

HELVETICA
CHIMICA ACTA

EDITA A SOCIETATE CHIMICA HELVETICA

VOLUMEN XXX

PARS II

FASCICULUS VI—VIII

PAG. 1393—2296

ENEUNT BASILEAE ET GENAVAE APUD GEORG & CO. LIBRARIOS
MCMXLVII

REDAKTIONS-KOMITEE — COMITÉ DE RÉDACTION — COMITATO DI REDAZIONE

FR. FICHTER, Präsident

Realpstrasse 69, Basel.

E. BRINER, Vice-prés., Lab. de Chim. techn.,
théor. et d'Electrochimie de l'Univ., Genève.

H. RUPE, Chemische Anstalt der Universität,
Basel.

H. DE DIESBACH, Institut de chimie de
l'Université, Fribourg.

L. RUZICKA, Labor. für organische Chemie,
Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

P. KARRER, Chem. Institut der Universität,
Zürich.

W. D. TREADWELL, Lab. für anorgan.
Chemie, Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

Sekretär: E. GOETZ, Basel. — Secrétaire: J. R. BILLETER, Bâle.



P. 76/47/II

Schweizerische chemische Gesellschaft Basel.

Copyright 1947 by: Société suisse de chimie, Bâle.

Società svizzera di chimica, Basilea.

Nachdruck verboten — Tous droits réservés.

L'éthoxyacide n'étant plus lactonisable, il s'accumule dans la solution et, après avoir échangé le potassium avec le bromoacide, il réagit avec ce dernier pour former des estolides qui augmentent sans cesse les parties à poids moléculaire élevé.

On peut en partie éviter cet inconvénient et augmenter les rendements en travaillant dans un système continu qui élimine l'acide libre produit par l'alcoolyse, au fur et à mesure de sa formation. Cette méthode, susceptible de différentes variations, s'applique à toutes les cyclisations et rend quelquefois de bons services. Elle sera discutée en détail dans un prochain travail.

L'alcoolyse empêche donc de tirer profit du principe de la dilution au-delà d'une certaine limite.

Parmi les dissolvants miscibles à l'eau, les dissolvants cétoniques permettent sans doute de réaliser les plus hauts rendements. La raison en est que ces dissolvants, tels que l'acétone et la méthyl-éthyl-cétone, sont particulièrement favorables à l'estérification du sel potassique d'un acide faible comme le phénol avec un alcoyle halogéné. Leur emploi pour ce genre d'estérification a été introduit et préconisé par *Claisen*¹⁾. Dans le domaine des lactones à grand nombre de chaînons, ils ont été cités explicitement pour la première fois par *W. H. Carothers* et *J. W. Hill*²⁾. Plus récemment, *H. Hunsdiecker* et ses collaborateurs³⁾ ont appliqué la méthode de *Claisen* au même problème. (Voir plus loin.)

A quoi faut-il attribuer l'effet favorable de ces dissolvants? Nous supposons que c'est en partie au fait que l'acétone et son homologue empêchent tout effet d'hydrolyse ou d'alcoolyse⁴⁾ que les petites quantités d'eau ou d'alcool contenues dans ces dissolvants pourraient provoquer. En tout cas, l'effet antihydrolytique de la méthyl-éthyl-cétone est tel qu'on peut sans grand risque de saponification introduire le bromoacide dans la solution diluée bouillante contenant la quantité théorique de potassium sous forme de potasse aqueuse 0.5 n. On obtient la lactone presque avec le même rendement que si l'acide avait été neutralisé avant son introduction dans la solution en ébullition.

Cette constatation a été exploitée dans différentes directions et en particulier pour la cyclisation de β -ceto-esters- ω -halogénés. Nous en parlerons plus en détail dans un travail ultérieur.

Dans la demande de brevet de *H. Hunsdiecker*, *H. Erbach* et *E. Vogt* citée plus haut, les auteurs revendiquent une nouvelle méthode pour faire les lactones macrocycliques à partir des acides ω -halogénés. Cette méthode, en tout point identique à celle de *Claisen* en ce qui

1) *Houben-Weyl*, Die Methoden der organischen Chemie, 3^{ème} éd., vol. 3, page 144.

2) Brevet américain N° 2 163 268; brevet britannique N° 448 708 publié en 1936.

3) Demande de brevet allemand H 151 971 cl. 12q, déposé le 12 VI 37.

4) Peut-être par suite de la formation d'un composé d'addition du genre oxonium.

concerne l'estérification, est également basée sur le principe de la dilution. Mais, selon les auteurs, cette lactonisation se distinguerait de celle que nous avons étudiée par son caractère hétérogène, du fait que la réaction a lieu en présence du carbonate de potassium. *H. Ohle*¹⁾ va même plus loin et déclare, sur la base de spéculations théoriques, que «*l'adsorption du sel potassique du bromoacide à la surface du carbonate augmente considérablement sa tendance à la lactonisation*» et il attribue à la présence du carbonate une importance fondamentale.

Pour vérifier ces allégations, nous avons fait deux lactonisations où toutes les conditions ont été tenues rigoureusement égales, sauf en ce qui concerne la neutralisation du bromoacide, laquelle a été faite, d'une part, par le carbonate de potassium dans le milieu réactionnel même et, d'autre part, par de la potasse caustique aqueuse 0.5 n. avant la réaction. Pour éviter toute différence dans la vitesse d'introduction, de la concentration, de la température etc., nous avons introduit les produits de départ d'un seul coup dans une grande quantité de dissolvant.

Comme on pouvait s'y attendre, le rendement a été le même avec ou sans carbonate et les produits de réaction ont donné des analyses identiques. Seule l'odeur laissait franchement à désirer dans l'essai contenant du carbonate, car ce dernier produit toujours une forte condensation du dissolvant sur lui-même et, par suite, des cétoles et cétones non saturés relativement difficiles à éliminer intégralement. A part cela, nous n'avons pas pu déceler la moindre trace d'une influence quelconque du carbonate sur la marche de la lactonisation.

Cette constatation nous permet d'affirmer que la nouvelle méthode de lactonisation d'un ω -bromoacide en présence de carbonate repose également et uniquement sur une lactonisation de son sel potassique en grande dilution, par conséquent sur une réaction en milieu homogène. Ce n'est que la formation du sel qui a lieu en milieu hétérogène. La nouveauté de la méthode se rapporte donc uniquement à la façon de préparer le sel, si cette réaction peut encore être qualifiée de nouvelle.

Partie expérimentale.

Lactonisation du sel d'argent de l'acide ω -bromopentadécanoïque.

(Travail effectué par *A. Rouvé*).

L'acide utilisé pour faire le sel avait un p. de f. de 66,5—68° et un I.A. de 174,8. Le sel d'argent a été obtenu par double décomposition du sel potassique avec le nitrate d'argent en solution aqueuse à froid. Une bonne agitation a été nécessaire pour le rendre homogène. Soigneusement lavé et séché à froid dans le vide, il se présentait sous forme d'une poudre blanche.

P. de f. A 50° environ, le sel d'argent devenait légèrement rosâtre; à 125°, il redevenait plus clair et à 131—132°, il fondait en majeure partie mais demeurait trouble.

¹⁾ Expertise faite pour le Landgericht à Berlin le 20 I 40.

Le sel d'argent de cet acide est nettement peu stable. On a introduit 1 gr. de ce sel dans 200 cm³ de toluène absolu bouillant et chauffé à reflux pendant une minute. On a ensuite filtré la solution à travers une «nutsche» maintenue à 100°. La filtration a été rapide et le filtrat clair, mais aussitôt refroidi, il s'est formé un gel assez épais; 450 mgr. sont restés sur le filtre.

On a évaporé le filtrat dans un bon vide en maintenant le ballon tiède par un bain-marie à 40°. Le résidu pesait 472 mgr. En le traitant à l'éther, il fut partagé en 28 mgr. à 6% de produit soluble sentant fortement le musc, mais presque insoluble dans l'éther de pétrole, et 444 mgr. de produit insoluble. Par un traitement à froid avec de l'acide nitrique 0.1 n et de l'éther, ce dernier produit s'est partagé en 250 mgr. de produit insoluble, 160 mgr. de produit soluble dans l'éther et 34 mgr. d'argent sous forme de nitrate d'argent (46 mgr. AgCl). Les 160 mgr. avaient un p. de f. peu net à 50–55° (34 mgr. d'argent correspondent à 103 mgr. de bromoacide monomère ou à 176 mgr. de dimère). Les 250 mgr. de produit insoluble formèrent, avec de l'acide nitrique chaud, 115 mgr. de bromure d'argent et 135 mgr. de produit polymère avec un p. de f. de 85 à 98°.

Les 450 mgr. du produit resté insoluble dans le toluène fondaient à 127–130° et se sont facilement scindés par de l'acide nitrique 0.1 n en acide et en nitrate d'argent.

Des 472 mgr. de sel d'argent solubles dans le toluène à chaud, plus de la moitié ne s'est plus laissé scinder par l'acide nitrique à froid et les 194 mgr. de sel scindé étaient déjà en majeure partie du produit polymère et cela bien que la concentration n'eût été que de 0,23%.

On ne peut concevoir dans une telle dilution et avec une si grande vitesse de réaction une pareille formation de polymères. On est obligé d'admettre que la réaction a lieu dans la couche ramollie de la surface du sel, donc en système concentré et hétérogène.

Laclonisation des sels alcalins de l'acide ω -bromopentadécanoïque. Appareillage.

Pour toutes ces réactions, nous avons utilisé le même appareillage. Il consistait en un ballon de 2 litres muni d'un réfrigérant à reflux à trois boules, relié au ballon par un rodage normal, et d'un petit tube latéral pour charger et décharger le ballon. Le chauffage s'est fait à l'aide d'un bain d'huile électrique. Le réfrigérant était traversé par un agitateur guidé uniquement dans sa partie supérieure, là où il sortait du réfrigérant. Ce dernier portait au-dessus des boules un tube latéral destiné à recevoir la sortie (s) de l'appareil d'introduction.

Celui-ci consiste en un tube *a* qui glisse dans un tube *b*. En descendant lentement dans le tube *b*, le tube *a* — complètement fermé au fond — déplace le liquide qui s'écoule par le trop-plein *s*. L'appareil est rempli par le tube *c*. Pour actionner le tube *a*, nous avons utilisé le même moteur électrique que pour faire tourner l'agitateur. En démultipliant le nombre de tours du moteur de 1500 à $\frac{1}{60}$ par minute, on est arrivé à faire descendre le tube de 0,3 cm. à l'heure. Le volume déplacé par le tube était de 130 cm³ et pouvait être introduit soit en 20 h., soit en 50 h., suivant la grandeur de la poulie du démultiplicateur.

Si l'on veut travailler avec cet appareil à l'abri de l'air, on relie le tube *d* au tube *e* par un tuyau de caoutchouc. Le tube *f* — rempli par du mercure pour faire du poids — sert en même temps de joint

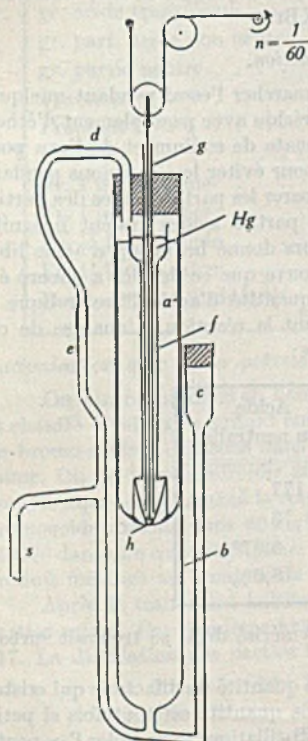


Fig. 1.

pour fermer le tube *g* à travers lequel passe le fil de suspension du tube *a*, fixé au fond *h* de ce dernier.

Neutralisation.

L'acide ω -bromopentadécanoïque utilisé fond à 66–67° et a un indice d'acidité de 174,1. Cet acide est dissous dans le dissolvant organique et neutralisé à froid avec une quantité d'alcali caustique aqueux, calculée pour neutraliser environ 97–99% de l'acide. Suivant le cas, on ajoute encore de l'eau pour faciliter la dissolution. Dans tous les essais avec le potassium, le sel était clairement dissous. Mais le sel de lithium est si peu soluble dans l'alcool aqueux qu'on a dû l'introduire sous forme d'une suspension dans un grand volume d'alcool, afin d'en introduire au moins une certaine quantité. Cela nous a obligé à concentrer la solution réactionnelle en cours de route de deux à un litre.

La neutralisation dans l'alcool ordinaire (96%) à été faite avec de la potasse alcoolique. Deux neutralisations ont été faites en deux fois.

Introduction.

Celle-ci s'est faite très facilement à travers le réfrigérant décrit plus haut. C'est sur les parois froides de ce dernier que la solution du sel a été mélangée et diluée avec le reflux, avant d'être introduite dans la solution en ébullition. La partie du sel non introduit fut déterminée chaque fois par acidulation et extraction de l'acide en liberté.

Lactonisation.

On a chargé dans le ballon un litre du dissolvant. Dans l'essai avec le Li, on a encore ajouté 5 gr. de LiI, dissous dans de l'alcool, pour accélérer la réaction.

Dans les essais avec l'alcool, la solution est restée claire jusqu'à la fin; dans celui avec la méthyl-éthyl-cétone, elle a déposé un peu de KBr.

Traitement du produit de réaction.

Après la fin de l'introduction, on a encore laissé marcher l'essai pendant quelques heures. Puis on a distillé le dissolvant à sec et extrait le résidu avec passablement d'éther.

La solution étherée fut alors lavée avec du carbonate de sodium et de l'eau pour extraire les acides libres. On a ajouté un peu d'alcool, pour éviter les émulsions pendant cette opération. On est ainsi arrivé assez facilement à séparer les parties acides des parties neutres. Dans l'essai avec la méthyl-éthyl-cétone, les parties acides étaient insignifiantes. Par contre, les essais avec de l'alcool ont toujours donné beaucoup d'acide libre à côté des acides restés neutralisés par l'alcali. Cela prouve que ce dernier a encore été utilisé par d'autres réactions que l'estérification. La quantité d'acide libre indique le degré de l'hydrolyse ou de l'hydrolyse intervenu pendant la réaction. L'analyse de ces deux parties acides nous a donné les valeurs suivantes:

	Acide neutralisé	Acide non neutralisé
I. A.	182	177
I. S.	55	76
OC ₂ H ₅	7,93%	6,87%
Br	2,7%	8,0%

Il en résulte que le bromoacide, passablement polymérisé déjà, se trouvait surtout dans les parties acides mises en liberté.

Les parties neutres contiennent toujours une petite quantité de dilactone qui cristallise et que l'on peut facilement séparer par filtration. La quantité est toutefois si petite que nous l'avons en général laissée avec les résidus de la distillation. Pour isoler l' ω -penta-décanolide, nous avons soumis les parties neutres à une seule distillation dans un vide

de 0,1 mm. Après une petite quantité de têtes, le cœur a passé entre 119—122°. En surchauffant légèrement à la flamme pour distiller les derniers restes, on a élevé la température à 130—135°. La pureté du produit a été déterminée par l'indice de saponification qui, théoriquement, devrait être 233. Dans les essais avec de l'alcool, nous avons vérifié par un dosage d'éthoxyde que le produit ne contenait pas trace d'ester éthylique d'un acide dérivé de l'acide de départ.

Dans l'essai avec le lithium, la solution a d'abord été lavée au thiosulfate pour enlever de petites quantités d'iode.

Tableau I.

Dissolvant	Alcool	Alcool	Alcool amylique	Méthyl-éthyl-cétone	Dioxane techn.
Alcali	Li	K	K	K	K
gr. acide employé . . .	15	12	2×6	2×6	12
cm ³ KOH ou LiOH . .	13,3	72	2×9,35	2×9,35	19
Normalité	3,5	0,5 n	2 n	2 n	2 n ¹
Titre de l'alcali	1,000	0,934	1,002	1,002	1,002
cm ³ dissolv. pour sel . .	2000	60	2×150	2×150	150
cm ³ eau	60	25	0	0	0
gr./h. introduction . . .	0,04	0,2	0,12	0,22	0,19
gr. acide non introd. . .	4,8	2,25	1,2	1,3	2,9
gr. acide transformé . .	10,2	9,75	10,8	10,7	9,1
gr. part. acide non neutr.	2,8	2,00	1,2	0,3	2,2
gr. partie neutre	3,2	3,00	4,7	7,5	3,5
Fraction I.	0,1	0,15	0,1	0,15	0,6
Fraction II	2,4	2,3	3,5	6,8	2,2
Résidu	0,7	0,45	1,1	0,4	0,6
Fr. I indice acide	—	0	1,4	0	3,1
Fr. I indice éther	—	230	222	157	198
Fr. II indice acide	2	0,5	0,2	0	0,2
Fr. II indice éther	238	234	233	233	232
Rendement en % de la th.	31,8	31	36	85	40

Lactonisation avec de la potasse caustique aqueuse en excès dans la méthyl-éthyl-cétone.

On a introduit dans un litre de dissolvant 6 cm³ de KOH 2n (titre 0,9521) aqueuse et chauffé à reflux en agitant comme d'habitude. Dans cette solution on a introduit 4 gr. de bromo-acide — dissous dans 60 cm³ de cétone — en 24 h. La solution est devenue jaune. On l'a laissée refroidir 20 minutes et ajouté une seconde fois 6 cm³ de la même potasse aqueuse et ramené la solution à ébullition. On a introduit encore une fois 4 gr. de bromoacide dissous dans 60 cm³ de cétone, mais cette fois en 18 h. Le dissolvant fut distillé dans une colonne Widmer entre 75 et 79°. Il restait dans le ballon environ 15 cm³ de produit mélangé au bromure de potassium.

Après le traitement habituel, on a obtenu 7,1 gr. de parties neutres et 0,65 gr. de parties acides. Ces dernières avaient un indice d'acidité de 137 et un indice d'éther de 117. La distillation des parties neutres a donné:

1. 9 mm 72—75—80—95° 2,5 gr.
2. 0,1 mm 95—120° 0,5 gr. IE. 120
3. 0,1 mm 122—135° 3,8 gr. IE. 230, P. de f. 32—36°
4. Résidus 0,2 gr.

0,7 gr. d'acide n'ont pas été introduits. Le rendement en pentadécanolide a donc été:

$$\frac{3,8 \times 100 \times 321}{(8 - 0,7) \times 240} = 70\% \text{ de la théorie.}$$

La fraction 1) provenait d'une condensation du dissolvant sur lui-même. C'est également à cause de cette condensation que l'odeur de la fraction 3) était bien mauvaise, quoique le produit n'ait guère contenu plus de 1% d'impuretés.

Essai pour déterminer le rôle du carbonate dans la lactonisation selon Hunsdiecker.

Dans 2 ballons de 15 litres munis de réfrigérants et d'agitateurs et chauffés sur un bain de vapeur à deux trous, on a introduit deux fois 10 litres de méthyl-éthyl-cétone anhydre. Dans un des ballons, on a introduit en outre 100 gr. de carbonate de potassium anhydre.

On a préparé ensuite deux solutions avec chacune 20 gr. de bromoacide dans 500 cm³ de méthyl-éthyl-cétone. Une de ces solutions fut neutralisée avec 31,25 cm³ de KOH 2n aqueuse (titre 1,002). A 10°, cette solution cristallise, mais à 17° elle est tout à fait limpide. Elle a été introduite d'un seul coup dans le ballon sans carbonate, tandis que l'autre solution a été introduite dans le ballon contenant le carbonate. L'agitation étant déjà en marche, on a commencé à chauffer. Après 20 minutes, les solutions étaient en ébullition. La solution sans carbonate a formé au début une solution opalescente bleuâtre.

Après 9 heures de chauffage, on a distillé complètement le dissolvant. On a repris les résidus dans de l'eau et de l'éther et séparé en parties acides, neutres, etc.

