaft ein. Für das Jahr 1946 wird deshalb die Auflage der Zeitschrift um weitere 500 Exemplare auf 3000 erhöht. Herr Prof. *Fichter* schliesst mit der Bitte, die Manuskripte wenn irgend möglich nicht erst auf den allerletzten Termin einzusenden, damit der Redaktion und der Druckerei die rechtzeitige Bewältigung ihrer Arbeiten erleichtert wird.

Die Versammlung genehmigt den Bericht von Herrn Prof. *Fichter* durch Akklamation. Der Präsident dankt ihm für seine grosse Arbeit.

6. Mitteilungen des Präsidenten des „Conseil de la Chimie Suisse“. Herr Prof. *E. Briner* führt aus, wie die durch den Krieg abgerissenen internationalen Beziehungen allmählich wieder aufgebaut und die Zusammenarbeit unter den Fittichen der „Union Internationale de Chimie“ von neuem aufgenommen wird. Für das Jahr 1947 ist ein Kongress oder aber eine Konferenz (nur für Delegierte) der „Union“ vorgesehen. Herr Prof. *Briner* teilt noch mit, dass das Amt des Generalsekretärs der „Union Internationale de Chimie“ neu besetzt worden ist, und zwar durch Herrn Prof. *R. Delaby*, der gleichzeitig Sekretär der „Société Chimique de France“ ist.

7. Neuwahlen. Auf Antrag des Vorstandes werden für die am 1. April 1946 beginnende zweijährige Amtsperiode von der Versammlung einstimmig gewählt:

zum Präsidenten:	Herr Prof. <i>H. Goldstein</i>
zum Vizepräsidenten:	Herr Prof. <i>W. Kuhn</i>
zu Beisitzern:	Herr Prof. <i>P. Karrer</i> , Herr Prof. <i>L. Chardonnens</i>
zu Rechnungsrevisoren:	Herr Prof. <i>H. Erlenmeyer</i> , Herr Dr. <i>R. Viollier</i> ; Herr Prof. <i>F. Fichter</i> als Suppleant.

Da sich der „Conseil de la Chimie Suisse“ dieses Jahr neu konstituiert, sind die beiden Delegierten der Schweiz. Chemischen Gesellschaft neu zu wählen. Es wird den beiden bisherigen Delegierten, Herrn Prof. *E. Briner* und Herrn Prof. *P. Karrer*, das Mandat erneuert.

8. Allfälliges. Herr Prof. *E. Cherbuliez* teilt mit, dass das Gmelin-Institut in Tübingen an die Schweizer Behörden ein Gesuch um Mithilfe bei der Weiterführung des „Gmelin-Handbuches der anorg. Chemie“ gerichtet hat. Dieses Gesuch ist an den Vorstand der Schweiz. Naturforschenden Gesellschaft, dessen Mitglied Herr Prof. *Cherbuliez* ist, und von diesem an den Vorstand der Schweiz. Chemischen Gesellschaft weitergeleitet worden. Wenn möglich sollte die Weiterführung des „Gmelin“ irgendwie gefördert werden. Der Präsident führt aus, dass diese Frage im Vorstande bereits ausführlich diskutiert worden ist. Die Möglichkeiten und besonders die finanziellen Mittel der interessierten Schweizer Kreise sind beschränkt. Es ist beabsichtigt, zunächst in Verbindung mit der Schweiz. Gesellschaft für chemische Industrie und der Schweiz. Gesellschaft für analytische und angewandte Chemie die Möglichkeiten zu studieren, und besonders auch mit Hilfe der Union Internationale de Chimie die diesbezüglichen Wünsche oder Pläne der anderen Länder, speziell der grossen Siegerstaaten, zu erkunden. Mit dieser Aufgabe hat der Vorstand bereits Herrn Prof. *Briner* betraut.

Der Präsident teilt mit, dass die Sommerversammlung 1946 im Rahmen der Jahresversammlung der Schweiz. Naturforschenden Gesellschaft abgehalten wird, die am 7.—9. September 1946 in Zürich stattfindet.

Der Präsident gibt bekannt, dass die Universität Ankara einen Lehrstuhl für analytische Chemie und einen anderen für anorg. Experimentalchemie zu besetzen hat. Interessenten können nähere Auskunft bei Herrn Prof. *P. Niggli*, R. 40, Zürich, erhalten.