	Essai avec carbonate	Essai sans carbonate
Partie acide non neutralisée . . .	0,7 gr.	0,7 gr.
Partie acide retenue par le carbonate	0,5 gr.	—
Dilactone P. de f. 91—92°	0,7 gr.	0,9 gr.
Partie neutre	17,7 gr.	14,5 gr.
Eb. 9 mm 1) 79—82°	4 gr.	—
Eb. 0,12 mm 2) 60—119°	0,5 gr.	0,7 gr.
Eb. 0,12 mm 3) 119—122—137° .	12,4 gr. ¹⁾	12,4 gr. ²⁾
Résidus	0,7 gr.	0,5 gr.
Indice d'éther Fr. 3).	234,7	236
P. de f. Fr. 3).	36—37°	35—36,5°
Rendement	82,8%	82,8%

Genève, Laboratoires de la Maison *Chuit, Naef & Cie.*
Firmenich & Cie. Sucers.

¹⁾ Légèrement jaune, mauvaise odeur.

²⁾ Incolore, bonne odeur.

175. Synthèses de produits macrocycliques à odeur musquée.

(1^{ère} communication)¹⁾Sur la condensation interne
de l' ω -halogène- β -oxo-heptadécanoate d'éthyle

par M. Stoll.

(12 IV 44)²⁾

Dans une récente publication, H. Hunsdiecker³⁾ décrit la cyclisation d' ω -iodopolyméthylène- β -céto-esters en cyclopolyméthylène- β -céto-esters. La méthode est celle que ce même auteur a employée pour la préparation des ω -polyméthylène-lactones, à savoir le traitement du produit halogéné en solution de méthyl-éthyl-cétone fortement diluée, en présence de carbonate de potassium.

Le résultat positif obtenu par cet auteur nous a paru surprenant. Car si sa réussite dans la série des lactones s'expliquait facilement par la formation d'un sel potassique intermédiaire de l'acide ω -halogéné⁴⁾, il était difficile d'admettre la même chose pour un β -céto-ester supérieur, vu que ces β -céto-esters ne décomposent pas le carbonate de potassium anhydre.

Il est vrai que pour réussir cette réaction, l'auteur a été obligé d'employer un énorme excès de carbonate (50 à 500 mol.⁵⁾ pour une mol. de céto-ester), ce qui provoque une forte condensation du dissolvant et complique le traitement ultérieur du produit de réaction.

Le fait que la réussite de cette réaction dépende d'un tel excès de carbonate nous a fait supposer que ce n'était pas le carbonate l'agent actif, mais plutôt des traces de potasse caustique. Ces dernières transformeraient le β -céto-ester en son sel potassique au fur et à mesure de son introduction. Il devait donc être possible de réussir la réaction en introduisant le sel potassique préalablement formé, ce qui permettrait d'éviter la grande condensation du dissolvant.

La réalisation de ce projet pouvait sembler téméraire. En effet, les β -céto-esters sont des acides très faibles et, par conséquent, facilement hydrolysables. Ils sont, en outre, très sensibles aux alcalis. Il y avait donc de fortes chances pour que les traces d'eau qui se trouvent toujours dans la méthyl-éthyl-cétone provoquent une scission du β -céto-ester et c'est fort probablement pour une raison de ce genre que Hunsdiecker a préféré l'emploi du carbonate en grand excès.

1) Précédente communication Helv. 30, 1393, (1947).

2) Date de dépôt du pli cacheté; ouvert par la rédaction, à la demande du déposant. Maison Firmenich & Cie, le 21 juin 1947.

4) Voir Brevet Suisse N° 214 401.

3) B. 75, 1190 (1942).

5) B. 76, 142 (1943).

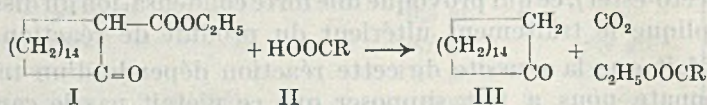
D'autre part, lors de nos travaux sur la lactonisation de sels alcalins d'acides ω -halogénés, nous avons constaté que la méthyl-éthyl-cétone empêchait la saponification des esters par la potasse aqueuse ou alcoolique, lorsque ces substances se trouvent en solution fortement diluée. Cette remarque nous a incité à essayer la condensation interne d' ω -halogéno- β -céto-esters en présence d'un alcoolate de potassium.

La stabilité des β -céto-esters dans ce dissolvant était évidemment bien plus petite vis-à-vis de la potasse aqueuse que celle des esters ordinaires, et même la potasse alcoolique provoquait encore une légère saponification.

Malgré cet inconvénient, nous avons pu cycliser l' ω -iodo- β -céto-heptadécanoate d'éthyle en présence de méthylate de potassium, avec un rendement de 40% du rendement théorique.

Malheureusement, la réaction est si lente qu'on ne peut utiliser le dérivé bromé. Et le carbonate d'éthyle que *Wallingford*¹⁾ préconise spécialement pour ce genre de réaction, à la place de la méthyl-éthyl-cétone, donne un résultat encore moins bon. Même avec l'iodure, on obtient facilement du produit non entré en réaction, à moins de l'introduire très, très lentement. Le rendement est donc beaucoup plus sensible à la dilution qu'à la présence du méthylate de potassium. Ce dernier, employé en excès, augmentait même le rendement.

Pour la transformation du β -céto-ester cyclique en cétone cyclique nous avons trouvé plus avantageux de transposer l'ester cétonique par un acide organique selon *Fourneau*²⁾.



Du fait que le β -céto-ester perd immédiatement du CO_2 , la réaction cesse d'être réversible et le β -céto-ester I se transforme intégralement en cétone cyclique III.

Cette méthode de scission des β -céto-esters est générale et présente surtout de l'intérêt dans les cas où l'on veut scinder un β -céto-ester contenant encore d'autres groupes saponifiables, sans saponifier ces derniers.

Partie expérimentale

ω -Bromo- β -céto-heptadécanoate d'éthyle.

Cette substance a été préparée selon les indications de *Hunsdiecker*³⁾, avec un rendement de 45% du rendement théorique. En déduisant l' ω -bromo-pentadécanoate d'éthyle récupéré lors de la scission, le rendement a été de 62% du rendement théorique. P. de f. 55-56°.

¹⁾ *V. H. Wallingford, M. A. Thorpe et A. H. Nomeyer, Am. Soc. 64, 580 (1942).*

²⁾ *Bl. [4] 43, 859 (1928).*

³⁾ *B. 75, 1190 (1942).*

Le même produit peut également être obtenu à partir de l' ω -bromo-tétradécyl-méthyl-cétone et du carbonate d'éthyle. On utilise un grand excès de carbonate et on arrête la réaction dès qu'elle cesse de produire de la chaleur, ce qui peut varier entre 10 minutes et 1 heure. Le rendement atteint généralement 50% du rendement théorique.

ω -Iodo- β -cétio-heptadécanoate d'éthyle.

Ce produit s'obtient facilement, selon la méthode classique indiquée par *Hunsdiecker*, à partir du dérivé bromé ci-dessus. P. de f. 63–63,5°. I.A. 6,0.

Cyclo-hexadécanone-2-carboxylate d'éthyle (I).

Cyclisation du β -cétio-ester bromé.

Préparation du sel potassique:

a) Avec de la potasse aqueuse. On a dissous 1,016 gr. d' ω -bromo- β -cétio-ester dans 50 cm³ de méthyl-éthyl-cétone. Après avoir ajouté 1,30 cm³ de potasse aqueuse 2 n, on a dilué avec le même dissolvant jusqu'à 75 cm³. Pour la neutralisation au méthyl-orange, 25 cm³ de cette solution ont employé 1,715 cm³ de HCl 0,5 n. Après 24 heures, la même quantité en employait encore 1,20 cm³. La solution, après avoir été extraite à l'éther, utilisait 6 cm³ de AgNO₃ 0,1 n (Indicateur: chromate de potassium), donc exactement la quantité nécessaire au dosage du chlore introduit par l'HCl. Après 48 heures, 25 cm³ utilisaient encore 0,35 cm³ de HCl 0,5 n. Il y avait donc nettement formation d'acide par saponification, mais pas de saponification de l'halogène.

b) Avec de la potasse éthyalcoolique. On a dissous 1 gr. de bromo-cétio-ester dans 50 cm³ de méthyl-éthyl-cétone. A cette solution, on a ajouté à froid 4,37 cm³ de potasse alcoolique 0,5 n ($t = 1,04$). Après avoir dilué à 75 cm³ on a titré 20 cm³ de cette solution avec 1,10 cm³ d'acide chlorhydrique 0,5 n ($t = 1,005$). Après 24 heures, il s'était formé un léger dépôt et la solution nécessitait encore 0,95 cm³ de HCl 0,5 n. Après 94 heures de repos à température ordinaire, il fallait encore 0,80 cm³ de HCl 0,5 n pour neutraliser l'alcali présent dans la solution. Après 24 heures, il y avait tout au plus une perte de 15%. En utilisant à la place de la potasse caustique alcoolique du méthylate de potassium anhydre, on aurait pu espérer une stabilité encore plus grande.

Cyclisation: On a transformé 2,3462 gr. de bromoester, dissous dans 180 cm³ d'éthyl-méthyl-cétone, avec 5,3 cm³ de méthylate de potassium normal ($t = 1,11$), en son sel potassique. La solution, qui se trouble un peu, a été placée dans un introducteur permettant d'introduire cette quantité en 135 heures dans 1,5 litre de méthyl-éthyl-cétone en ébullition et agitée mécaniquement. On a ensuite distillé le dissolvant à sec. Les résidus ont été lavés, etc. Ils contenaient 7,4% de brome, soit 36% de la quantité utilisée dans le produit de réaction.

Cette même réaction a été répétée dans du carbonate d'éthyle comme dissolvant. On a introduit dans l'espace de 93 heures, dans 1,5 litre de ce dissolvant maintenu à 95°, 3,9 gr. de bromoester dissous dans 180 cm³ de carbonate d'éthyle neutralisé avec 6,75 cm³ d'éthylate de potassium normal ($t = 1,480$). Le produit de réaction contenait 16,7% de brome, soit 81% du brome mis en réaction.

Cyclisation du β -cétio-ester iodé.

On a dissous 2,02 gr. du β -cétio-ester iodé dans 100 cm³ de méthyl-éthyl-cétone et ajouté une solution de 50 cm³ de méthyl-éthyl-cétone contenant 4,1 cm³ de méthylate de potassium normal ($t = 1,11$). Cette solution, légèrement colorée en jaune, était au début tout à fait limpide. On l'introduisit d'une façon régulière, dans l'espace de 24 heures, dans le reflux d'un litre de méthyl-éthyl-cétone en ébullition et agitée mécaniquement. Pendant ce temps, la solution se troubla légèrement et déposa très peu d'une poudre fine.

L'introduction fut répétée encore 2 fois avec des solutions fraîchement préparées. L'introducteur fut rincé avec 150 cm³ du même dissolvant introduit également en 24 heures.

La poudre formée dans le décanteur fut séchée, filtrée et pesée: 0,007 gr. Elle contenait du potassium et utilisait 0,49 cm³ d'HCl 0,5 n pour sa neutralisation. Elle ne contenait que d'infimes traces d'iodure de potassium; 0,0078 gr. étaient insolubles dans l'eau.

La durée totale de l'essai a été de 96 heures. On a seulement introduit 5,9 gr. de produit.

Après distillation de 1,55 litre de dissolvant, on a dissous les résidus dans de l'éther et de l'eau. On a finalement obtenu 0,1558 gr. de parties acides et 5,2368 gr. de parties neutres contenant 6,95% d'iode, soit 28% de l'iode mis en réaction. Après traitement à l'éther de pétrole léger, le produit fut distillé dans le vide de 0,15 mm. Après une fraction de tête de 0,6 gr., on a recueilli une fraction de cœur de 1,95 gr., distillant entre 168—230°. Une seconde distillation permit d'isoler 1,6 gr. d'une fraction distillant entre 164—171°. Analysée, cette fraction nous a fourni les valeurs suivantes:

C ₁₉ H ₃₁ O ₃ I	calculé C 73,48	H 11,05	I 0%
C ₁₉ H ₃₅ O ₃ I Ia	„ „ 52,00	„ 7,97	„ 29,2%
14% de Ia et 86% de I	„ „ 70,5	„ 10,6	„ 4,1%
	trouvé „ 70,74	„ 10,64	„ 4,1%

Le rendement en produit cyclique était donc de 33% du rendement théorique: 5% du produit de départ n'avait pas été transformé du tout.

Nous avons répété cette expérience en employant le double de la quantité d'éthylate de potassium nécessaire à la réaction, soit 17,25 cm³ n (t = 0,866) pour 3,375 gr. de β-céto-ester iodé. On a laissé la réaction se poursuivre pendant 24 heures après chaque introduction. La durée totale de l'essai a donc été presque le double de celle du premier, soit 165 heures. Pour travailler en plus grande dilution, nous avons utilisé 1,5 litre de dissolvant au lieu d'un litre. La concentration dans l'introduction a également été plus faible, soit 1,1 gr. par 150 cm³.

A la fin de la réaction, la solution s'est montrée neutre vis-à-vis d'un papier de phénolphthaléine humide. Nous avons toutefois ajouté 5 cm³ d'HCl n avant de distiller le dissolvant.

Par le traitement habituel, nous avons isolé 5,8 gr. de parties neutres qui ne contenaient plus que 0,6% d'iode.

Après diverses distillations, nous avons pu isoler 3 gr. d'une fraction constituée presque entièrement par des produits de condensation provenant du dissolvant et 1 gr. d'une fraction qui distillait sous une pression de 0,03 mm entre 140—150°. 0,65 gr. d'une réaction de cœur (147—150°) de cette dernière fraction furent analysés.

C ₁₉ H ₃₄ O ₃	calculé C 73,48	H 11,05%
	trouvé „ 73,63; 73,70	„ 11,43; 11,39%
d ₄ ^{17,0} = 0,967	n _D ^{17,3} = 1,4736	RM calculée 89,40
		trouvée 90,06

Cyclo-hexadécane (III).

a) Par saponification alcaline du cyclo-β-céto-ester (I) selon Hunsdiecker.

On a dissous 1 gr. de cyclo-β-céto-ester (I) dans une solution de 20 cm³ de potasse alcoolique 0,5 n, additionnée de 2 cm³ d'eau. Après 4 jours, la solution fut acidulée et le produit de réaction séparé en 0,4 gr. de parties acides et 0,6 gr. de parties neutres. Ces dernières furent traitées avec de l'acétate de semicarbazide alcoolique. On isola facilement 0,4 gr. d'une semicarbazone de la cyclohexadécane, fondant à 181—182°.

C ₁₇ H ₃₃ ON ₃ (III)	calculé C 69,10	H 11,26	N 14,22%
	trouvé „ 68,81; 69,43	„ 11,00; 11,06	„ 14,77%

Cette analyse a été faite au Laboratoire de microanalyse de l'École polytechnique fédérale à Zurich, par M. W. Manser.

b) Par décarboxylation acide du cyclo-β-céto-ester.

On a chauffé à 250—300° 1,259 gr. du mélange cyclo-β-céto-ester (I) et ω-iodo-β-céto-ester avec 4 gr. de monoester azélaïque dans un courant de gaz d'azote qui entraînait

le CO_2 formé dans un absorbeur pesé. On a obtenu 0,1809 gr. de CO_2 (calculé 0,179 gr.) et 2 gr. de produit de réaction neutre (calc. 1,985 gr.).

Ce dernier fut traité à l'hydrogénosulfite pour enlever une petite quantité de cétone aliphatique iodée. Il nous resta alors 1,92 gr. de produit neutre avec un IA. 8,3 et un IE. 288. Après saponification, on a pu isoler 0,85 gr. de cyclo-hexadécéanone presque pure, fondant à 55° . Elle donne facilement 1,05 gr. de semicarbazone, fondant à $180-182^\circ$.

Genève, Laboratoires de la Maison *Firmenich & Cie*,
(succ. de *Chuit, Naef & Cie*).

176. Über Steroide.

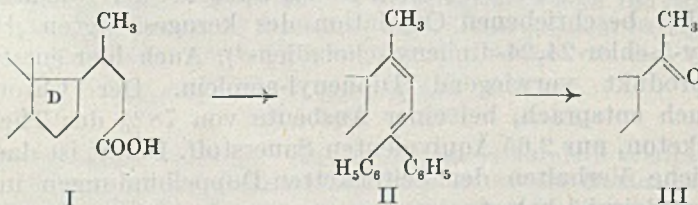
(69. Mitteilung¹).

Ein einfacher Abbau der Gallensäuren-Seitenkette zur Methylketonstufe XI¹). Diphenyl-acrolein als Oxydationsprodukt der $\Delta^{20,23}$ -24, 24-Diphenyl-choladiene

von K. Miescher und J. Schmidlin.

(20. VI. 47.)

In vorangegangenen Mitteilungen²) wurde über einen vereinfachten Abbau von Cholensäuren (I) berichtet, wobei die als Zwischenprodukte gebildeten Diene vom Typus II mit Chromsäure zu Methylketonen III oxydiert wurden.

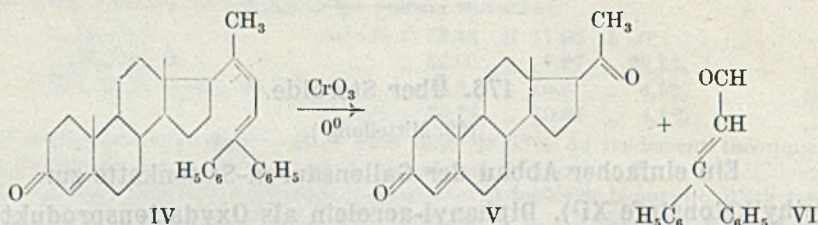


Es war zu erwarten, dass bei der Oxydation neben dem Methylketon Oxalsäure bzw. Kohlendioxyd und Benzophenon entstehen. Letzteres konnte in der Tat wiederholt nachgewiesen werden. Daneben traten aber noch andere neutrale Nebenprodukte auf, die bei der Isolierung der gewünschten Methylketone, namentlich auch bei derjenigen des Progesterons, störend wirkten. Dies veranlasste uns, den Oxydationsvorgang eingehender zu analysieren. Nachfolgend berichten wir insbesondere über unsere Ergebnisse beim Abbau des Seitenkettendiens IV zu Progesteron (V).

¹) 68. Mitteilung und X. siehe *A. Wettstein und Ch. Meystre*, *Helv.* **30**, 1262 (1947).

²) *Ch. Meystre, A. Wettstein und K. Miescher*, *Helv.* **30**, 1022 (1947) und frühere Arbeiten.

Das früher beschriebene Oxydationsgemisch¹⁾ behandelten wir zu diesem Zweck mit Semicarbazid. Dabei fiel das in Alkohol schwer lösliche Disemicarbazon des Progesterons (V) bei geeigneter Verdünnung allein aus. Bei starkem Einengen der Mutterlauge krystallisierte ein zweites Semicarbazon, das zu unserer Überraschung dasjenige des bekannten β, β -Diphenyl-acroleins (VI) darstellte²⁾. Durch schonende Hydrolyse setzten wir den Aldehyd in Freiheit. Er schmolz bei 40—41° und erwies sich mit einer nach *Kohler* und *Larsen*³⁾ synthetisch gewonnenen Probe als identisch.



Mengenmässig wurden pro Mol isoliertes Methylketon bis zu 0,7 Äquivalente an diesem tiefschmelzenden Aldehyd erhalten. Die oxydative Spaltung der Dien-Seitenkette erfolgt demnach im wesentlichen nach der in den Formeln IV—VI ausgedrückten Weise, indem Chromtrioxyd unter den angewandten milden Bedingungen (Temperatur 0° C) vorwiegend die 20, 22-Doppelbindung angreift, während die mit den beiden Phenylgruppen konjugierte 23, 24-Doppelbindung ungewöhnlich inert erscheint.

Zum selben Resultat gelangten wir auch bei der Nacharbeitung der früher beschriebenen Oxydation des kerngesättigten $\Delta^{20,23}$ -3 β -Acetoxy-5-chlor-24, 24-diphenyl-cholestadiens⁴⁾. Auch hier entstand als Nebenprodukt vorwiegend Diphenyl-acrolein. Der Chromsäureverbrauch entsprach, bei einer Ausbeute von 78% der Theorie an Methylketon, nur 2,65 Äquivalenten Sauerstoff. Damit ist das unterschiedliche Verhalten der Seitenketten-Doppelbindungen in einem weiteren Beispiel belegt.

Die Erkennung des Diphenyl-acroleins (VI) als mengenmässig vorherrschendes Oxydations-Nebenprodukt ist für die Abscheidung von Progesteron und ähnlichen durch Abbau der Gallensäuren-Seitenkette zugänglichen Methylketonen von erheblicher praktischer Bedeutung, da sich die Ketone — nach Abtrennung des Aldehyds als krystallisierte Hydrogensulfit-Additionsverbindung⁵⁾ — leicht rein gewinnen lassen.

¹⁾ *Ch. Meystre, H. Frey, R. Neher, A. Wettstein und K. Miescher, Helv. 29, 633 (1946), Mitteilung V dieser Serie.*

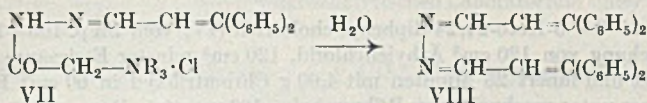
²⁾ Das wesentlich leichter lösliche Benzophenon-semicarbazon bleibt in der Mutterlauge.

³⁾ *E. P. Kohler und R. G. Larsen, Am. Soc. 57, 1451 (1935).*

⁴⁾ *Mitteilung V, l. c.*

⁵⁾ *E. P. Kohler und R. G. Larsen, l. c.*

Schon früher war aufgefallen, dass bei der Isolierung der Methylketone aus den Oxydationsgemischen mit quaternär-basischsubstituierten Essigsäure-hydraziden¹⁾ und darauffolgender Hydrolyse eine schwer lösliche, stickstoffhaltige, gelbe Verbindung entsteht. Wie es sich nun herausgestellt hat, handelt es sich dabei um das Aldazin VIII²⁾ des β, β -Diphenyl-acroleins. Bei der Hydrolyse der Girard-Verbindung VII resultiert demnach nicht in gewohnter Weise die freie Carbonylfunktion, sondern das Aldazin dieses α, β -ungesättigten Aldehyds.



Experimenteller Teil³⁾.

Oxydation von 14.20.23.3-Keto-24,24-diphenyl-cholatrien (IV) zu Progesteron (V) und β, β -Diphenyl-acrolein (VI).

a) Aufarbeitung mit Semicarbazid.

3,80 g eines nach früher veröffentlichten Angaben⁴⁾ aus 14.20.23.3-Keto-24,24-diphenyl-cholatrien mit Chromtrioxyd erhaltenen Oxydationsgemisches wurden in 16 cm³ Äthanol gelöst und mit einer alkoholischen Lösung von Semicarbazid-acetat (4,22 g Semicarbazid-hydrochlorid und 5,17 g Natriumacetat-trihydrat in 50 cm³ Äthanol) versetzt. Nach viertägigem Stehen bei Raumtemperatur saugte man das als mikrokristallines gelbes Pulver ausgefallene Progesteron-disemicarbazon ab.

Die gelbe Mutterlauge der Semicarbazid-Fällung ergab nach dem Einengen i. V. und mehrtägigem Stehen grössere Mengen weisser Krystalle, die nach dem Absaugen und Abpressen zur Reinigung mit 60 cm³ 80°-warmem Wasser digeriert wurden. Den getrockneten Rückstand lösten wir aus heissem Äthanol um und erhielten insgesamt 760 mg des β, β -Diphenyl-acrolein-semicarbazons in farblosen glänzenden Plättchen vom Smp. 208–210°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ON}_3$	Ber. C 72,41	H 5,70	N 15,85%
	Gef. „ 72,13	„ 5,82	„ 16,11%

Hydrolytische Spaltung von β, β -Diphenyl-acrolein-semicarbazon: 540 mg β, β -Diphenyl-acrolein-semicarbazon wurden mit 14 cm³ Schwefelsäure ($d = 1,335$) und 150 cm³ Äther 5 Tage bei Raumtemperatur geschüttelt, wobei die Substanz vollständig in Lösung ging. Die gelbe Ätherlösung wurde hierauf zusammen mit zwei weiteren Ätherauszügen nacheinander mit verdünnter Schwefelsäure, 0,2-n. Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Die vereinigten Ätherlösungen ergaben nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen 485 mg gelben Sirup. Wurde in 2 cm³ Benzol aufgenommen, so krystallisierten nach Versetzen mit Petroläther noch 75 mg unverändertes Semicarbazon aus.

Die Mutterlauge wurde i. V. eingedampft und anschliessend mit 30 g Aluminiumoxyd (Aktivität II–III) chromatographiert. Nach Elution mit Petroläther-Benzol (1:1) erhielten wir ein hellgelbes Öl, woraus auf Zusatz von Petroläther-Pentan und mehrstündiges Stehen bei -10° insgesamt 210 mg blassgelbe feine Prismen von β, β -Diphenyl-acrolein (VI) vom Smp. 40–41° auskrystallisierten.

1) A. Girard und G. Sandulesco, Helv. 19, 1095 (1936).

2) G. Wittig und R. Kethur, B. 69, 2086 (1936).

3) Die Schmelzpunkte sind korrigiert.

4) Mitteilung V dieser Reihe, l. c.

Zur Analyse wurde nochmals in der beschriebenen Weise umgelöst und 8 Stunden bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{15}H_{12}O$	Ber. C 86,51	H 5,81%
	Gef. „ 86,38	„ 5,98%

Der erhaltene Aldehyd war nach Schmelzpunkt und Mischprobe identisch mit synthetischem β, β -Diphenyl-acrolein, das wir zum Vergleich nach den Angaben von Kohler und Larsen¹⁾ herstellten.

b) Unter Abtrennung des β, β -Diphenyl-acroleins mit Natriumhydrogensulfid-Lösung.

4,90 g $\Delta^{1,20,23}$ -3-Keto-24,24-diphenyl-cholatrien (IV) vom Smp. 106–108° wurden in einer Mischung von 120 cm³ Äthylenchlorid, 120 cm³ reiner Essigsäure und 20 cm³ Wasser gelöst und innert 25 Minuten mit 4,00 g Chromtrioxyd in 60 cm³ Eisessig und 10 cm³ Wasser unter mechanischem Rühren bei –10° versetzt. Dann rührten wir noch weitere 6 Stunden bei 0–2°.

Nach vorsichtigem Zerstören des überschüssigen Oxydationsmittels mit 7 cm³ 40-proz. Natriumhydrogensulfid-Lösung bei –10° wurden die Lösungsmittel i. V. unter Wasserzusatz abdestilliert. Die in Äther aufgenommenen Oxydationsprodukte ergaben nach üblicher Aufarbeitung 4,26 g Neutralstoffe als zähes organgelbes Öl. Es wurde in 50 cm³ Äther-Benzol (1:1) aufgenommen und zur Befreiung von β, β -Diphenyl-acrolein 36 Stunden mit 20 cm³ 40-proz. Natriumhydrogensulfid-Lösung geschüttelt. Nach dem Absaugen und gründlichen Auswaschen der ausgefallenen Aldehydhydrogensulfid-Verbindung mit warmem Benzol und Äther wurde das Filtrat in eine organische und wässrige Phase getrennt, letztere noch dreimal mit wenig Äther-Benzol ausgezogen und die vereinigte Äther-Benzol-Lösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 2,91 g und lieferte aus Isopropyläther direkt 1,48 g Progesteron in weissen Krystallen vom Smp. 123–126°. Aus den Mutterlauge konnten durch Umsetzung mit Semicarbazid und nachfolgende Hydrolyse mittels 43-proz. Schwefelsäure in Gegenwart von Äther noch weitere 335 mg krystallisiertes Progesteron erhalten werden. Die Gesamtausbeute betrug somit 58% der Theorie.

Die Zerlegung der Aldehydhydrogensulfid-Verbindung mit 3-proz. Natriumcarbonat-Lösung ergab nach dem Aufnehmen des Aldehyds in Äther und üblicher Aufarbeitung 840 mg eines gelben zähflüssigen Öls, das nach Impfen mit β, β -Diphenyl-acrolein alsbald vollständig krystallisierte. Berechnet auf erhaltenes Methylketon wurden somit 0,7 Äquivalente Aldehyd (VI) isoliert.

Chromsäureverbrauch bei der Oxydation von $\Delta^{20,23}$ -3 β -Acetoxy-5-chlor-24,24-diphenyl-choladien zu 3 β -Acetoxy-5-chlor-pregnan-20-on²⁾ und β, β -Diphenyl-acrolein (VI).

11,42 g $\Delta^{20,23}$ -3 β -Acetoxy-5-chlor-24,24-diphenyl-choladien²⁾ wurden in einer Mischung von 240 cm³ Äthylenchlorid, 240 cm³ reiner Essigsäure und 48 cm³ Wasser gelöst und innert 45 Minuten 9,00 g Chromtrioxyd in 120 cm³ Eisessig und 24 cm³ Wasser unter mechanischem Rühren bei 0–3° zugetropft. Nach 3 Stunden wurde auf 18° erwärmt und noch weitere 2½ Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Zur Bestimmung des verbrauchten Oxydationsmittels wurde hierauf ein aliquoter Teil bei 0–3° jodometrisch titriert: Es waren noch 5,47 g Chromtrioxyd vorhanden, was einem Verbrauch von 2,65 Atomen Sauerstoff entspricht.

Die Aufarbeitung erfolgte in der früher²⁾ angegebenen Weise. Aus Äther erhielten wir 6,18 g 3 β -Acetoxy-5-chlor-pregnan-20-on vom Smp. 178–180°, entsprechend einer Ausbeute von 78% der Theorie. Aus der Mutterlauge ließ sich das mitentstandene β, β -Diphenyl-acrolein nach den oben, unter b), gemachten Angaben isolieren.

¹⁾ l. c.

²⁾ Mitteilung V dieser Serie, l. c.

Aldazin VIII des β, β -Diphenyl-acroleins bei der Aufarbeitung von rohem Oxydationsgemisch aus $\Delta^4, 20, 23, 3$ -Keto-24, 24-diphenyl-choleatrien (IV) mit Girard-Reagens P.

Die Aufarbeitung des mittels Chromtrioxyd aus IV erhaltenen Oxydationsgemisches¹⁾ mit *Girard-Reagens P* liefert bei der Hydrolyse intensiv gelbe Krystalle eines Neutralkörpers vom Smp. 200–202°. Er erwies sich nach Analyse, Schmelzpunkt und Mischprobe als identisch mit dem von *Wittig* und *Kethur*²⁾ beschriebenen Aldazin des β, β -Diphenyl-acroleins.

$C_{30}H_{21}N_2$	Ber. C 87,34	H 5,86	N 6,79%
	Gef. „ 87,36	„ 5,91	„ 6,79%

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. *Gysel* durchgeführt.

Forschungslaboratorien der *Ciba Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

177. Über Steroide.

(70. Mitteilung³⁾).

Über das $\Delta^5, 3\beta, 20$ -Dioxy-choleensäure-lacton-(20).

Abbauprodukte der Sterinoxydation II⁴⁾

von J. R. Billeter und K. Miescher.

(23. VI. 47.)

A. Konstitutionsaufklärung.

Aus dem neutralen Anteil der Oxydationsprodukte des Cholesterinacetat-dibromids mit Chromsäure nach *Ruzicka* isolierten 1938 *K. Miescher* und *W. H. Fischer*⁴⁾ eine Verbindung vom Smp. 252 bis 254°, die der Analyse nach die Zusammensetzung $C_{23-24}H_{34-36}O_3$ besass⁵⁾.

Gegen Brom und Tetranitromethan erwies sich die Verbindung als ungesättigt. Von den drei Sauerstoffatomen muss das eine als sekundäre Hydroxylgruppe vorliegen, denn durch Acetylierung oder Benzoylierung wurden leicht Monoester gewonnen und durch Oxydation mit Chromsäure unter Schutz der Doppelbindung mit Brom entstand ein Keton, das durch ein Semicarbazon charakterisiert wurde. Nach Kochen mit alkoholischer Kalilauge, unter Verbrauch von ungefähr 1 Mol Lauge liess sich ein schwer lösliches Salz fassen, aus welchem der Ausgangsstoff durch Ansäuern zurückgebildet wurde. Dies führte zur Annahme, dass die beiden restlichen Sauerstoffatome lactonartig gebunden sind.

Auf Grund dieser Tatsachen wurde angenommen, dass eine durch partiellen Abbau der Sterinseitenkette entstandene Carboxylgruppe mit einer oxydativ an C_{17} oder C_{20} gebildeten Oxygruppe einen Lacton-

¹⁾ Mitteilung V dieser Serie, I. c.

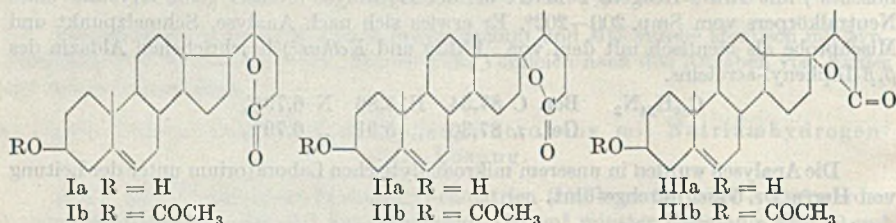
²⁾ *G. Wittig* und *R. Kethur*, I. c.

³⁾ 69. Mitteilung siehe *K. Miescher* und *J. Schmidlin*, *Helv.* **30**, 1405 (1947).

⁴⁾ I. siehe *K. Miescher* und *W. H. Fischer*, *Helv.* **22**, 155 (1938).

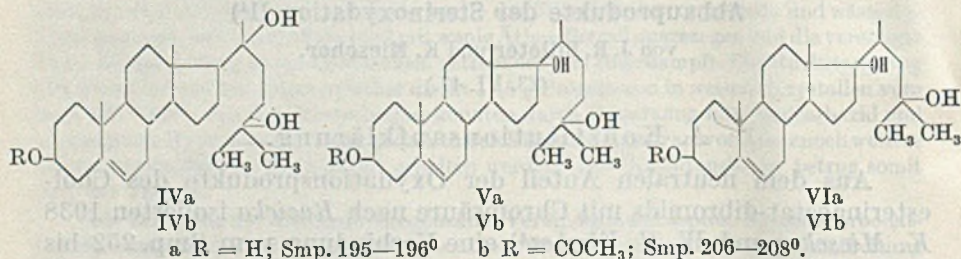
⁵⁾ Die optische Drehung der Oxyverbindung beträgt: $[\alpha]_D^{19} = -25^\circ$, diejenige ihres Acetats: $[\alpha]_D^{19} = -44^\circ$.

ring geschlossen habe. Es müsste ein Lacton einer $\Delta^5-3\beta,20-$ oder $\Delta^5-3\beta,17$ -Dioxy-cholensäure (Ia oder IIa) oder einer $\Delta^5-3\beta,17$ -Dioxy-nor-cholensäure (IIIa) vorliegen.



Der Entscheid zwischen diesen Formeln blieb noch offen.

Um nun eine Abklärung der Konstitution des Lactons zu bringen, versuchten wir es mit Hilfe von *Grignard*'schen Verbindungen aufzuspalten. Wir setzten zuerst sein Acetat (Ib, IIb oder IIIb) mit dem leicht reagierenden Methyl-magnesium-jodid um und erhielten eine Verbindung C₂₅₋₂₆H₄₂₋₄₄O₃ (IVa, Va oder VIa), die drei aktive Wasserstoffatome besass, sich leicht zu einem Monoacetat (IVb, Vb oder VIb) verestern liess und mit Alkalien keine Salze mehr gab.

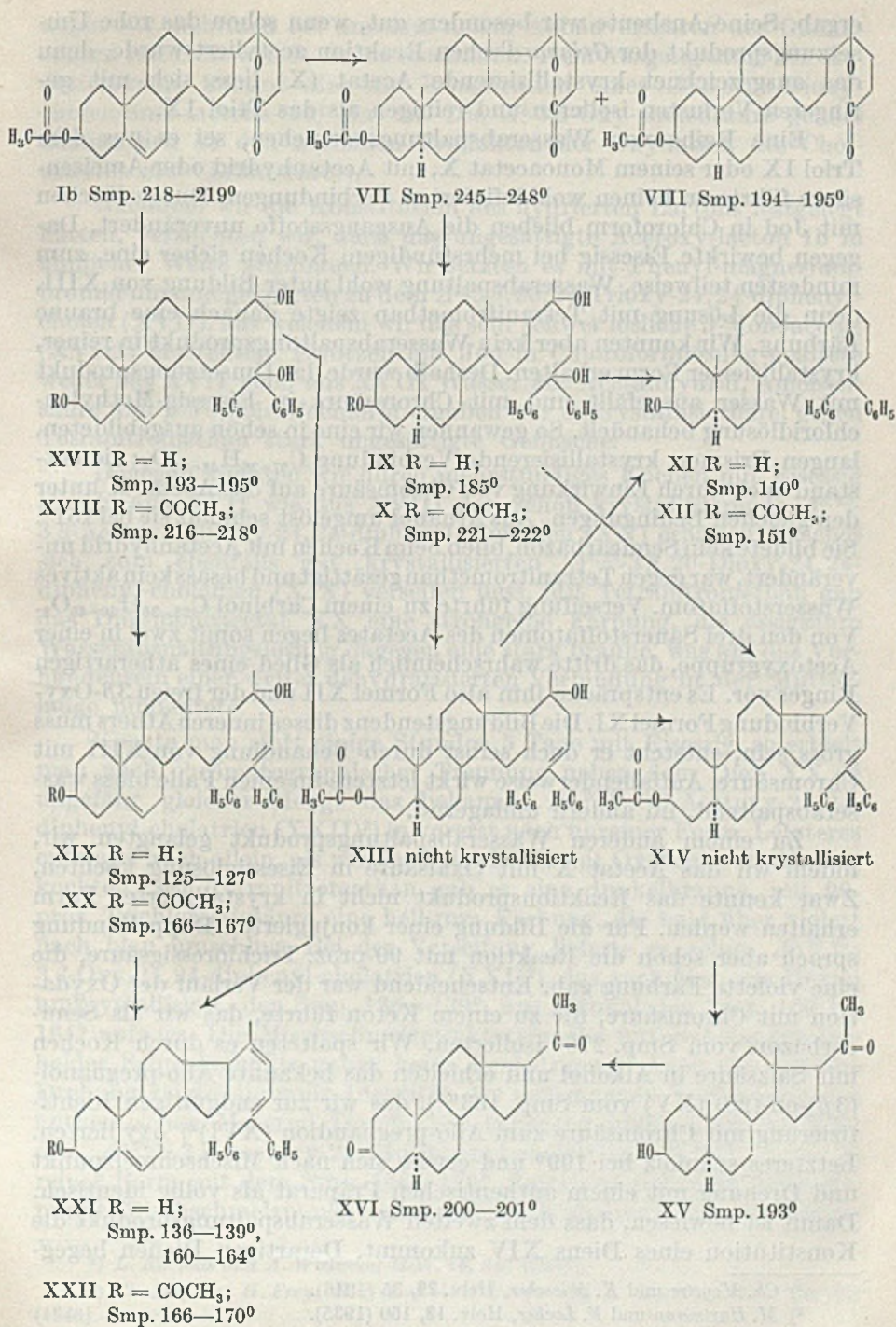


Es hatte sich also erwartungsgemäss unter Aufspaltung des Lactonrings eine Trioxyverbindung mit einer sekundären und zwei tertiären Hydroxylgruppen gebildet.