Herr Prof. *Fichter* begrüsst Herrn Prof. *L. Hackspill* aus Paris, welcher der erste ausländische Forscher ist, der nach all den trennenden Kriegsjahren wieder an einer Versammlung der Schweiz. Chemischen Gesellschaft teilnehmen kann. Herr Prof. *Hackspill* spricht seinen Dank aus.

Schluss des geschäftlichen Teiles um 10.25 Uhr.

B. Wissenschaftlicher Teil.

Beginn 10.45 Uhr.

Der Hauptvortrag wird um 11.30 Uhr von Herrn Prof. Dr. *P. Niggli* (Zürich) gehalten: Isomerien und Substitutionen.

Vorher werden 3, nachher noch 5 weitere wissenschaftliche Mitteilungen vorgetragen:

1. *B. Hegedüs* (Basel): Über eine neue Synthese von *d, l*-Tryptophan.
2. *W. Lotmar* (Aarau): Zur Lichtstreuung in Myosinlösungen.
3. *K. H. Meyer* und *P. Gürtler* (Genf): La constitution de la lichénine et de l'isolichénine.
4. *L. Hackspill*, *R. Caillat* und *A. Cheutin* (Paris): Influence des gaz inertes sur les phénomènes de dissociation.
5. *H. Schmid* (Zürich): Über das Glukosid Aucubin.
6. *A. Perret* (Neuenburg): Sur la forme active de la fonction carbonyle dans les condensations d'aldéhydes.
7. *Ch. Tschappat* (Lausanne): Le manganèse électrolytique.
8. *W. Rieben* (Zürich): Gravimetrische und titrimetrische Bestimmung des Kaliums als Phosphor-12-wolframat.

Zwischen 12.45 Uhr und 14.30 Uhr wird die Sitzung unterbrochen und ein im selben Gebäude serviertes Mittagessen eingenommen, zu dem die Stadtbehörde von Neuenburg einen Ehrenwein kredenzt.

Schluss der Sitzung um 17 Uhr.

Bern, den 3. März 1946.

Der Präsident:

sig. *R. Signer*

Der Sekretär:

sig. *Hs. Nitschmann*

Bericht des Vorstandes der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft über das Jahr 1945.

Im Geschäftsjahr 1945 konnte die Schweiz. Chemische Gesellschaft ihre durch die Statuten umrissene Tätigkeit in normaler Weise ausüben. Der durch den Krieg lange unterbrochene und vermisste Kontakt mit den Fachgenossen und wissenschaftlichen Gesellschaften des Auslandes setzte in der zweiten Jahreshälfte bereits wieder ein.

Im Berichtsjahr wurden wie üblich zwei Sitzungen abgehalten, die Winterversammlung am 25. Februar in Bern und die Sommerversammlung im Rahmen der 125. Jahresversammlung der Schweiz. Naturforschenden Gesellschaft am 1. und 2. September in Freiburg.

Der Mitgliederbestand betrug am 31. Dezember 1945:

3 Ehrenmitglieder
1508 ordentliche Mitglieder
250 ausserordentliche Mitglieder
<hr style="width: 100px; margin: 0 auto;"/> 1761 total.

Auch im Jahre 1945 hat sich der Mitgliederbestand beachtlich erhöht, nämlich um 111. Unter den Neuaufgenommenen befinden sich zahlreiche Ausländer.

Die Gesellschaft beklagt im Jahre 1945 den Tod von 12 Mitgliedern: Dr. *H. Buss*, Basel; Dr. *G. Th. Court*, Arlesheim; Dr. *G. Engi*, Riehen (Ehrenmitglied und Schatzmeister der Gesellschaft von 1918 bis 1944); Dr. *J. Lagutt*, Oberwil; Dr. *R. Legler*, Zürich; *H. Robert*, Zürich; Prof. Dr. *P. E. Ruggli*, Basel (Präsident der Gesellschaft von 1940 bis 1941); Dr. *M. Sandoz*, Basel; Dr. *K. Siegfried*, Zofingen; Dr. *P. Schatzmann*, Schaffhausen; Dr. *E. Vonderwahl*, Genf; *H. Zschokke*, Basel.

Dem Schatzmeister wurden 2 versiegelte Schreiben zur Aufbewahrung übergeben.