Die Ringöffnung durch Reaktion nach *Grignard* studierten wir auch am Kern-gesättigten Derivat VII¹⁾. Wir erhielten es durch Hydrierung von Ib mit Platin in Eisessig-Lösung. Das Allo-lacton-acetat VII fiel dabei kurz vor Hydrierungsende krystallinisch aus. Nach Umkrystallisation aus Essigester schmolz es bei 245—248°. Aus den Mutterlaugen isolierten wir in untergeordneter Menge eine zweite Verbindung (VIII) der gleichen Zusammensetzung, vom Smp. 194—195°, die offenbar die isomere Cholan-Konfiguration aufweist.

Nun setzten wir das gesättigte Allo-lacton-acetat VII mit einer *Grignard*-Verbindung, diesmal dem Phenyl-magnesiumbromid, um und gelangten zu einer schön krystallisierenden Verbindung C₃₅₋₃₆H₄₈₋₅₀O₃ (IX), die leicht ein Monoacetat C₃₇₋₃₈H₅₀₋₅₂O₄ (X)

¹⁾ Wir verzichten fortan auf die Wiedergabe paralleler Formeln.



ergab. Seine Ausbeute war besonders gut, wenn schon das rohe Umsetzungsprodukt der *Grignard*'schen Reaktion acetyliert wurde, denn das ausgezeichnet krystallisierende Acetat (X) liess sich mit geringeren Verlusten isolieren und reinigen als das Triol IX.

Eine Reihe von Wasserabspaltungsversuchen, sei es aus dem Triol IX oder seinem Monoacetat X, mit Acetanhydrid oder Ameisensäure führte zu keinen wohldefinierten Verbindungen. Durch Kochen mit Jod in Chloroform blieben die Ausgangsstoffe unverändert. Dagegen bewirkte Eisessig bei mehrstündigem Kochen sicher eine, zum mindesten teilweise, Wasserabspaltung wohl unter Bildung von XIII, denn die Lösung mit Tetranitromethan zeigte danach eine braune Färbung. Wir konnten aber kein Wasserabspaltungsprodukt in reiner, krystallisierter Form erhalten. Deshalb wurde das Umsetzungsprodukt mit Wasser ausgefällt und mit Chromsäure in Eisessig-Methylenchloridlösung behandelt. So gewannen wir eine in schön ausgebildeten, langen Prismen krystallisierende Verbindung $C_{37-38}H_{48-50}O_3$; sie entstand auch durch Einwirkung von Chromsäure auf das Acetat X unter den gleichen Bedingungen. Aus Äthanol umgелöst schmolz sie bei 151° . Sie bildete kein Semicarbazon, blieb beim Kochen mit Acetanhydrid unverändert, war gegen Tetranitromethan gesättigt und besass kein aktives Wasserstoffatom. Verseifung führte zu einem Carbinol $C_{35-36}H_{46-48}O_2$. Von den drei Sauerstoffatomen des Acetates liegen somit zwei in einer Acetoxygruppe; das dritte wahrscheinlich als Glied eines ätherartigen Ringes vor. Es entspräche ihm also Formel XII und der freien 3β -Oxy-Verbindung Formel XI. Die Bildungstendenz dieses inneren Äthers muss gross sein, entsteht er doch selbst durch Behandlung von XIII mit Chromsäure. Auffallenderweise wirkt letztere im einen Falle bloss wasserabspaltend, im andern umlagernd.

Zu einem anderen Wasserabspaltungsprodukt gelangten wir, indem wir das Acetat X mit Oxalsäure in Eisessiglösung kochten. Zwar konnte das Reaktionsprodukt nicht in krystallisierter Form erhalten werden. Für die Bildung einer konjugierten Doppelbindung sprach aber schon die Reaktion mit 90-proz. Trichloressigsäure, die eine violette Färbung gab. Entscheidend war der Verlauf der Oxydation mit Chromsäure, die zu einem Keton führte, das wir als Semicarbazon vom Smp. 270° isolierten. Wir spalteten es durch Kochen mit Salzsäure in Alkohol und erhielten das bekannte Allo-pregnanol (3β -on-(20) (XV) vom Smp. $193^{\circ 1}$), das wir zur endgültigen Identifizierung mit Chromsäure zum Allo-pregnanon (XVI)²) oxydierten. Letzteres schmolz bei 199° und erwies sich nach Mischschmelzpunkt und Drehung mit einem authentischen Präparat als völlig identisch. Damit ist bewiesen, dass dem zweiten Wasserabspaltungsprodukt die Konstitution eines Diens XIV zukommt. Derartigen Dienen begeg-

¹) *Ch. Meystre* und *K. Miescher*, *Helv.* **29**, 35 (1946).

²) *M. Hartmann* und *F. Locher*, *Helv.* **18**, 160 (1935).

neten wir mehrfach bei unserem neuen Abbauverfahren der Gallensäuren mit Hilfe von N-Brom-succinimid. Dem Ausgangsstoff der Reaktionsreihe kommt also die Konstitution eines $\Delta^{5,3\beta,20}$ -Dioxy-cholensäure-lactons-(20) (Ia) zu. Die $\Delta^{5,3\beta}$ -Oxy-cholensäure gehört bekanntlich zu den normalen Produkten der Oxydation des Cholesterins mit Chromsäure¹.

Nachdem wir die Konstitution des hydrierten Lactons festgelegt hatten, versuchten wir, auch das ungesättigte Acetoxy-lacton Ib in ähnlicher Weise abzubauen. Wir setzten es mit Phenyl-magnesiumbromid um und gelangten zu dem $\Delta^{5,3\beta,20,24}$ -Trioxy-24,24-diphenylcholen (XVII), aus welchem wir das sehr schwer lösliche 3-Monoacetat (XVIII) herstellten. Erhitzen mit Jod in Chloroformlösung spaltete weder aus XVII noch aus XVIII Wasser ab. Acetanhydrid, Ameisensäure und *p*-Toluolsulfochlorid ergaben nur unkrystallisierbare, gegen Tetranitromethan stark ungesättigte Gemische.

Dagegen konnten wir durch mehrstündiges Kochen mit Eisessig sowohl aus XVII wie aus XVIII das schön krystallisierende $\Delta^{5,23,3\beta}$ -Acetoxy-20-oxy-24,24-diphenyl-choladien (XX) erhalten, welches sich zum ebenfalls gut krystallisierten $\Delta^{5,23,3\beta,20}$ -Dioxy-24,24-diphenyl-choladien (XIX) verseifen liess. Mit Tetranitromethan gab das Diol-monoacetat XX eine strohgelbe Färbung, die essigsäure Wasserabspaltungslösung dagegen eine stark braune, was auf das Vorhandensein einer weiter dehydratisierten Verbindung in der Mutterlauge hindeutete.

Kochte man statt einige Stunden 5 Tage mit Eisessig, so erhielt man nach chromatographischer Trennung neben dem Dien XX in ungefähr gleicher Menge das bekannte $\Delta^{5,20,23,3\beta}$ -Acetoxy-24,24-diphenyl-cholatrien (XXII)² in vorerst noch unreiner Form. Letzteres entstand auch allein, als wir das Triol XVII mit Oxalsäure in Eisessig kochten. Mit Tetranitromethan gab es eine dunkelbraune, mit 90-proz. Trichloressigsäure eine hell-rosa Färbung, die bald über violett nach blau umschlug. Bei der Verseifung lieferte es reines $\Delta^{5,20,23,3\beta}$ -Oxy-24,24-diphenyl-cholatrien (XXI)², das auch hier, aus Hexan umkrystallisiert, den Smp. 136—139°, aus Alkohol den Smp. 160 bis 164° aufwies. Die Mischschmelzpunktversuche mit Substanzproben beider Schmelzpunkte gaben keine Erniedrigung. Auch die optische Drehung zeigte die volle Identität der gewonnenen Verbindung mit authentischem Material. Durch Reacetylierung erhielten wir aus XXI das $\Delta^{5,20,23,3\beta}$ -Acetoxy-24,24-diphenyl-cholatrien (XXII) nun in reiner Form mit dem Smp. 166—170°. Es erwies sich nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und Drehung als identisch mit dem bereits

¹) L. Ruzicka und A. Wettstein, *Helv.* **18**, 987 (1935).

²) Ch. Meystre, H. Frey, R. Ncher, A. Wettstein und K. Miescher, *Helv.* **29**, 631 (1946).

bekannt. Dieser zweite Abbauweg, ausgehend von Ib, bestätigt somit vollständig die Schlüsse, die aus dem ersten gezogen wurden.

Die Überführung von XXI in Progesteron wurde kürzlich beschrieben¹⁾. Die Erkennung der Konstitution des beim Cholesterinabbau entstehenden Δ^5 -3 β ,20-Dioxy-cholensäure-lactons-(20) (Ia) eröffnet somit einen neuen Zugangsweg zum Hormon des Gelbkörpers.

B. Vorgänge beim Cholesterinabbau.

Beim klassischen Abbau der Sterine mit Chromsäure nach *Ruzicka* entstehen hauptsächlich Carbonsäuren und Ketone. Es war von vorneherein wahrscheinlich, dass der Angriff an den verschiedenen tertiären Kohlenstoffatomen, zunächst unter Bildung tertiärer Carbinole, erfolgen werde, wobei sich diese primär oder auch erst sekundär (aus bereits vorhandenen Oxydationsstufen) bilden können. Die Aufklärung der Konstitution des aus dem Cholesterinabbau gewonnenen Lactons gibt uns erwünschte Bestätigung dieser Annahme. Wegen der leichten Lactonbildung wird hier offenbar ein Teil des Carbinols der weiteren Oxydation entzogen.

Es ist weiterhin anzunehmen, dass dem Abbau unter den relativ energischen Reaktionsbedingungen eine Abspaltung tertiärer Hydroxylgruppen in Form von Wasser vorausgeht unter Entstehung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen. In der Tat lernten wir oben die wasserentziehende Wirkung der Chromsäure erkennen. Die Wasserabspaltung wird wenn möglich unter Bildung ditertiärer Doppelbindungen, in zweiter Linie von sekundär-tertiären, und erst zuletzt von primär-tertiären erfolgen. Dabei können von einem einzelnen Carbinol verschiedenartige Derivate in unterschiedlichen Mengen entstehen.

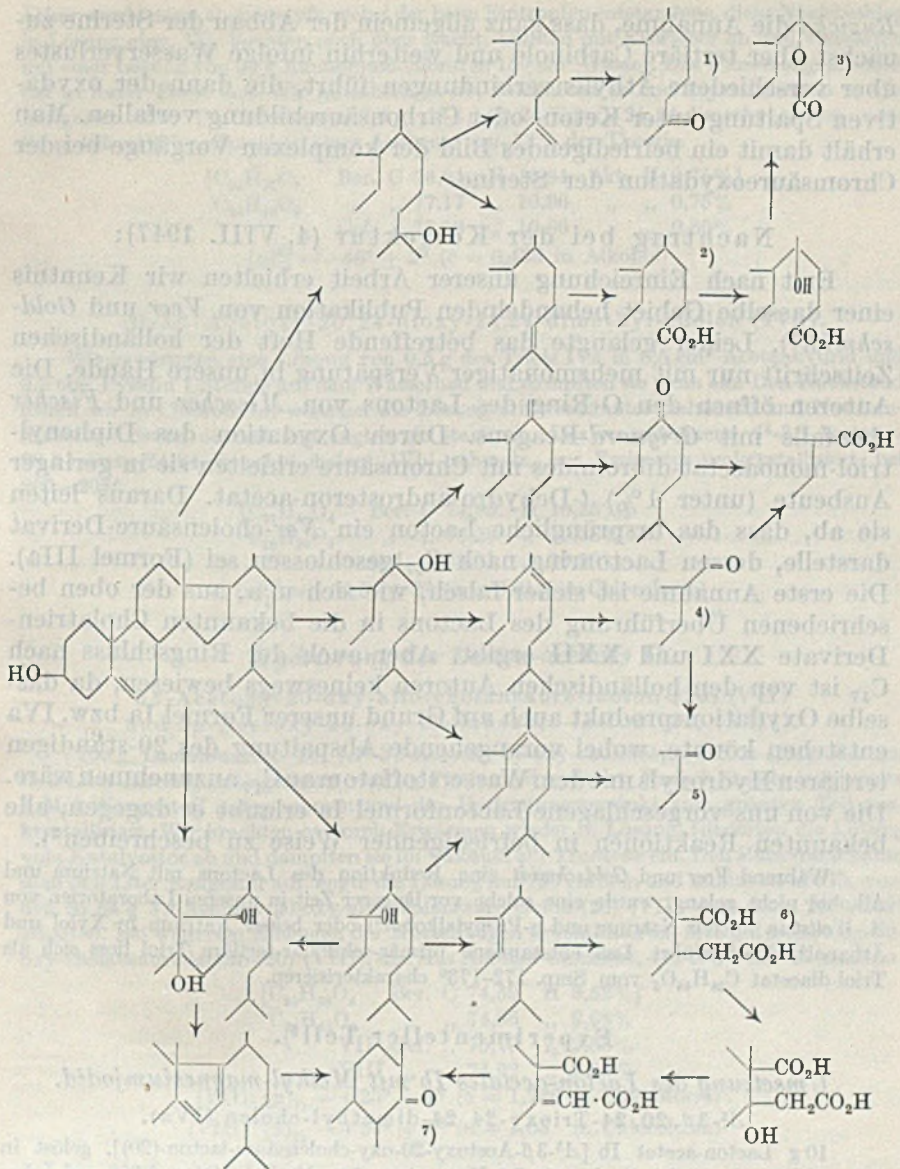
Wenn die Hydroxylierung gleichzeitig an zwei tertiären Kohlenstoffatomen erfolgt, so ist in bestimmten Fällen an doppelte Wasserabspaltung unter Bildung von Dienen mit konjugierten Doppelbindungen zu denken, was den Abbau erleichtern würde. Ferner ist es möglich, dass schon gebildete Ketone weiterhin in α -Stellung oxydativ, wohl ebenfalls unter vorangehender Hydroxylierung, gespalten werden.

Nachstehendes Schema gibt einige Reaktionsgänge wieder²⁾, deren Endprodukte fast alle festgestellt sind. Nach diesem Schema lassen sich noch mannigfache weitere Abbauprodukte voraussehen. Hierauf werden wir später zurückkommen.

Jedenfalls stützt der Nachweis der Bildung des Δ^5 -3 β ,20-Dioxy-cholensäure-lactons-(20) bei der Oxydation des Cholesterins nach

¹⁾ *Ch. Meystre, H. Frey, R. Neher, A. Wettstein und K. Miescher, Helv. 29, 627 (1946).*

²⁾ Hydroxylgruppe und Doppelbindung des Cholesterins sind geschützt zu denken.



1) *L. Ruzicka* und *W. H. Fischer*, *Helv.* **20**, 1292 (1937).

2) *L. Ruzicka* und *A. Wettstein*, *Helv.* **18**, 987 (1935).

3) *K. Miescher* und *W. H. Fischer*, *Helv.* **22**, 155 (1938). Nebenbei könnte die Wasserabspaltung unter Bildung von Äthylenverbindungen erfolgen.

4) *K. Fujii* und *T. Matsukava*, *J. Pharm. Soc. Japan* **56**, April 1936; *L. Ruzicka* und *W. H. Fischer*, *Helv.* **20**, 1293 (1937).

5) *L. Ruzicka* und *A. Wettstein*, *Helv.* **18**, 986 (1937).

6) *S. Kuwada*, *J. Pharm. Soc. Japan* **56**, 14 (1936).

7) *H. Köster* und *W. Logemann*, *B.* **73**, 298 (1940).

Ruzicka die Annahme, dass ganz allgemein der Abbau der Sterine zunächst über tertiäre Carbinole und weiterhin infolge Wasserverlustes über verschiedene Äthylenverbindungen führt, die dann der oxydativen Spaltung unter Keton- oder Carbonsäurebildung verfallen. Man erhält damit ein befriedigendes Bild der komplexen Vorgänge bei der Chromsäureoxydation der Sterine.

Nachtrag bei der Korrektur (4. VIII. 1947):

Erst nach Einreichung unserer Arbeit erhielten wir Kenntnis einer dasselbe Gebiet behandelnden Publikation von *Veer* und *Goldschmidt*¹⁾. Leider gelangte das betreffende Heft der holländischen Zeitschrift nur mit mehrmonatiger Verspätung in unsere Hände. Die Autoren öffnen den O-Ring des Lactons von *Miescher* und *Fischer* ebenfalls mit *Grignard*-Reagens. Durch Oxydation des Diphenyltriol-monoacetat-dibromides mit Chromsäure erhielten sie in geringer Ausbeute (unter 1%) *t*-Dehydro-androsteron-acetat. Daraus leiten sie ab, dass das ursprüngliche Lacton ein *Nor*-cholensäure-Derivat darstelle, dessen Lactonring nach C₁₇ geschlossen sei (Formel IIIa). Die erste Annahme ist sicher falsch, wie sich u. a. aus der oben beschriebenen Überführung des Lactons in die bekannten Cholatrien-Derivate XXI und XXII ergibt. Aber auch der Ringschluss nach C₁₇ ist von den holländischen Autoren keineswegs bewiesen, da dasselbe Oxydationsprodukt auch auf Grund unserer Formel Ia bzw. IVa entstehen könnte, wobei vorangehende Abspaltung des 20-ständigen tertiären Hydroxyls mit dem Wasserstoffatom an C₁₇ anzunehmen wäre. Die von uns vorgeschlagene Lactonformel Ia erlaubt es dagegen, alle bekannten Reaktionen in befriedigender Weise zu beschreiben²⁾.

Während *Veer* und *Goldschmidt* eine Reduktion des Lactons mit Natrium und Alkohol nicht gelang, wurde eine solche vor längerer Zeit in unseren Laboratorien von *A. Wettstein* mittels Natrium und *n*-Propylalkohol³⁾ oder besser Natrium in Xylol und Äthanol⁴⁾ durchgeführt. Das entstandene primär-sekundär-tertiäre Triol liess sich als Triol-diacetat C₂₃H₄₁O₅ vom Smp. 172–173° charakterisieren.

Experimenteller Teil⁵⁾.

Umsetzung des Lacton-acetates Ib mit Methyl-magnesiumjodid.

4⁵-3β, 20, 24-Trioxy-24, 24-dimethyl-cholen (IVa).

10 g Lacton-acetat Ib [4⁵-3β-Acetoxy-20-oxy-cholensäure-lacton-(20)], gelöst in 150 cm³ Benzol, wurden in eine aus 7 g Magnesium, 50 g Methyljodid und 300 cm³ Äther hergestellte *Grignard*'sche Lösung auf dem siedenden Wasserbad schnell eingetropft. Der

¹⁾ *W. L. C. Veer* und *St. Goldschmidt*, R. 66, 75 (1947).

²⁾ Bei der immerhin noch möglichen Annahme eines 17-ständigen Hydroxyls müsste mit der Wasserabspaltung eine Verschiebung der Doppelbindung von 17, 20- in 20, 22-Stellung verbunden sein, wofür aber zur Zeit keine Anhaltspunkte vorliegen.

³⁾ *F. W. Semmler*, B. 39, 2851 (1906).

⁴⁾ *L. Ruzicka* und *H. Jacobs*, R. 57, 511 (1938).

⁵⁾ Sämtliche Schmelzpunkte sind korrigiert.

Äther wurde dann abgedampft, wobei der beim Eintropfen entstandene, dicke Niederschlag in Lösung ging. Wir kochten noch über Nacht, kühlten mit Eiswasser ab und versetzten mit einer Lösung von 50 g Ammoniumchlorid in 150 cm³ Wasser. Das Umsetzungsprodukt fiel in fester Form aus. Wir nutschten es ab, trockneten es und krystallisierten es aus Essigester um. Die erhaltenen 7,6 g Δ^5 -3 β ,20,24-Trioxo-24,24-dimethyl-cholen vom Smp. 195–196° entsprechen einer Ausbeute von 72% der Theorie.

[C₂₅H₄₂O₃ Ber. C 76,84 H 10,84 akt. H 0,75%]

C₂₆H₄₄O₃ „ „ 77,17 „ 10,96 „ „ 0,75%

Gef. „ 77,18 „ 10,86 „ „ 0,80%

$[\alpha]_D^{23} = -46^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,435 in Alkohol)

Δ^5 -3 β -Acetoxy-20,24-dioxy-24,24-dimethyl-cholen (IVb).

Wir erwärmten eine Lösung von 0,5 g des Triols IVa in 0,5 cm³ Acetanhydrid und 2,5 cm³ Pyridin 1 Stunde auf dem Wasserbad und dampften sie dann ein. Den Rückstand lösten wir in Chloroform, wuschen die Lösung mit verdünnter Salzsäure und Natriumcarbonat-Lösung neutral und engten sie stark ein. Das so gewonnene Δ^5 -3 β -Acetoxy-20,24-dioxy-24,24-dimethyl-cholen (IVb) schmolz, aus Essigester umkrystallisiert, bei 206–208°.

[C₂₇H₄₄O₄ Ber. C 74,95 H 10,25%]

C₂₈H₄₆O₄ „ „ 75,29 „ 10,38%

Gef. „ 75,01 „ 10,50%

$[\alpha]_D^{23} = -58,5^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,615 in Chloroform)

Hydrierung des Lacton-acetates Ib.

3 β -Acetoxy-20-oxy-allo-cholansäure-lacton-(20) (VII)

und 3 β -Acetoxy-20-oxy-cholansäure-lacton-(20) (VIII).

100 g Lacton-acetat Ib [Δ^5 -3 β -Acetoxy-20-oxy-cholensäure-lacton-(20)] wurden in 3 Liter Eisessig in Gegenwart von 3 g Platinoxyd hydriert. Nach 1 Stunde war bereits 1 Mol Wasserstoff aufgenommen und das Hydrierungsprodukt zum größten Teil auskrystallisiert. Wir brachten es durch Erwärmen wieder in Lösung, filtrierten die Lösung vom Katalysator ab und dampften sie im Vakuum zur Trockene ein. Den Rückstand nahm man in 5 Liter Essigester auf, engte die Lösung auf 750 cm³ ein und kühlte sie ab. Es wurden so 84 g 3 β -Acetoxy-20-oxy-allo-cholansäure-lacton-(20) (VII) vom Smp. 245–248° erhalten. Bei weiterem Einengen der Mutterlaugen krystallisierten 5,15 g 3 β -Acetoxy-20-oxy-cholansäure-lacton-(20) (VIII), die, aus Alkohol umgelöst, bei 194–195° schmolzen.

[C₂₅H₃₈O₄ Ber. C 74,59 H 9,52%]

C₂₆H₄₀O₄ „ „ 74,96 „ 9,68%

VII Gef. „ 75,19 „ 9,55%

VIII „ „ 74,92 „ 9,69%

(VII): $[\alpha]_D = +25^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1,726 in Chloroform)

(VIII): $[\alpha]_D = +30^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1,05 in Chloroform)

Abbau des 3 β -Acetoxy-20-oxy-allo-cholansäure-lactons-(20) (VII).

3 β ,20,24-Trioxo-24,24-diphenyl-allo-cholan (IX).

15 g des hydrierten Acetoxy-lactons VII, in 350 cm³ Benzol gelöst, wurden auf dem siedenden Wasserbad in eine aus 5,16 g Magnesium (6 Atome) und 35 g Brombenzol in 150 cm³ Äther vorbereitete Phenyl-magnesiumbromidlösung eingetropft. Es bildete sich sofort ein voluminöser Niederschlag. Wir destillierten den Äther ab, wobei der Niederschlag sofort in Lösung ging, kochten die Lösung über Nacht und zersetzten sie unter Eiskühlung mit Eis und 2-n. Schwefelsäure. Das Umsetzungsprodukt wurde abgenutscht und,

nach Umlösen aus wässrigem Methanol, das 3 β ,20,24-Trioxo-24,24-diphenyl-allo-cholan (IX) vom Smp. 185° in 44-proz. Ausbeute erhalten.

$C_{35}H_{48}O_3$	Ber. C 81,35	H 9,36%
$C_{36}H_{50}O_3$	„ „ 81,46	„ 9,50%
	Gef. „ 81,21	„ 9,60%

$[\alpha]_D^{23} = +5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ (c = 1,004 in Chloroform)

3 β -Acetoxy-20,24-dioxy-24,24-diphenyl-allo-cholan (X).

1 g des Triols IX wurde in üblicher Weise durch Stehenlassen über Nacht mit 1,5 cm³ Acetanhydrid und 3 cm³ Pyridin acetyliert. Das sehr schwer lösliche 3 β -Acetoxy-20,24-dioxy-24,24-diphenyl-allo-cholan (X) krystallisierte bereits aus der Pyridin-Acetanhydrid-Lösung. Wir fällten es vollständig mit Eiswasser und lösten es aus Essigester um. Smp. 221–222°.

$C_{37}H_{50}O_4$	Ber. C 79,53	H 9,02%
$C_{38}H_{52}O_4$	„ „ 79,68	„ 9,15%
	Gef. „ 79,52	„ 9,01%

$[\alpha]_D^{23} = 0 \pm 0,04^{\circ}$ (c = 1,062 in Chloroform)

Die Ausbeute an Acetat X war wesentlich besser, wenn man das Benzol und das bei der Darstellung der *Grignard*'schen Lösung entstandene Diphenyl mit Wasserdampf abdestillierte, das Rohprodukt abnutschte, trocknete und acetylierte. Nach Umlösen aus Essigester erhielten wir dann das Acetat X in 70-proz. Ausbeute.

3 β -Acetoxy-20,24-oxydo-24,24-diphenyl-allo-cholan (XII).

a) Über Δ^{23} -3 β -Acetoxy-20-oxy-24,24-diphenyl-allo-cholan (XIII).

5 g X wurden über Nacht mit 50 cm³ Eisessig gekocht. Die Lösung zeigte dann mit Tetranitromethan eine stark braune Färbung. Wir kühlten sie ab, setzten noch 50 cm³ Eisessig zu und tropften bei 10–12° innerhalb 60 Minuten eine Lösung von 2,3 g Chromtrioxyd in 2,5 cm³ Wasser und 20 cm³ Eisessig ein. Es wurde noch eine Stunde bei Raumtemperatur und eine weitere bei 45° gerührt. Das Umsetzungsprodukt fällte man mit Wasser aus, nutschte es ab, trocknete es und löste es in Äther auf. Die Lösung engten wir auf ca. 30 cm³ ein und versetzten sie mit 50 cm³ Methanol. Nach kurzer Zeit krystallisierte das 3 β -Acetoxy-20,24-oxydo-24,24-diphenyl-allo-cholan (XII) aus. Es wurde aus Alkohol bis zum konstanten Smp. von 151° umkrystallisiert. Ausbeute 3,3 g.

$C_{37}H_{48}O_3$	Ber. C 82,12	H 8,45	akt. H 0%
$C_{38}H_{50}O_3$	„ „ 82,26	„ 9,08	„ „ 0%
	Gef. „ 81,94	„ 8,90	„ „ 0%

$[\alpha]_D^{26} = +10^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ (c = 0,676 in Alkohol)

b) Direkt aus 3 β -Acetoxy-20,24-dioxy-24,24-diphenyl-allo-cholan (X).

Wir lösten 7,3 g X in 200 cm³ Eisessig und 75 cm³ Äthylenchlorid und liessen zu dieser Lösung eine solche von 3,35 g Chromtrioxyd (entsprechend 4 Atomen Sauerstoff) in 3,5 cm³ Wasser und 35 cm³ Eisessig bei Raumtemperatur innerhalb einer Stunde zutropfen. Dann rührte man 2 Stunden bei der gleichen Temperatur und noch weitere 2 Stunden bei 60°. Die überschüssige Chromsäure wurde mit Methanol zersetzt und die Lösung im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Den Rückstand versetzten wir mit Wasser, zogen mehrmals mit Äther aus, wuschen die ätherische Lösung mit verdünnter Natriumcarbonat-Lösung, trockneten sie über Natriumsulfat und dampften sie ein. Der Rückstand wurde aus Äthanol umkrystallisiert und so das 3 β -Acetoxy-20,24-oxydo-24,24-diphenyl-allo-cholan (XII) erhalten, das sich in Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als identisch mit der unter a) beschriebenen Verbindung erwies. Ausbeute: 4,5 g.

3 β -Oxy-20, 24-oxydo-24, 24-diphenyl-allo-cholan (XI).

Wir lösten 1 g des Acetats XII in 25 cm³ Alkohol und verseiften durch Kochen mit einer Lösung von 0,5 g Ätzkali in 5 cm³ Wasser. Aus Alkohol kristallisierte das 3 β -Oxy-20, 24-oxydo-24, 24-diphenyl-allo-cholan (XI) mit dem Smp. 110° aus.

[C₃₅H₄₆O₂ Ber. C 84,29 H 9,30%]

C₃₆H₄₈O₂ „ „ 84,32 „ 9,44%

Gef. „ 84,14 „ 9,44%

$[\alpha]_D^{25} = +16^0 \pm 0,5^0$ (c = 0,947 in Alkohol)

Allo-pregnanol-(3 β)-on-(20) (XV).

4 g des Triol-monoacetats X wurden 8 Stunden mit 4 g Oxalsäure in 40 cm³ Eisessig gekocht. Die Lösung wurde dann in Wasser gegossen, das ausgefallte Umsetzungsprodukt abgenutscht, mit Wasser gewaschen, getrocknet und in wenig Propylalkohol aufgenommen. Diese Lösung gossen wir in 50 cm³ Methanol und liessen über Nacht im Kühlschrank stehen. Das ¹²⁰20.23. 3 β -Acetoxy-24, 24-diphenyl-allo-choladien (XIV) schied sich als amorphe, pulverförmige Substanz aus, die bei 90° erweichte und gegen 120° flüssig wurde. Die erhaltenen 2,5 g wurden in 50 cm³ Äthylenchlorid und 50 cm³ Eisessig gelöst und unter Eiswasserkühlung innerhalb 1 Stunde mit 2 g Chromtrioxyd in 2 cm³ Wasser und 20 cm³ Eisessig versetzt. Wir rührten noch 1 Stunde bei 0° und 2 Stunden bei 10–15°, kühlten wieder auf 0° ab, zersetzten die überschüssige Chromsäure mit Hydrogensulfid-Lösung, dampften im Vakuum ein und nahmen den Rückstand in Äther und Wasser auf. Die Ätherlösung wurde neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft, der ölige Rückstand mit einer methanolischen Semicarbazidlösung versetzt. Wir kochten 2 Stunden, wobei bald Krystalle ausfielen. Es wurden so 1,4 g 3 β -Acetoxy-allo-pregnanon-(20)-semicarbazon erhalten. Nach Umlösen aus Chloroform-Methanol schmolz das Semicarbazon bei 270–271°.

C₂₄H₃₉O₃N₃ Ber. C 69,03 H 9,41 N 10,06%

Gef. „ 69,24 „ 9,66 „ 10,22%

0,3 g des Semicarbazons wurde in 10 cm³ Alkohol mit 1 cm³ konz. Salzsäure auf dem Wasserbad gekocht. Es ging schnell in Lösung. Nach 2 Stunden wurde tropfenweise mit Wasser versetzt, wobei das Hydrolysenprodukt auskristallisierte. Es wurde 2-mal aus wässrigem Methanol umgelöst und im Hochvakuum (0,05 mm) bei 160° sublimiert. Das erhaltene Allo-pregnanol-(3 β)-on-(20) (XV) schmolz bei 193°.

C₂₁H₃₄O₂ Ber. C 79,19 H 10,76%

Gef. „ 78,94 „ 10,74%

Allo-pregnandion-(3, 20) (XVI).

0,2 g Allo-pregnanol-(3 β)-on-(20) (XV) wurde in 3 cm³ Eisessig gelöst und mit der Lösung von 57 mg Chromtrioxyd in 5 Tropfen Wasser und 2 cm³ Eisessig bei Raumtemperatur über Nacht stehen gelassen. Das Oxydationsprodukt wurde mit Wasser langsam gefällt und abgenutscht. Aus Methanol und Wasser umkristallisiert sowie im Hochvakuum (0,05 mm) bei 140° sublimiert, schmolz das Allo-pregnandion-(3, 20) bei 200–201°. Die Mischprobe mit authentischem Allo-pregnandion-(3, 20) vom Smp. 199–200° gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

C₂₁H₃₂O₂ Ber. C 79,70 H 10,19%

Gef. „ 79,60 „ 10,23%

$[\alpha]_D^{21} = +106^0 \pm 4^0$ (c = 0,458 in Alkohol)

$[\alpha]_D^{21}$ (Vergleichspräparat) = +107° ± 4° (c = 0,649 in Alkohol)

Abbau des Δ^5 -3 β -Acetoxy-20-oxy-cholensäure-lactons-(20) (Ib). **Δ^5 -3 β , 20, 24-Trioxy-24, 24-diphenyl-cholan (XVII).**

In eine siedende, aus 10,5 g Magnesium und 75 g Brombenzol in 400 cm³ Äther hergestellte Phenyl-magnesiumbromidlösung liessen wir 20 g des Lacton-acetats Ib, gelöst in 300 cm³ Benzol, rasch einfließen. Es bildete sich sofort ein voluminöser Niederschlag.

Wir destillierten den Äther ab, wobei der Niederschlag in Lösung ging, kochten über Nacht und versetzten unter Eiskühlung mit einer Lösung von 30 g Ammoniumchlorid in 250 cm³ Wasser. Das Benzol sowie das gebildete Diphenyl wurde mit Wasserdampf abdestilliert und das Δ^5 -3 β ,20,24-Trioxo-24,24-diphenyl-cholen abgenutzt. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Methanol erhielten wir 17 g XVII vom Smp. 193–195°. Zur Analyse wurde 10 Stunden bei 100° getrocknet.

$$\begin{array}{l} \text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{O}_3 \quad \text{Ber. C } 81,77 \quad \text{H } 9,15\% \\ \quad \quad \quad \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{„ } 81,49 \quad \quad \text{„ } 9,14\% \\ [\alpha]_{\text{D}}^{22} = -38^{\circ} \pm 2^{\circ} \quad (c = 1,008 \text{ in Chloroform}) \end{array}$$

Δ^5 -3 β -Acetoxy-20,24-dioxy-24,24-diphenyl-cholen (XVIII).

1 g des Triols XVII wurde mit 2,5 cm³ Acetanhydrid und 5 cm³ Pyridin 45 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Die Lösung wurde eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkrystallisiert. Das sehr schwer lösliche XVIII schmolz bei 216–218°.

$$\begin{array}{l} \text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{O}_4 \quad \text{Ber. C } 79,96 \quad \text{H } 8,83\% \\ \quad \quad \quad \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{„ } 79,95 \quad \quad \text{„ } 8,94\% \\ [\alpha]_{\text{D}}^{22} = -35^{\circ} \pm 2^{\circ} \quad (c = 0,734 \text{ in Chloroform}) \end{array}$$

$\Delta^{5,23}$ -3 β -Acetoxy-20-oxy-24,24-diphenyl-choladien (XX).

a) Aus Δ^5 -3 β ,20,24-Trioxo-24,24-diphenyl-cholen (XVII).

Wir kochten 10,4 g des Triols XVII mit 100 cm³ Eisessig über Nacht, kühlten die Lösung ab, gossen sie in Wasser ein und nutzten das ausgefällte Reaktionsprodukt ab. Letzteres wurde reichlich mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Alkohol umkrystallisiert. Es wurden 6,8 g $\Delta^{5,23}$ -3 β -Acetoxy-20-oxy-24,24-diphenyl-choladien (XX) vom Smp. 166–167° erhalten, entsprechend einer Ausbeute von 63%. Reaktion mit Tetranitromethan: stark gelbe Färbung.

$$\begin{array}{l} \text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{O}_3 \quad \text{Ber. C } 82,56 \quad \text{H } 8,75\% \\ \quad \quad \quad \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{„ } 82,21 \quad \quad \text{„ } 8,63\% \end{array}$$

b) Aus dem Δ^5 -3 β -Acetoxy-20,24-dioxy-24,24-diphenyl-cholen (XVIII).

Dasselbe $\Delta^{5,23}$ -3 β -Acetoxy-20-oxy-24,24-diphenyl-choladien (XX) wurde erhalten, als wir statt des Triols XVII sein Monoacetat XVIII über Nacht mit Eisessig kochten. Das so gewonnene XX stimmte in Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit der oben beschriebenen Verbindung überein.

$\Delta^{5,23}$ -3 β ,20-Dioxy-24,24-diphenyl-choladien (XIX).

2 g XX wurden in 100 cm³ Methanol gelöst und auf dem siedenden Wasserbad durch Zusatz von 1 g Ätzkali in 3 cm³ Wasser verseift. Wir destillierten dann 25 cm³ Methanol ab, wobei das sehr schwer lösliche $\Delta^{5,23}$ -3 β ,20-Dioxy-24,24-diphenyl-choladien (XIX) bereits in der Wärme auskrystallisierte. Nach Umlösen aus Äthanol schmolz es bei 125 bis 127°. Ausbeute: 1,7 g.

$$\begin{array}{l} \text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{O}_2 \quad \text{Ber. C } 84,66 \quad \text{H } 9,08\% \\ \quad \quad \quad \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{„ } 84,72 \quad \quad \text{„ } 9,37\% \\ [\alpha]_{\text{D}}^{23} = -37^{\circ} \pm 2^{\circ} \quad (c = 1,158 \text{ in Alkohol}) \end{array}$$

$\Delta^{5,20,23}$ -3 β -Acetoxy-24,24-diphenyl-cholatrien (XXII).

a) Aus Δ^5 -3 β ,20,24-Trioxo-24,24-diphenyl-cholen (XVII) mit Eisessig.

2 g XVII wurden 5 Tage in 20 cm³ Eisessig gekocht. Die Lösung, die mit Tetranitromethan eine dunkelbraune Färbung zeigte, wurde in Wasser gegossen, die ausgefällte Verbindung reichlich mit Wasser gewaschen, getrocknet, in 60 cm³ Hexan gelöst und an 60 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Durch Eluieren mit insgesamt 500 cm³ Hexan und 300 cm³ Benzol trennten wir in 2 Fraktionen auf. Die aus dem Benzol erhaltene (0,8 g) schmolz nach Umlösen aus Alkohol bei 167° und war identisch mit dem bereits

durch kürzeres Kochen von XVII oder XVIII hergestellten $\Delta^{5,20,23}\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-20-oxy-24,24-diphenyl-choladien (XX)}$.

Die mit Hexan eluierte Fraktion (0,99 g) wurde in 15 cm³ Isopropyläther gelöst und langsam mit 20 cm³ Methanol versetzt. Im Kühlschrank schieden sich Krystalle ab, die nach zweimaligem Umlösen aus Alkohol bei 160–162° schmolzen. Sie gaben mit Tetranitromethan eine dunkelbraune Färbung und mit 90-proz. Trichloressigsäure zuerst eine hellrose Färbung, die nach einigen Minuten über violett langsam nach blau umschlug. Sie erwiesen sich nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als identisch mit dem nach b) ebenfalls aus XVII erhältlichen XXII.

b) Aus $\Delta^{5,3\beta,20,24}\text{-Trioxy-24,24-diphenyl-cholen (XVII)}$ mit Oxalsäure und Eisessig.