Die finanzielle Lage der Gesellschaft ist durch einen Vermögenszuwachs von Fr. 2822.93 während des Berichtsjahres gekennzeichnet. Ohne grosszügige Zuwendungen, für die auch an dieser Stelle der beste Dank ausgesprochen wird, hätte allerdings mit einem beträchtlichen Defizit abgeschlossen werden müssen. Nach achtjährigem Unterbruch wurde 1945 wieder eine Bundessubvention für die Zeitschrift von Fr. 2000.— bewilligt. Weitere Zuwendungen gingen ein: von der *Arbeitsgemeinschaft zur Unterstützung notleidender schweiz. wissenschaftlicher Zeitschriften* Fr. 2000.—; von den Firmen *Aluminium-Industrie-A.G.*, Lausanne, Fr. 1000.—; *Ciba A.G.*, Basel, Fr. 2000.—; *Lonza A.G.*, Basel, Fr. 2000.—; *Sandoz A.G.*, Basel, Fr. 2000.—. Auch die umsichtige, sehr verdankenswerte Geschäftsführung unseres Schatzmeisters, Herrn Dr. h. c. *M. Hartmann*, findet in der finanziellen Lage der Gesellschaft ihren Ausdruck.

An der Winterversammlung hielt Prof. Dr. *G. Schwarzenbach* (Zürich) den Hauptvortrag über „Säuren, Basen und Komplexbildner“. Daneben wurde über 9 Themen berichtet. Herrn Prof. Dr. *K. Bernhard* (Zürich) wurde der Werner-Preis und die Werner-Plaquette und Herrn Prof. Dr. *V. Prelog* (Zürich) der Preis der Schweiz. Chemischen Gesellschaft nebst Werner-Plaquette verliehen.

An der Sommersammlung erfolgten 10 wissenschaftliche Mitteilungen.

Die Schweiz. Chemische Gesellschaft war durch den Präsidenten am 25-jährigen Jubiläum des Schweiz. Chemiker-Verbandes sowie durch Herrn Prof. Dr. *E. Briner* an der 57. Jahresversammlung der Schweiz. Gesellschaft für analytische und angewandte Chemie vertreten. Ferner übernahm Herr Prof. Dr. *P. Wenger* die Vertretung der Gesellschaft am Kongress der Association Française pour l'Avancement des Sciences, welcher vom 20. bis 26. Oktober 1945 in Paris stattfand.

Im Band XXVIII der „*Helvetica Chimica Acta*“ kamen 217 Arbeiten zum Abdruck, d. h. 9 weniger als im Volumen XXVII. Der Gesamtumfang beträgt 1748 Seiten.

Für den Vorstand:

Der Präsident:

sign. *Rudolf Signer*.

Bern, Ende Februar 1946.

Bericht zur Jahresrechnung per 31. Dezember 1945.

Aktiven.

Das Gesamtvermögen der Gesellschaft per 31. Dezember 1945 beträgt Fr. 153,878.82 und stellt sich aus folgenden Beständen zusammen:

Wertschriften laut Inventar per 31. Dezember 1945	Fr. 109,972.50
Marchzinsen auf Wertschriften:	
Zeitschrift-Fonds	Fr. 636.65
Allgemeiner Fonds	„ 135.80
Werner-Fonds	„ 100.45
Kassa-Konto, bar in der Kasse am 31. Dezember 1945	„ 7,477.92
Postcheck-Konto, Guthaben am 31. Dezember 1945	„ 13,924.41
Schweiz. Bankverein, Basel, Saldo per 31. Dezember 1945	„ 4,822.60
Guthaben Georg & Co., Basel, per 31. Dezember 1945	„ 14,635.75
Ausstehende Rechnungen für Inserate H.C.A. per 31. Dezember 1945	„ 207.50
Ausstehende Beiträge per 31. Dezember 1945	„ 275.—
Eidgenössische Verrechnungssteuer per 31. Dezember 1945	„ 1,690.24
	<u>Fr. 153,878.82</u>

Der Wertschriften-Bestand, zum Börsenkurse per 31. Dezember 1945 bewertet, ergab einen Kursgewinn von:

Fr. 52.50 zu Gunsten des Allgemeinen Fonds
„ 57.50 zu Gunsten des Werner-Fonds

und einen Verlust von:

Fr. 10.— zu Lasten des Allgemeinen Fonds
„ 400.— zu Lasten des Zeitschrift-Fonds.