3 g XVII wurden mit 3 g Oxalsäure in 30 cm³ Eisessig über Nacht gekocht. Die Lösung wurde in Wasser gegossen, das ausgefällte Produkt abgenutscht, getrocknet und in warmem Alkohol gelöst. Es schied sich zuerst eine amorphe, braune, harzige Substanz aus. Wir dekantierten die Lösung davon ab und kühlten sie stark. Nun fielen Krystalle aus, die nach weiterem Umlösen aus Alkohol bei 145° sinterten und bei 158° schmolzen. Auf Grund ihrer Farbreaktionen mit Tetranitromethan und Trichloressigsäure und ihrer Bildungsweise ist die Substanz als rohes $\Delta^{5,20,23}\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-24,24-diphenyl-cholatrien (XXII)}$ (siehe unten) zu bezeichnen. Zur gleichen Verbindung gelangten wir auch, indem wir statt XVII sein Monoacetat XVIII in ähnlicher Weise behandelten.

c) Aus $\Delta^{5,23}\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-20-oxy-24,24-diphenyl-choladien (XX)}$.

Wir erhielten XXII auch durch 12-stündiges Kochen von XX mit Oxalsäure in Eisessig unter den bei b) angeführten Bedingungen.

$\Delta^{5,20,23}\text{-}3\beta\text{-Oxy-24,24-diphenyl-cholatrien (XXI)}$.

1,48 g rohes $\Delta^{5,20,23}\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-24,24-diphenyl-cholatrien (XXII)}$ aus XVII wurden in 40 cm³ Alkohol gelöst und mit 5 cm³ 2-n. Natronlauge gekocht. Die Lösung wurde von ausgefallten Verunreinigungen filtriert und stark abgekühlt. Nach einigem Stehen schieden sich Krystalle aus, die nach mehrmaligem Umlösen aus Alkohol bei 160–164° schmolzen. Sie erwiesen sich im Mischschmelzpunkt als identisch mit $\Delta^{5,20,23}\text{-}3\beta\text{-Oxy-24,24-diphenyl-cholatrien (XXI)}$ ¹⁾.

Beim Umkrystallisieren aus Hexan erhielten wir die ebenfalls schon beschriebene¹⁾, bei 136–139° schmelzende Form derselben Verbindung. Auch diese stimmte in der Mischprobe mit einem authentischen Präparat überein.

$\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{O}$ Ber. C 87,75 H 9,00%

Gef. „ 87,60 „ 8,77%

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = 0^{\circ} \pm 0,04^{\circ}$ (c = 1,00 in Chloroform)

$\Delta^{5,20,23}\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-24,24-diphenyl-cholatrien (XXII)}$ aus XXI.

350 mg $\Delta^{5,20,23}\text{-}3\beta\text{-Oxy-24,24-diphenyl-cholatrien (XXI)}$ wurden mit 0,5 cm³ Acetanhydrid in 2 cm³ Pyridin bei Zimmertemperatur acetyliert. Aus Propylalkohol umkrystallisiert schmolz das nun reine $\Delta^{5,20,23}\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-24,24-diphenyl-cholatrien (XXII)}$ bei 166–170° und gab mit einem authentischen Präparat¹⁾ keine Schmelzpunktserniedrigung.

$\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{O}_2$ Ber. C 85,34 H 8,67%

Gef. „ 85,55 „ 8,95%

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = 0^{\circ} \pm 0,04^{\circ}$ (c = 1,00 in Chloroform)

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, H. Frey, R. Neher, A. Wettstein und K. Miescher, loc. cit.

178. Über Steroide.

(71. Mitteilung¹⁾)

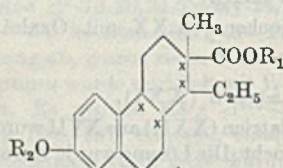
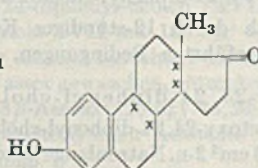
Die Totalsynthese von racemischen Doisynolsäuren.

Über oestrogene Carbonsäuren XXI²⁾)

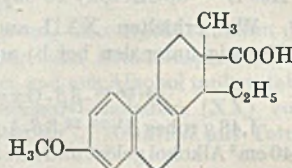
von G. Anner und K. Miescher.

(27. VI. 47.)

In kürzlichen Veröffentlichungen berichteten wir über erste, noch unbefriedigende Versuche zur Herstellung einheitlicher Octahydrophenanthrencarbonsäuren vom Doisynolsäuretypus I³⁾, die wie Oestron (IV) 4 asymmetrische Kohlenstoffatome aufweisen. Die Mitteilung weiterer Ergebnisse wurde damals in Aussicht gestellt. Im folgenden soll nun die Gewinnung von 5 der 8 theoretisch möglichen racemischen Doisynolsäuren beschrieben werden.

I $R_1 = R_2 = H$ 

IV

V Smp. 168—170° (α)

- | | |
|--------------------------|---|
| II $R_1 = H; R_2 = CH_3$ | $\left\{ \begin{array}{l} \text{a Smp. 187—188}^{\circ} \\ \text{b Smp. 213—215}^{\circ} \end{array} \right.$ |
| III $R_1 = R_2 = CH_3$ | |

Zunächst nahmen wir in Anlehnung an unsere früheren Befunde das Problem der Reduktion der ditertiären Doppelbindung der wirksamen α -Monodehydro-doisynolsäure (V) erneut auf. Von den verschiedenen Reduktionsmethoden bewährte sich schliesslich diejenige mit Natrium nach einer auch von *R. Robinson*⁴⁾ empfohlenen Modifikation des Verfahrens am besten. Eine feine Suspension des Methyl-esters der α -Säure V in Alkohol und flüssigem Ammoniak bei ca. -40° wurde mit metallischem Natrium versetzt. Nachdem alles Natrium gelöst war, arbeitete man auf und verseifte die Carbomethoxygruppe in üblicher Weise. Aus der als Öl erhaltenen Rohsäure liessen sich in relativ schlechter Ausbeute zwei Octahydrophenanthrencarbonsäuren a und b der Formel II vom Smp. 187—188° und 213—215° abtrennen, deren Methyl-ester IIIa und IIIb bei 120—121° bzw. 91° bis 92° schmolzen.

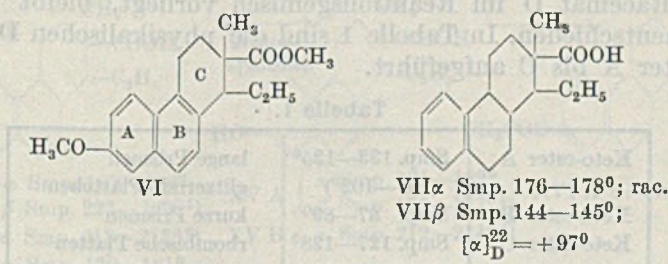
¹⁾ 70. Mitteilung, siehe *J. R. Billeter* und *K. Miescher*, *Helv.* **30**, 1409 (1947).

²⁾ XX, siehe *J. Heer* und *K. Miescher*, *Exper.* **3**, 322 (1947).

³⁾ *G. Anner* und *K. Miescher*, *Exper.* **2**, 409 (1946), *Helv.* **29**, 1889 (1946).

⁴⁾ *R. Robinson*, Kolloquiumsvortrag, 4. IX. 46., E.T.H. Zürich.

Die niedriger schmelzende Säure IIa erwies sich nach Versuchen von *E. Tschopp* in unserer biologischen Abteilung im Oestrustest an der kastrierten weiblichen Ratte mit einem oralen wie subcutanen Schwellenwert von 0,05 γ als der bisher wirksamste racemische Vertreter aller von uns untersuchten oestrogenen Carbonsäuren. Einzig die linksdrehende α -Bisdehydro-doisylnsäure kommt ihr gleich. Der Schwellenwert der höher schmelzenden Säure IIb betrug dagegen bloss 100 γ und ist vielleicht nur durch Beimischung von IIa bedingt (?). Da sich der als Ausgangsmaterial für beide Säuren dienende Methylester von V durch milde Dehydrierung in den Methylester VI der wirksamen rac. α -7-Methyl-bisdehydro-doisylnsäure überführen liess¹⁾, sollten in den beiden Hydrierungsprodukten die Substituenten am Ring C die gleiche sterische Konfiguration, d. h. cis-Stellung von Äthyl und Carboxyl aufweisen. Bei der Dehydrierung der Methylester IIIa und IIIb wurde tatsächlich in beiden Fällen der Methyläther des rac. α -Bisdehydro-doisylnsäure-methylesters (VI) erhalten.

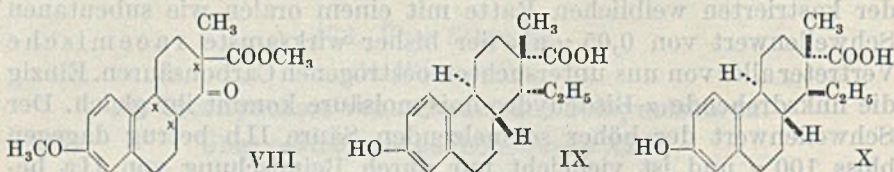


In diesem Zusammenhang seien noch kurz einige Beobachtungen erwähnt, die bei den verschiedenen Hydrierungsversuchen mit der Säure V und ihrem Methylester gemacht wurden. V ging bei 80° und 15 Atmosphären Wasserstoffdruck in Gegenwart von 0,35-proz. Natronlauge und *Rupe*-Nickel unter Methoxylabspaltung in eine Desoxy-doisylnsäure VII α vom Smp. 176—178° über. Unter den gleichen Bedingungen wurde auch, ausgehend vom Methyläther der „natürlichen“ (+)Doisylnsäure aus Oestron, eine Desoxysäure VII β vom Smp. 144—145° und der Drehung $[\alpha]_D^{22} = +97^\circ$ erhalten. Bei der synthetischen Desoxysäure befinden sich Äthyl und Carboxyl in cis-, bei der natürlichen dagegen in trans-Stellung. Behandelte man den Methylester von V mit Wasserstoff in methylalkoholischer Lösung in Gegenwart von *Rupe*-Nickel bei 110° und 48 Atmosphären, so trat praktisch nur Dehydrierung zu VI ein.

Zweckmässiger geht man zur Synthese der Doisylnsäuren vom 1-Keto-2-methyl-7-methoxy-octahydro-phenanthren-2-carbonsäure-ester VIII aus. Er war allerdings bisher nur als öliges Racematge-

¹⁾ Siehe auch *J. Heer* und *K. Miescher*, *Helv.* **30**, 550 (1947).

misch¹⁾²⁾ isoliert worden, weist aber den grossen Vorteil auf, dass Ring B bereits tetrahydriert ist.



Zur Herstellung des Methylesters (VIII) benützten wir die vereinfachte Synthese von *W. E. Bachmann*²⁾. Das in dieser Weise erhaltene ölige Racematgemisch — auf Grund der 3 asymmetrischen Kohlenstoffatome sind 4 Racemate möglich — liess sich überraschenderweise relativ leicht in drei gut kristallisierte Keto-ester A bis C zerlegen³⁾. Eine vierte Fraktion wurde bisher nur einmal in Form glänzender Plättchen vom Smp. 101—102° erhalten. Sie erwies sich aber als dimorphe Form des Keto-esters A. Die Frage, ob auch ein viertes Racemat D im Reaktionsgemisch vorliegt, bleibt vorläufig noch unentschieden. In Tabelle 1 sind die physikalischen Daten der Keto-ester A bis C aufgeführt.

Tabelle 1.

Keto-ester A	Smp. 133—135° (101—102°)	lange Prismen glitzernde Plättchen
Keto-ester B	Smp. 87—89°	kurze Prismen
Keto-ester C	Smp. 127—128°	rhombische Platten

Analog dem ersten Verfahren zur Synthese der Bisdehydrodoisynolsäure⁴⁾ wurden die Keto-ester A bis C mittels Acetylen in die Äthynyl-Carbinole XI übergeführt, deren Acetylendreifachbindung sich glatt hydrieren liess. Für die Wasserabspaltung aus den erhaltenen Äthyl-carbinolen XII, die auch durch direkte Umsetzung mit einem Äthylmagnesiumhalogenid erhalten wurden, eignete sich besonders die Behandlung mit einer Mischung von Phosphoroxyclorid und Pyridin bei etwa 140°. Sie konnte aber auch mit wasserfreier Oxalsäure in siedendem Eisessig durchgeführt werden. Anschliessend wurde zweckmässig die Carbomethoxygruppe direkt verseift und dann die semicyclische Doppelbindung von XIII hydriert. Letztere reagiert jedoch, verglichen mit der entsprechenden der Tetra- oder Hexahydro-phenanthren-Reihe, bedeutend träger. Ausgehend von den drei Keto-estern A bis C sind theoretisch 6 racemische Doisynolsäuren möglich, wovon 5 hergestellt werden konnten, 2 davon nur in Form

¹⁾ *R. Robinson* und *J. Walker*, Soc. 1936, 747.

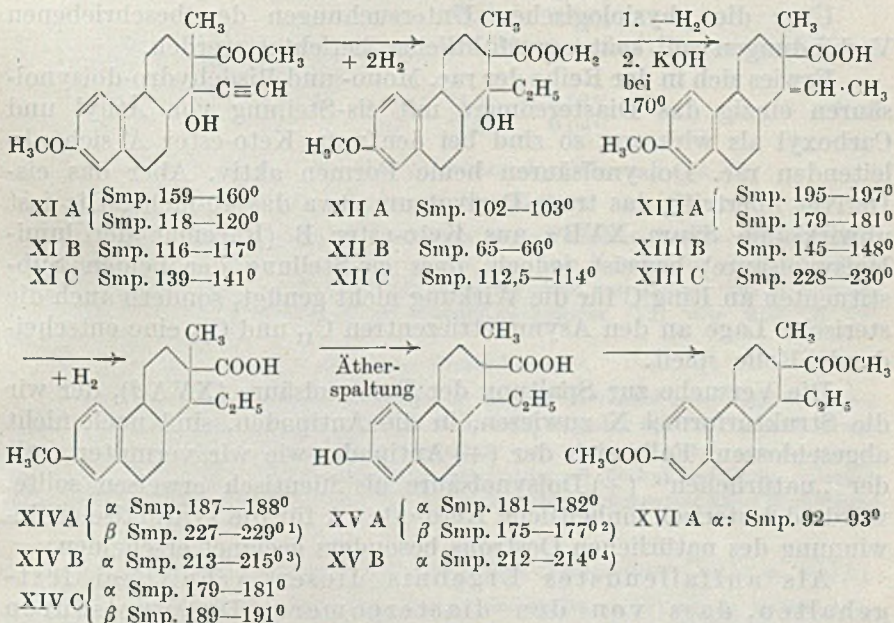
²⁾ *W. E. Bachmann* und Mitarbeiter, Am. Soc. 64, 974 (1942).

³⁾ vgl. unsere vorläufige Mitteilung in Exper. 3, 279 (1947).

⁴⁾ *J. Heer*, *J. R. Billeter* und *K. Miescher*, Helv. 30, 550 (1947).

ihrer 7-Methyläther. Die auf diesem Wege gewonnenen Methoxy-säuren XIV A α und XIV B α sind identisch mit den am Anfang er-wähnten beiden Hydrierungsprodukten IIa und IIb der Säure V. Im übrigen ergeben sich die Zusammenhänge aus untenstehendem Formelschema.

Formelschema.



Die Konfiguration der erhaltenen racemischen Doisyensäuren steht einzig bei den aus Keto-ester A gewonnenen beiden Racematen XV A α und XV A β einigermassen fest⁵⁾. Da XV A β bloss mit der „natürlichen“ (+) Doisyensäure keine Schmelzpunktniedrigung gibt, sehen wir sie vorläufig als Racemat der „natürlichen“ (+) Doisyensäure an und weisen ihr Formel X, entsprechend der Konfiguration des Oestrans, zu. Dem hochwirksamen Isomeren XV A α entspräche dann Formel IX mit cis-Stellung von Äthyl und Carboxyl. In Übereinstimmung damit liess sich XV A β gleich wie die „natürliche“ Doisyensäure zur unwirksamen trans- und XV A α zur wirksamen cis-Bisdehydro-doisyensäure dehydrieren.

¹⁾ Racemat der „natürlichen“ 7-Methyl-doisyensäure (?).

²⁾ Racemat der „natürlichen“ Doisyensäure (?).

³⁾ Racemat der 7-Methyl-lumi-doisyensäure (?).

⁴⁾ Racemat der lumi-Doisyensäure (?).

⁵⁾ Eine eingehendere Erörterung der sterischen Verhältnisse der Doisyensäuren erfolgte anlässlich eines Referates von K. M. am internat. Kongress für reine und angew. Chemie in London (21. VII. 47.).

Auf Grund der Mischproben und des Dehydrierungsergebnisses dürfte die aus dem Keto-ester B hergestellte Doisynolsäure XVB α , deren Methyläther XIVB sich als identisch mit der durch Reduktion des Methylesters der α -Monodehydro-doisynolsäure (V) gewonnenen Säure IIb erwies, das Racemat der lumi-Doisynolsäure¹⁾ darstellen.

Über die physiologischen Untersuchungen der beschriebenen Verbindungen soll später ausführlicher berichtet werden.

Erwies sich in der Reihe der rac. Mono- und Bisdehydro-doisynolsäuren einzig das Diastereomere mit cis-Stellung von Äthyl und Carboxyl als wirksam, so sind bei den vom Keto-ester A sich ableitenden rac. Doisynolsäuren beide Formen aktiv. Aber das cis-Derivat übertrifft das trans-Derivat um etwa das 40-fache. Die fast unwirksame Säure XVB α aus Keto-ester B (Racemat der lumi-Doisynolsäure) beweist jedoch, dass cis-Stellung der beiden Substituenten an Ring C für die Wirkung nicht genügt, sondern auch die sterische Lage an den Asymmetriezentren C₁₁ und C₁₂ eine entscheidende Rolle spielt.

Die Versuche zur Spaltung der Doisynolsäure (XVA β), der wir die Strukturformel X zuwiesen, in die Antipoden, sind noch nicht abgeschlossen. Falls sich der (+) Antipode, wie wir vermuten, mit der „natürlichen“ (+) Doisynolsäure als identisch erweisen sollte, würde der sterisch einheitliche Keto-ester A für die synthetische Gewinnung des natürlichen Oestrone besonders geeignet erscheinen.

Als auffallendstes Ergebnis dieser Arbeit sei festgehalten, dass von den diastereomeren Doisynolsäuren (1-Äthyl-2-methyl-7-oxy-octahydro-phenanthren-2-carbonsäuren), deren Totalsynthesen erstmalig gelungen ist, nicht die sterisch dem natürlichen Oestron entsprechende die wirksamste ist, sondern ein Isomeres mit cis-Stellung von Äthyl und Carboxyl.

Experimenteller Teil.²⁾

I. Synthese von Doisynolsäuren aus der α -Monodehydro-doisynolsäure.

Reduktion des Methylesters von V.

Zu einer Suspension von 1 g Methylester der Säure V in 10 cm³ Alkohol und ca. 20 cm³ flüssigem Ammoniak gab man bei ca. -40° 0,5 g metallisches Natrium in 6 Portionen. Nach etwa 10 Minuten wurde eine klare Lösung erhalten. Man liess hierauf das Ammoniak verdampfen, fügte Äther zu und wusch die ätherische Lösung mit verdünnter Soda- und Natronlauge. Der ca. 1 g betragende Neutralteil wurde anschliessend in einer Kalischmelze bei 170° verseift. Aus dem nach Ansäuern erhaltenen öligen Säuregemisch krystallisierte eine erste Fraktion sofort auf Zusatz von Methanol, eine zweite hingegen erst nach längerer Zeit. Es handelt sich um zwei diastereomere 7-Methyl-doisynolsäuren IIa und IIb.

¹⁾ J. Heer, J. R. Billeter und K. Miescher, Helv. 28, 1342 (1945).

²⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

7-Methyl-doisylnsäure IIa: Farblose Krystalle vom Smp. 187—188° (aus Methanol).

$C_{19}H_{26}O_3$ Ber. C 75,46 H 8,67%
Gef. „ 75,51 „ 8,40%

7-Methyl-doisylnsäure IIb: Wasserklare Prismen vom Smp. 213—215° (aus Aceton).

$C_{19}H_{26}O_3$ Ber. C 75,46 H 8,67%
Gef. „ 75,50 „ 8,64%

Der aus IIb mittels Diazomethan gewonnene Methylester IIIb bildet lange Nadeln vom Smp. 91—92° (aus Methanol).

$C_{20}H_{28}O_3$ Ber. C 75,91 H 8,92%
Gef. „ 75,88 „ 9,08%

Dehydrierung des Methylesters der Säure V zu VI.

a) Mit Palladium-Kohle bei 290°.

50 mg Methylester der Säure V wurden mit 50 mg Palladium-Kohle auf 290° erhitzt. Nach beendeter Wasserstoffentwicklung trennte man vom Katalysator ab und filtrierte über Aluminiumoxyd. Beim Eluieren mit einem Gemisch von Benzol und Petroläther wurde der α -7-Methyl-bisdehydro-doisylnsäure-methylester (VI) vom Smp. 76—78° erhalten.

b) Mit *Rupe*-Nickel bei 110°.

1,9 g Methylester der Säure V wurden in 100 cm³ Methanol gelöst und im Autoklaven in Gegenwart von 2 g *Rupe*-Nickel während 6 Stunden auf 110° und 48 Atmosphären Wasserstoffdruck erhitzt. Darauf arbeitete man wie unter a) angegeben auf und gewann neben etwas unverändertem Ausgangsmaterial den α -7-Methyl-bisdehydro-doisylnsäure-methylester (VI) vom Smp. 76—78°. Trotz des hohen Druckes trat keine Hydrierung ein.

II. Synthetische und „natürliche“ Desoxy-doisylnsäure (VII α u. VII β).

a) 0,77 g Methyläther der α -Monodehydro-doisylnsäure (V) wurde in 0,35-proz. wässriger Natronlauge gelöst und in Gegenwart von ca. 2 g *Rupe*-Nickel bei einem Anfangsdruck von 10 Atmosphären Wasserstoff während 4 Stunden im Autoklaven auf 80° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die 1-Äthyl-2-methyloctahydro-phenanthren-2-carbonsäure (VII α) in üblicher Weise isoliert. Aus Methanol oder Äther-Petroläther umgelöst, schmolz sie bei 176—178°.

$C_{18}H_{24}O_2$ Ber. C 79,37 H 8,88%
Gef. „ 79,50 „ 9,02%

b) Bei der analogen Behandlung des Methyläthers der „natürlichen“ (+) Doisylnsäure aus Oestron wurde nach Umlösen aus Methanol eine bei 145—146° schmelzende Desoxyssäure VII β von der spezifischen Drehung $[\alpha]_D^{22} = +97$ (Alkohol) erhalten.

$C_{18}H_{24}O_2$ Ber. C 79,37 H 8,88%
Gef. „ 78,96 „ 8,85%

III. Isolierung der Keto-ester A bis C (VIII).

Das nach den Angaben von W. E. Bachmann und Mitarbeitern¹⁾ hergestellte Racematgemisch des 7-Methoxy-1-oxo-2-methyl-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylesters (VIII) wurde in Aceton gelöst und stehen gelassen, wobei etwa $\frac{1}{3}$ auskristallisierte. Durch nochmaliges Umlösen dieser Fraktion aus Aceton wurde der reine Keto-ester A vom Smp. 133—135° in Form von langen Prismen erhalten.

$C_{18}H_{22}O_4$ Ber. C 71,50 H 7,33%
Gef. „ 71,52 „ 7,51%

¹⁾ Am. Soc. 64, 974 (1942).

Die Aceton-Mutterlauge des rohen Keto-esters A lieferte beim Abkühlen ein weiteres Krystallisat, das zur Hauptsache aus Keto-ester A bestand. Daneben wurde eine neue Fraktion B gewonnen, die nach mehrmaligem Umlösen aus Aceton in rhombischen Platten krystallisierte, bei 127—128° schmolz und mit Keto-ester A gemischt, eine starke Schmelzpunktserniedrigung ergab.

$C_{18}H_{22}O_4$	Ber. C 71,50	H 7,33%
	Gef. „ 71,47	„ 7,10%

Die nach Abtrennung der zweiten Fraktion erhaltene Mutterlauge versetzte man nun mit Methanol, engte ein und liess auskrystallisieren. Die so gewonnenen Krystalle wurden mehrmals aus Methanol umgelöst, bis der Schmelzpunkt konstant bei 87—89° blieb (Keto-ester C, kryst. in kurzen Prismen).

$C_{18}H_{22}O_4$	Ber. C 71,50	H 7,33%
	Gef. „ 71,39	„ 7,23%

In einem anderen Versuch konnte eine vierte Fraktion isoliert werden. Sie schmolz nach Umlösen aus Aceton-Methanol konstant bei 101—102° und bildete glitzernde Plättchen.

$C_{18}H_{22}O_4$	Ber. C 71,50	H 7,33%
	Gef. „ 71,29	„ 7,51%

Die Mischprobe mit Keto-ester A schmolz bei 130°, diejenige mit Keto-ester B bei 104°. Mit Keto-ester C wurde dagegen eine deutliche Erniedrigung des Schmelzpunktes erhalten. Diese Fraktion erwies sich als dimorphe Form von Keto-ester A, da nach Lösen in Aceton und Impfen mit Keto-ester A der Schmelzpunkt auf 133—135° stieg.

IV. Synthese der rac. Doisynolsäuren XV α und XV β aus Keto-ester A.

a) Umsetzung des Keto-esters A mit Acetylen zu XI A.

In eine Natriumacetylid-Lösung, hergestellt aus 5 g Natrium, 100 cm³ flüssigem Ammoniak und einem kleinen Überschuss Acetylen, gab man bei -50° eine Suspension von 10 g Keto-ester A in 150 cm³ Äther, rührte die Mischung 2 Stunden bei dieser Temperatur, liess das Ammoniak bei Raumtemperatur verdampfen und goss auf eiskalte Ammoniumchlorid-Lösung. Darauf wurde mit viel Äther extrahiert und das Lösungsmittel nach Waschen mit Wasser und Trocknen verdampft. Der krystallisierte Rückstand liess sich durch Umlösen aus Aceton und Methanol in die zwei epimeren 7-Methoxy-1-oxy-1-äthynyl-2-methyl-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydro-phenanthren-2-carbonsäuremethylester (XIA) vom Smp. 159—160° und Smp. 118—120° auftrennen, wobei das höher schmelzende mengenmässig stark überwog.

Äthynylcarbinol XIA vom Smp. 159—160°: lange Nadeln aus Aceton.

$C_{20}H_{24}O_4$	Ber. C 73,14	H 7,37%
	Gef. „ 73,18	„ 7,25%

Äthynylcarbinol XIA vom Smp. 118—120°: wasserklare Platten aus Methanol.

$C_{20}H_{24}O_4$	Ber. C 73,14	H 7,37%
	Gef. „ 73,02	„ 7,30%

b) Hydrierung von XIA zu XIIA.

7,8 g des bei 159—160° schmelzenden Äthynylcarbinols XIA wurden in 250 cm³ Methanol in Gegenwart von 0,8 g vorhydriertem Platinoxyd bei Raumtemperatur hydriert. Nach Aufnahme der theoretischen Menge Wasserstoff wurde vom Katalysator filtriert, die Lösung eingeeengt und krystallisieren gelassen. Der Schmelzpunkt des so erhaltenen 7-Methoxy-1-oxy-1-äthyl-2-methyl-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydro-phen-

anthren-2-carbonsäure-methylesters (XIIA) lag nach weiterem Umlösen aus Methanol bei 102–103°.

$C_{20}H_{28}O_4$	Ber. C 72,26	H 8,49%
	Gef. „ 72,30	„ 8,43%

Ein epimeres Carbinol XIIA wurde nicht isoliert.

c) Umsetzung des Keto-esters A mit Äthylmagnesiumjodid zu XIIA.

6,04 g Keto-ester A, gelöst in 75 cm³ Benzol, tropfte man bei 0° zu einer *Grignard*-Lösung, erhalten aus 0,72 g Magnesium, 4,6 g Äthyljodid und 75 cm³ Äther. Anschliessend wurde noch ½ Stunde auf dem Wasserbad gekocht, gekühlt und mit Eis und Salzsäure zersetzt. Das in üblicher Weise isolierte Rohcarbinol stellt ein Öl dar, das nach Impfen mit dem unter b) gewonnenen Carbinol XIIA vom Smp. 102–103° teilweise krystallisierte. Das so erhaltene Produkt war mit XIIA identisch. Der nicht krystallisierte Anteil wurde nicht weiter untersucht.

d) Wasserabspaltung aus dem Äthylcarbinol XIIA vom Smp. 102–103° und anschliessende Verseifung der Carbomethoxygruppe zu XIIIa.

1 g des Carbinols XIIA vom Smp. 102–103° löste man in 10 cm³ Pyridin und kochte die Mischung nach Zugabe von 1 cm³ Phosphoroxychlorid ½ Stunde. Dann wurde gekühlt, auf Eis gegossen, überschüssige Salzsäure zugegeben und mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wusch man mit verdünnter Salzsäure und Wasser und verdampfte sie nach dem Trocknen. Da das so gewonnene Rohprodukt nicht krystallisierte, wurde dasselbe ohne weitere Reinigung in einer Kalischmelze bei 170° verseift. Die Rohsäure XIIIa konnte durch Krystallisation aus Aceton und Methanol in zwei stereoisomere Fraktionen der 7-Methoxy-1-äthyliden-2-methyl-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XIIIa) getrennt werden, wobei die erste mengenmässig stark überwog.

Erste Fraktion: Rhomben vom Smp. 195–197° (aus Aceton).

$C_{19}H_{24}O_3$	Ber. C 75,97	H 8,05%
	Gef. „ 76,05	„ 8,17%

Zweite Fraktion: Nadeln vom Smp. 179–181° (aus Methanol); gab mit der ersten Fraktion gemischt eine starke Schmelzpunktniedrigung.

$C_{19}H_{24}O_3$	Ber. C 75,97	H 8,05%
	Gef. „ 76,17	„ 8,19%

e) Hydrierung der beiden isomeren Säuren XIIIa zu XIVa α und XIVa β .

0,72 g der höher schmelzenden Säure XIIIa wurde in 120 cm³ Methanol in Gegenwart von 1,2 g vorhydriertem Platinoxid bei Raumtemperatur hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme filtrierte man vom Katalysator ab und dampfte das Filtrat ein. Der krystalline Rückstand wurde aus viel Aceton umgelöst, wobei die 7-Methoxy-1-äthyl-2-methyl-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XIVa β) vom Smp. 227–229° in feinen Nadeln erhalten wurde.

$C_{19}H_{26}O_3$	Ber. C 75,46	H 8,67%
	Gef. „ 75,36	„ 8,68%

Sie gab, mit dem Methyläther der „natürlichen“ (+)-7-Methyl-doisylnsäure vom Smp. 194–195° gemischt, keine Schmelzpunktniedrigung.

Der mittels Diazomethan hergestellte Methylester der Säure XIVa β schmolz bei 49–50° (aus Petroläther).

$C_{20}H_{28}O_3$	Ber. C 75,91	H 8,92%
	Gef. „ 75,73	„ 8,65%

Durch wiederholtes Umlösen des Mutterlaugenrückstandes von XIVa β aus Methanol wurde die isomere Säure XIVa α vom Smp. 187–188° gewonnen. Die Mischung

mit der „natürlichen“ (+)-7-Methyl-doisylnsäure vom Smp. 194—195° schmolz bei 153—160°.

$C_{19}H_{28}O_3$	Ber. C 75,46	H 8,67%
	Gef. „ 75,68	„ 8,93%

Der in üblicher Weise gewonnene Methylester von XIV α stellt lange Nadeln vom Smp. 120—121° dar.

$C_{20}H_{28}O_3$	Ber. C 75,91	H 8,92%
	Gef. „ 75,82	„ 8,94%

In analoger Weise liess sich das niedriger schmelzende Stercoisomere der Säure XIII α zum Gemisch der beiden gesättigten Säuren XIV α und XIV β hydrieren.

f) Ätherspaltung von XIV α (=X) und XIV β (=IX) zu den freien Oxyssäuren XV α und XV β .

1 g der Methoxysäure XIV α wurde mit 10 g Pyridinhydrochlorid während 4 Stunden im Oelbad auf 180° erhitzt. Zur erkalteten Schmelze gab man Äther und Salzsäure, wusch den Äther mit Salzsäure, etwas gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser, trocknete und verdampfte ihn. Nach Umlösen aus Methanol wurde die α -7-Oxy-1-äthyl-2-methyl-1, 2, 3, 4, 9, 10, 11, 12-octahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XV α) in Form derber Krystalle vom Smp. 181—182° erhalten.

$C_{18}H_{24}O_3$	Ber. C 74,97	H 8,39%
	Gef. „ 74,78	„ 8,37%

In analoger Weise wurde, ausgehend von XIV β , die isomere β -Oxyssäure XV β , die aus Methanol in Plättchen vom Smp. 175—177° krystallisiert, gewonnen.

$C_{18}H_{24}O_3$	Ber. C 74,97	H 8,39%
	Gef. „ 74,74	„ 8,34%

Im Gegensatz zu XV α gab XV β , mit der „natürlichen“ (+)-Doisylnsäure vom Smp. 199—200° gemischt, keine Schmelzpunktserniedrigung.

g) Acetylierung des Methylesters von XV α zu XVI α .

Der aus 0,2 g XV α mittels Diazomethan hergestellte Oxyssäure-methylester wurde ohne weitere Reinigung in einer Mischung von 2 cm³ Pyridin und 2 cm³ Acetanhydrid 5 Stunden aus dem Wasserbad erwärmt. Die gekühlte Mischung goss man auf Eis und Salzsäure, gab Äther zu, wusch die ätherische Lösung mit Salzsäure, Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser, und verdampfte sie nach dem Trocknen. Der α -7-Acetoxy-1-äthyl-2-methyl-1, 2, 3, 4, 9, 10, 11, 12-octahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (XVI α) krystallisierte nach Filtration über Aluminiumoxyd aus Methanol in Form von Prismen vom Smp. 92—93°.

$C_{21}H_{28}O_4$	Ber. C 73,22	H 8,19%
	Gef. „ 73,13	„ 8,04%

h) Dehydrierung des Methylesters von XIV α zum cis- und desjenigen von XIV β zum trans-Bisdehydro-doisylnsäure-methylester (VI).

Eine Lösung von 0,3 g Methylester von XIV α vom Smp. 120—121° in 10 cm³ Aceton erhitze man in Gegenwart von 0,3 g Palladium-Kohle während 8 Stunden im zugeschmolzenen Glasrohr auf 260—280°. Der Rohrinhalt wurde nach dem Erkalten vom Katalysator getrennt, das Filtrat zur Trockne verdampft und der Rückstand in einer Mischung von Benzol und Petroläther über Aluminiumoxyd filtriert. Der so gereinigte Ester schmolz nach Umlösen aus Methanol bei 76—78° und war mit dem rac. α -7-Methyl-bisdehydro-doisylnsäure-methylester (cis) identisch.

In analoger Weise wurde der Methylester von XIV β zum rac. β -7-Methyl-bisdehydro-doisylnsäure-methylester (trans) vom Smp. 117—118° dehydriert.

V. *Synthese der rac. Doisynolsäure XVB α aus Keto-ester B.*

Der Aufbau von XVBz aus Keto-ester B wurde gemäss den Angaben unter IV durchgeführt. Der Einfachheit halber haben wir die erhaltenen Resultate, d. h. die Schmelzpunkte, die zum Umkrystallisieren verwendeten Lösungsmittel und die Werte der mikroanalytischen Bestimmungen tabellarisch zusammengefasst.

Name und Bruttoformel ¹⁾	Smp.	Lösungs- mittel	Analysenresultat
Äthinylcarbinol XI B $C_{20}H_{24}O_4$	116—117 ⁰	Methanol	Ber. C 73,14 H 7,37% Gef. „ 73,08 „ 7,64%
Äthylcarbinol XII B $C_{20}H_{28}O_4$	65—66 ⁰	Petroläther	Ber. C 72,26 H 8,49% Gef. „ 72,30 „ 8,63%
unges. Säure XIII B $C_{19}H_{24}O_3$	145—148 ⁰	Petroläther	Ber. C 75,97 H 8,05% Gef. „ 75,84 „ 8,37%
ges. α -Säure XIV B α $C_{19}H_{26}O_3$	213—215 ⁰	Aceton	Ber. C 75,46 H 8,67% Gef. „ 75,30 „ 8,57%
Methylester von XIV B α ²⁾ $C_{20}H_{28}O_3$	91—92 ⁰	Methanol	Ber. C 75,91 H 8,92% Gef. „ 75,88 „ 9,08%
α -Oxysäure XV B α ³⁾ $C_{18}H_{24}O_3$	212—214 ⁰	Methanol	Ber. C 74,97 H 8,39% Gef. „ 74,84 „ 8,13%

VI. *Synthese der rac. 7-Methyl-doisynolsäuren (XIVC α und XIVC β) aus Keto-ester C.*

Die Ergebnisse der vom Keto-ester C ausgehenden Synthese sind wiederum tabellarisch zusammengestellt.

Name und Bruttoformel (7-Methylätherderivate)	Smp.	Lösungs- mittel	Analysenresultat
Äthinylcarbinol XI C $C_{20}H_{21}O_4$	139—141 ⁰	Methanol	Ber. C 73,14 H 7,37% Gef. „ 73,10 „ 7,48%
Äthylcarbinol XII C $C_{20}H_{25}O_4$	112,5—114 ⁰	Methanol	Ber. C 72,26 H 8,49% Gef. „ 72,30 „ 8,34%
unges. Säure XIII C $C_{19}H_{26}O_3$	228—230 ⁰	Aceton	Ber. C 75,97 H 8,05% Gef. „ 76,07 „ 8,16%
ges. Säure XIV C α	179—181 ⁰	Methanol	Ber. C 75,46 H 8,67% Gef. „ 75,51 „ 8,42%
ges. Säure XIV C β $C_{19}H_{26}O_3$	189—191 ⁰	Methanol	Gef. „ 75,02 „ 8,43%

¹⁾ Mit Ausnahme der Oxysäure XV B α handelt es sich stets um 7-Methyläther.

²⁾ Gibt mit dem Methyläther des lumi-Doisynolsäure-methylesters vom Smp. 109⁰ keine Schmelzpunktserniedrigung.

³⁾ Gibt mit der lumi-Doisynolsäure vom Smp. 152—154⁰ keine Schmelzpunktserniedrigung.

Dehydrierung des Methylesters von XIVC β . 0,2 g der Säure XIVC β wurde mittels Diazomethan verestert und der Ester ohne weitere Reinigung in 10 cm³ Aceton in Gegenwart von 0,2 g Palladium-Kohle bei 260–280° dehydriert und aufgearbeitet. Der nach Umlösen aus Methanol bei 116–117° schmelzende Ester war identisch mit dem β -7-Methyl-bisdehydro-doisylnsäure-methylester (trans).

Die Mikroanalysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Hrn. Dr. *Gysel* durchgeführt.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

179. Über Steroide und Sexualhormone.

(143. Mitteilung¹).

Über die Stereochemie des Strophanthidins und des Periplogenins

von Pl. A. Plattner, A. Segre und O. Ernst.

(28. VI. 47.)

Strophanthidin und Periplogenin besitzen, wie es *Jacobs* und Mitarbeiter²) durch Umwandlung der α -Iso-strophanthidsäure in Isoplogensäure wahrscheinlich machen konnten, in den Ringen A und B die gleichen sterischen Verhältnisse. Die beiden Aglykone werden heute meist als Derivate des 3 α , 5-Dioxy-koprostans (vgl. Formel I des Strophanthidins) formuliert³).