Da in den Aktiven bis 31. Dezember 1945 eingegangene Beiträge für das Jahr 1946 enthalten sind, so sind auf dem Gesamtbetrag der Aktiven von . . Fr. 153,878.82 die unter den Passiven eingesetzten Beträge von

Zeitschrift-Fonds	Fr. 14,559.—
Allgemeiner Fonds	„ 1,378.— „ 15,937.—

in Abzug zu bringen, so dass das wirkliche Vermögen per 31. Dezember 1945 Fr. 137,941.82 beträgt.

Das Vermögen per 31. Dezember 1944 betrug	Fr. 135,118.89
Das Vermögen per 31. Dezember 1945 beträgt	„ 137,941.82
Das Vermögen hat zugenommen um	<u>Fr. 2,822.93</u>

Passiven.

Die Passiven der Gesellschaft, welche sich aus den bestehenden vier Fonds sowie den per 31. Dezember 1945 eingegangenen Beiträgen für das Jahr 1946 zusammensetzen, weisen per Ende des Jahres folgende Bestände auf:

Zeitschrift-Fonds	Fr. 112,018.80
Allgemeiner Fonds	„ 5,708.92
Spezial-Fonds	„ 6,966.70
Werner-Fonds	„ 13,247.40
Beiträge für das Jahr 1946	„ 15,937.—
	<u>Fr. 153,878.82</u>

Zeitschrift-Fonds.

Das Geschäftsjahr hat mit einem Saldo von Fr. 110,278.22
begonnen.

An Einnahmen sind zu verzeichnen:

Storno Beiträge per 1944	Fr. 13,061.—	
Beiträge	„ 27,376.55	
Abonnements der Zeitschrift	„ 22,771.50	„ 63,209.05
Zuwendungen		„ 11,000.—
Eingelöste Coupons auf Wertschriften	Fr. 2,216.50	
Inserate in den H.C.A.	„ 11,447.50	
Ausstehende Rechnungen für Inserate in den H.C.A.	„ 207.50	
Autor-Korrekturen, Rückvergütungen	„ 516.10	
Vergütungen für Clichés und Tafeln	„ 514.40	
Marchzinsen auf Wertschriften per 31. Dezember 1945	„ 636.65	
Anteil an ausstehenden Beiträgen per 31. Dezem- ber 1945	„ 253.—	
Eidgenössische Verrechnungssteuer per 31. De- zember 1945	„ 1,346.85	„ 17,138.50
		<u>Fr. 201,625.77</u>

Die Ausgaben erforderten:

Kosten der Zeitschrift	Fr. 68,649.12	
Honorare und Entschädigungen	„ 2,680.50	
Neues Wehropfer (1945—1947) I. Rate	„ 550.—	
Storno ausstehende Beiträge per 1944	„ 817.—	
Storno ausstehende Rechnungen für Inserate per 1944	„ 889.—	
Storno Marchzinsen per 31. Dezember 1944	„ 509.30	
Storno Eidg. Verrechnungssteuer per 31. Dezem- ber 1944	„ 553.05	
Kursverlust auf Fr. 50,000.— 4% Schweiz. Eid- genossenschaft 1931 à 101.50	„ 400.—	
Per 31. Dezember 1945 eingegangene Beiträge per 1946	„ 14,559.—	„ 89,606.97
		<u>Fr. 112,018.80</u>

Der Saldo hat um Fr. 1,740.58 zugenommen.

Im Berichtsjahr sind folgende Zuwendungen eingegangen:

Ciba Aktiengesellschaft, Basel	Fr. 2,000.—
Arbeitsgemeinschaft zur Unterstützung notleidender schweiz. wissenschaftlicher Zeitschriften	„ 2,000.—
Sandoz AG., Basel	„ 2,000.—
Bundessubvention 1945.	„ 2,000.—
Lonza AG., Basel	„ 2,000.—
Aluminium-Industrie AG., Lausanne	„ 1,000.—
	<u>Fr. 11,000.—</u>

Wir möchten nicht verfehlen, auch an dieser Stelle den verehrten Gönnern und Förderern der Zeitschrift unseren verbindlichsten Dank auszusprechen.

Die Druckkosten der Zeitschrift betragen im Berichtsjahr Fr. 58,937.20 gegen Fr. 60,349.60 im Vorjahr und erforderten somit einen Minderaufwand von Fr. 1,412.40.

Die Verlagsabrechnung Georg & Co. hat um Fr. 334.35 abgenommen, und auf den Wertschriften ist ein Kursverlust von Fr. 400.— zu verzeichnen.

Allgemeiner Fonds.

Am 1. Januar 1945 stellten sich die Mittel dieses Fonds auf	Fr.	4,566.27
Die Einnahmen betragen	„	5,555.21
	Fr.	10,121.48
Die Ausgaben beliefen sich auf	„	4,412.56
	Fr.	5,708.92

Zunahme Fr. 1,142.65.

Die Ausgaben für Porti, Drucksachen usw. bewegten sich im Rahmen des normalen Bedarfs.

Spezial-Fonds.

Per 1. Januar 1945 ergab sich ein Saldo von	Fr.	7,196.10
Die Einnahmen aus Anteil an Beiträgen per 1945 betragen	„	170.60
	Fr.	7,366.70
Die Ausgaben betragen:		
Preis der Gesellschaft 1945 an Prof. <i>V. Prelog</i> , Zürich	„	400.—
	Fr.	6,966.70

Abnahme Fr. 229.40.**Werner-Fonds.**

Der Saldo per 1. Januar 1945 betrug	Fr.	13,078.30
An Einnahmen sind zu verzeichnen:		
Eingelöste Coupons auf Wertschriften	Fr.	236.20
5% Zins auf Fr. 3,078.30	„	153.90
Marchzinsen per 31. Dezember 1945	„	100.45
Eidgenössische Verrechnungssteuer	„	135.20
Rückvergütung Quellensteuer 1943	„	16.90
Kursgewinn auf Wertschriften	„	57.50
	Fr.	13,778.45
Die Ausgaben betragen:		
Werner-Preis 1945 an Prof. Dr. <i>Karl Bernhard</i> , Zürich	Fr.	400.—
Storno Marchzinsen	„	80.35
Storno Eidgenössische Verrechnungssteuer	„	50.70
	Fr.	13,247.40

Zunahme Fr. 169.10.

Zeitschrift-Fonds, Zunahme	Fr.	1,740.58
Allgemeiner Fonds, Zunahme	„	1,142.65
	Fr.	2,883.23
Spezial-Fonds, Abnahme	„	229.40
Werner-Fonds, Zunahme	„	169.10
	Fr.	2,822.93

Basel, den 26. Januar 1946.

Der Schatzmeister:
(sign.) Dr. *M. Hartmann*.

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.)

Contribution à l'hydrogénation sélective par le nickel Raney de quelques phénols à chaîne non saturée, thèse présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Paris, par *Bernard Gauthier*, 1946, 84 pages.

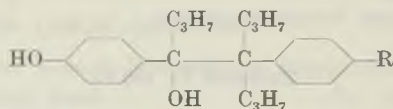
Errata.

Helv. **29**, 377 (1946), Abhandlung 54 von *R. Jeanloz, D. A. Prins* und *T. Reichstein*, Zeile 8 von oben lies:

$C_{15}H_{18}O_{10}N_2$ (386,32) Ber. C 46,63 H 4,64 N 7,25 —OCH₃ 16,06%

Helv. **29**, 454 (1946), Abhandlung 65 von *R. Neher* und *K. Miescher*, die Zeilen 16 und 17 sind zu ersetzen durch „und als Nebenprodukt eine Säure, die nach der Analyse einer 4-Oxy- α, α, β -tripropyl- β -oxy-dihydrostilben-4'-carbonsäure entsprach, indem offenbar das Stilben XVII d etwas 4-Methoxy- α, α, β -tripropyl- β -oxy-dihydrostilben-4'-nitril enthielt, welch letzteres infolge Dipropylierung von **X** entstanden sein musste“.

Helv. **29**, 457 (1946), dieselbe Abhandlung: die zweite Formel von oben ist zu ersetzen durch



Helv. **29**, 465 (1946), dieselbe Abhandlung, Zeile 23 von oben soll richtig lauten: „der Analyse nach offenbar als 4-Oxy- α, α, β -tripropyl- β -oxy-dihydrostilben-4'-carbonsäure erwies“.