Die Zuordnung der α -Konfiguration an die Hydroxyl-Gruppe in C 3 scheint besonders auf das Verhalten des Strophanthidins gegenüber *Digitonin* gegründet worden zu sein⁴). Ferner wiesen *R. Tschesche* und *K. Bohle* darauf hin,

„dass im Strophanthidin und allen sich von ihm ableitenden Verbindungen der sog. α -Reihe die OH-Gruppe an C 3 und die Aldehyd-Gruppe bzw. Carboxyl-Gruppe C 18 keine Neigung zeigen, in ein Lactol oder Lacton überzugehen“⁵).

Erst wenn diese Stoffe mit Alkali behandelt werden, findet eine Umlagerung zu den Verbindungen der sog. β -Reihe statt, die dann leicht Ringschlüsse von C 18 zu C 3 eingehen. Diese Isomerisierung

¹) 142. Mitt. Helv. 30, 1342 (1947).

²) *W. A. Jacobs, R. C. Elderfield, T. B. Grave* und *E. W. Wignall*, *J. Biol. Chem.* 91, 617 (1931); *W. A. Jacobs* und *R. C. Elderfield*, *J. Biol. Chem.* 91, 625 (1931).

³) Vgl. *W. H. Strain*, in *Gilman*, *Org. Chemistry*, New York 1943, S. 1431.

⁴) Vgl. dazu *R. Tschesche* und *K. Bohle*, *B.* 68, 2253 (1935) sowie *R. Tschesche*, *Ergeb. der Physiologie*, 38, 51, München (1936).

⁵) *R. Tschesche* und *K. Bohle*, *B.* 69, 2443 (1936). *W. A. Jacobs* und *A. Collins*, *J. Biol. Chem.* 59, 713 (1924) haben allerdings im Gegensatz zu dieser Aussage aus Strophanthidin durch Kochen mit alkoholischer Salzsäure cyclische Acetale erhalten, die als Derivate des Mono- bzw. Dianhydro-strophanthidins formuliert werden. Eine Umlagerung des Hydroxyls an C 3 von der α - in die β -Stellung bei dieser Reaktion scheint aber wenig wahrscheinlich.

wird von *R. Tschesche* und *K. Bohle* als Epimerisierung der Hydroxyl-Gruppe an C 3 in die β -Stellung gedeutet¹).

Die Oxy-Gruppe an C 5 wird gewöhnlich als cis-ständig zur Aldehyd-Gruppe C 18 formuliert. Es ergibt sich daraus auch cis-Stellung der Ringe A und B. Diese Formulierung wird mit den Ergebnissen eines Versuches von *Jacobs* und *Elderfield*²) begründet. Diese haben Dihydro-strophanthidin einer Cyanhydrin-Synthese unterworfen und fanden, dass die entstandene Oxy-säure sehr leicht ein Lacton mit der Hydroxyl-Gruppe an C 5 liefert, was nach dem Modell nur dann möglich ist, wenn die beiden reagierenden Gruppen in cis-Stellung stehen.

Gegen die in dieser Weise sich ergebende trans-Stellung der beiden Hydroxyl-Gruppen an C 3 bzw. C 5 spricht die Tatsache, dass es uns gelang³), durch Einwirkung von Thionylechlorid auf Strophanthidin eine Verbindung $C_{23}H_{28}O_6S$ zu erhalten, die man wohl am besten gemäss der Formel (XII) als cyclisches Sulfit interpretiert⁴). Die Bildung eines solchen neutralen Sulfites ist natürlich nur möglich, wenn die beiden reagierenden Oxy-Gruppen in cis-Stellung zueinander stehen. Es wäre also aus diesem Ergebnis zu folgern, dass entweder die Hydroxyl-Gruppe in 3-Stellung des Strophanthidins in β -Stellung steht, oder dass die Ringe A und B trans-Verknüpfung aufweisen. Von diesen zwei Annahmen erschien die erstere, die zur Formel (II) für Strophanthidin führt, als die wahrscheinlichere⁵).

Vor einiger Zeit ist es uns gelungen, eine Methode zur Einführung einer Oxy-Gruppe in Stellung 5 des Sterinskelettes aufzufinden. Der Versuch lag deshalb nahe, Strophanthidin (II) und Periplogenin (III) bzw. geeignete Umwandlungsprodukte dieser Aglykone mit synthetischen 5-Oxy-Steroiden, insbesondere dem vor kurzem synthetisierten β' -[3 β , 5-Dioxy-5-allo-ätiocholanyl-(17)]- $\Delta^{2', 6'}$ -butenolid (IV)⁶) oder seinem Hydrierungsprodukt (VII) zu vergleichen.

In dieser Absicht haben wir Strophanthidin-mono-acetat⁷) (IIa) zuerst in Dihydro-strophanthidin-acetat (Va) übergeführt. Die Lacton-Doppelbindung des ersteren liess sich mit einem 2-proz.

¹) *R. Tschesche* und *K. Bohle*, B. **69**, 2443 (1936). Um die experimentellen Befunde zu deuten, muss dazu noch eine gleichzeitige Isomerisierung an C 5 angenommen werden.

²) *W. A. Jacobs* und *R. C. Elderfield*. J. Biol. Chem. **113**, 625 (1936).

³) Vgl. *W. Lang*, Diss. E.T.H. Zürich 1946, S. 40 und 68 und den experimentellen Teil dieser Arbeit.

⁴) Analoge, schwefelhaltige Derivate sind aus Umwandlungsprodukten des Strophanthidins früher schon von *W. A. Jacobs* und *R. C. Elderfield* [J. Biol. Chem. **97**, 727 (1932); **113**, 611 (1936)] erhalten worden.

⁵) Vgl. *W. Lang*, Diss. E.T.H. Zürich 1946, S. 41.

⁶) *L. Ruzicka*, *Pl. A. Plattner*, *H. Heusser* und *O. Ernst*, Helv. **29**, 248 (1946).

⁷) *T. Reichstein* und *H. Rosenmund*, Pharm. Acta Helv. **15**, 150 (1940); *H. Schwarz*, *A. Katz* und *T. Reichstein*, Pharm. Acta Helv. **21**, 250 (1946); *T. Reichstein* und *A. Katz*, Pharm. Acta Helv. **18**, 521 (1943).

Palladium-Strontiumcarbonat-Katalysator recht glatt hydrieren, ohne dass bei dieser Reduktion die Aldehyd-Gruppe angegriffen wurde. Von den zwei möglichen, an C 20 isomeren Dihydro-lacton-acetaten erhielten wir nur eines¹⁾, welches der Reduktion nach *Wolff-Kishner* unterworfen wurde. Als Hauptprodukt der Reaktion wurde Dihydro-periplogenin (VI)²⁾ gebildet, das wir mit authentischem Material, bereitet aus Periplogenin³⁾, vergleichen konnten⁴⁾.

Beim Behandeln des Dihydro-periplogenis (VI) mit methanolischer Salzsäure wurde die Hydroxyl-Gruppe an C 14 unter Bildung von Anhydro-dihydro-periplogenin (IX) abgespalten. Unser Präparat dieser Verbindung schmolz bei 218°, während *Jacobs* und Mitarbeiter⁵⁾ ein Anhydro-dihydro-periplogenin vom Smp. 234° beschrieben. Es ist möglich, dass sich die beiden Präparate durch eine verschiedene Lage (8,14 bzw. 14,15⁶⁾) der Doppelbindung voneinander unterscheiden. Unserem Präparat, das sich recht glatt zum Tetrahydro-anhydro-periplogenin (VIII) hydrieren liess, schreiben wir die Konstitution einer Δ^{14} -Verbindung (IX) zu⁷⁾.

Das aus Dihydro-anhydro-periplogenin (IX) bereitete Lacton (VIII) unterscheidet sich nun deutlich vom synthetischen Dihydro-lacton (VII). Die Konstitution dieses letzteren als Derivat des 3β , 5-Dioxy-cholestans ist durch die Synthese⁸⁾ gesichert. Um nacheinander die voraussichtlich für die Verschiedenheit verantwortlichen Asymmetriezentren zu eliminieren, wurden aus den Lactonen (VII) und (VIII) zuerst durch Oxydation der 3-ständigen Hydroxyl-Gruppe die 3-Keto-Verbindungen (X) und (XI) bereitet. Dieselben unterscheiden sich wieder deutlich voneinander; dagegen waren die durch Wasserabspaltung aus den beiden Oxy-keto-lactonen (X) und (XI) leicht erhältlichen α , β -ungesättigten Keto-Verbindungen (XIII) identisch. In (X) liegt mit Sicherheit ein 5-Oxy-cholestan-Derivat vor, welches sich von (XI) auf Grund dieser Befunde nur durch eine

¹⁾ Dihydro-strophanthidin selbst wurde von *W. A. Jacobs* und *M. Heidelberger*, *J. Biol. Chem.* **54**, 253 (1924), beschrieben.

²⁾ *W. A. Jacobs* und *A. Hoffmann*, *J. Biol. Chem.* **79**, 528 (1928); *W. A. Jacobs* und *N. M. Bigelow*, *J. Biol. Chem.* **99**, 521 (1932).

³⁾ Hrn. Prof. *T. Reichstein* in Basel danken wir für die Überlassung einer Probe von Periplogenin-acetat (IIIa).

⁴⁾ In kleiner Menge konnte durch chromatographische Reinigung ein Isomeres des Dihydro-periplogenis gefasst werden, das jedoch nicht näher untersucht wurde. Möglicherweise ist während der Reduktion nach *Wolff-Kishner* eine teilweise Umkehrung der Konfiguration am C 3 eingetreten.

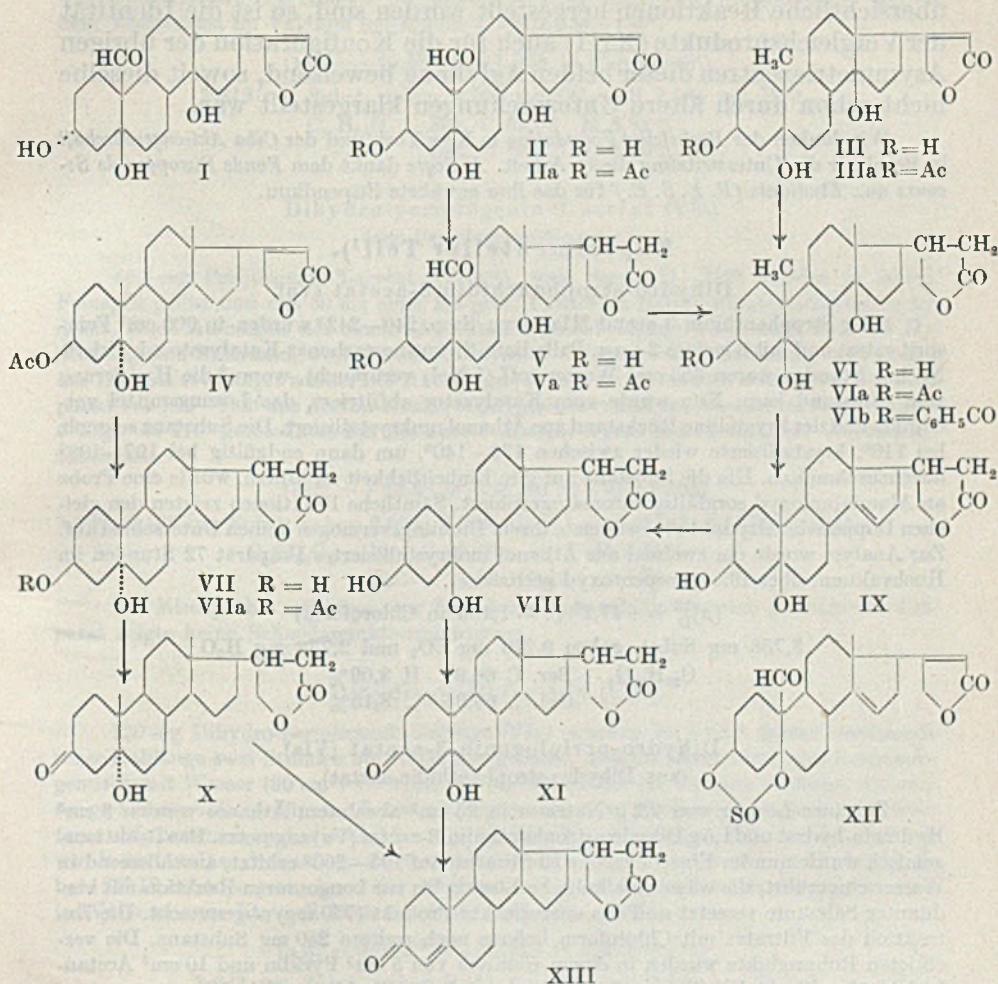
⁵⁾ *W. A. Jacobs* und *R. C. Elderfield*, *J. Biol. Chem.* **113**, 611 (1936).

⁶⁾ Je nach den Reaktionsbedingungen wird bekanntlich aus 14-Oxy-steroiden Wasser unter Bildung einer 8,14- bzw. 14,15-Doppelbindung abgespalten. Vgl. dazu *Pl. A. Plattner*, *L. Ruzicka*, *H. Heusser* und *E. Angliker*, *Helv.* **30**, 1073 (1947).

⁷⁾ Unter den angewandten Bedingungen lässt sich im allgemeinen eine Doppelbindung zwischen den C-Atomen 8 und 14 nicht hydrieren.

⁸⁾ *L. Ruzicka*, *Pl. A. Plattner*, *H. Heusser* und *O. Ernst*, *Helv.* **29**, 248 (1946).

Isomerie an C 5 unterscheiden kann. Somit sind (XI) und die übrigen 5-Oxy-Verbindungen (VIII, IX und VI) aus Periplogenin (III) und Strophanthidin (II) Derivate des 5-Oxy-koprostans.



Durch unsere Versuche wird also die Annahme einer cis-Verknüpfung der Ringe A und B in den beiden genannten Aglykonen bewiesen. Sofern man für das vorne erwähnte Umsetzungsprodukt von Strophanthidin (II) mit Thionylchlorid unsere Interpretation als cyclisches Sulfit (XII) akzeptiert, gelangt man ferner zur Schlussfolgerung, dass die Hydroxyl-Gruppe an C 3 im Strophanthidin (II) und Periplogenin (III) die β -Stellung inne hat¹⁾.

¹⁾ Im Gegensatz zu Strophanthidin gibt in Bestätigung dieser Annahme das Tetrahydro-anhydro-periplogenin (VIII) eine deutliche Fällung mit Digitonin.

Da die mit den synthetischen Lactonen (VII, X und XIII) verglichenen Derivate (VIII, XI und XIII) des Strophantidins bzw. Periplogenins aus den natürlichen Aglykonen durch einige wenige, übersichtliche Reaktionen hergestellt worden sind, so ist die Identität der Vergleichsprodukte (XIII) auch für die Konfiguration der übrigen Asymmetriezentren dieser beiden Aglykone beweisend, soweit dieselbe nicht schon durch ältere Untersuchungen klargestellt war.

Wir danken der *Rockefeller Foundation* in New York und der *Ciba Aktiengesellschaft* in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit. *A. Segre* dankt dem *Fonds Européen de Secours aux Etudiants (F. E. S. E.)* für das ihm gewährte Stipendium.

Experimenteller Teil¹⁾.

Dihydro-strophanthidin-3-acetat (Va).

6,2 g Strophanthidin-3-acetat (IIa) vom Smp. 240—242° wurden in 900 cm³ Feinsprit gelöst und mit 6 g eines 2-proz. Palladium-Strontiumcarbonat-Katalysators hydriert. Nach 4 Stunden waren 353 cm³ Wasserstoff (1 Mol) verbraucht, worauf die Hydrierung zum Stillstand kam. Nun wurde vom Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel verdampft und der krystalline Rückstand aus Äthanol umkrystallisiert. Die Substanz schmolz bei 110°, krystallisierte wieder zwischen 136—140°, um dann endgültig bei 197—199° durchzuschmelzen. Um die Substanz auf ihre Einheitlichkeit zu prüfen, wurde eine Probe an Aluminiumoxyd sorgfältig chromatographiert. Sämtliche Fraktionen zeigten den gleichen Doppelschmelzpunkt und wiesen in ihrem Drehungsvermögen keinen Unterschied auf. Zur Analyse wurde ein zweimal aus Äthanol umkrystallisiertes Präparat 72 Stunden im Hochvakuum über Phosphorperoxyd getrocknet.

$$[\alpha]_D^{19} = +47,2^{\circ} \quad (c = 1,133 \text{ in Chloroform})$$

3,758 mg Subst. gaben 9,219 mg CO₂ und 2,738 mg H₂O

C₂₅H₃₆O₇ Ber. C 66,94 H 8,09%
Gef. „ 66,95 „ 8,15%

Dihydro-periplogenin-3-acetat (VIa)

(aus Dihydro-strophanthidin-acetat).

Zu einer Lösung von 2,2 g Natrium in 25 cm³ absolutem Äthanol wurden 8 cm³ Hydrazin-hydrat und 1,5 g Dihydro-strophanthidin-3-acetat (Va) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde nun im Einschlussrohr 12 Stunden auf 195—200° erhitzt, anschliessend in Wasser eingerührt, die wässrig-alkalische Lösung bis zur kongosäuren Reaktion mit verdünnter Salzsäure versetzt und das ausgeflockte Produkt (750 mg) abgenutscht. Die Extraktion des Filtrates mit Chloroform lieferte noch weitere 250 mg Substanz. Die vereinigten Rohprodukte wurden in einem Gemisch von 5 cm³ Pyridin und 10 cm³ Acetanhydrid über Nacht bei Zimmertemperatur acetyliert, anschliessend in Wasser gegossen, in Chloroform aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Das rohe Acetylierungsprodukt (900 mg) wurde an 25 g Aluminiumoxyd (Akt. II—III) chromatographisch gereinigt. Als Hauptprodukt der Reaktion liessen sich mit Benzol und Benzol-Äther (4:1) 560 mg Dihydro-periplogenin-3-acetat vom Smp. 185—187° eluieren. Zur Analyse wurde das Präparat zweimal aus Feinsprit umkrystallisiert, im Hochvakuum bei 165° getrocknet und vor dem Verbrennen im Vakuum geschmolzen. Smp. 192—192,5°.

$$[\alpha]_D^{24} = +40,2^{\circ} \quad (c = 0,385 \text{ in Chloroform})$$

3,708 mg Subst. gaben 9,400 mg CO₂ und 2,935 mg H₂O

C₂₅H₃₈O₆ Ber. C 69,09 H 8,81%
Gef. „ 69,18 „ 8,86%

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrechen bestimmt.

Isomeres Dihydro-periplogenin-3-acetat. Die Petroläther-Benzol-Fractionen des oben beschriebenen Chromatogramms lieferten 120 mg einer einheitlich erscheinenden Substanz, die bei 152–154° schmolz. Nach dreimaligem Umkrystallisieren wurde das Präparat zur Analyse 24 Stunden im Hochvakuum bei 70° getrocknet und vor dem Verbrennen im Vakuum geschmolzen. Smp. 154–155°.

$$[\alpha]_D^{22} = +45,5^{\circ} \quad (c = 1,053 \text{ in Chloroform})$$

3,818 mg Subst. gaben 9,705 mg CO₂ und 2,884 mg H₂O

C₂₃H₃₆O₆ Ber. C 69,09 H 8,81%
Gef. „ 69,37 „ 8,46%

Dihydro-periplogenin-3-acetat (VIa)
(aus Periplogenin-3-acetat).

46,7 mg Periplogenin-3-acetat (IIIa)¹⁾ vom Smp. 231–239° wurden in 40 cm³ Feinsprit gelöst und mit 50 mg eines 2,5-proz. Palladium-Bariumsulfat-Katalysators hydriert. Nach Aufnahme der einem Mol entsprechenden Menge Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand, worauf vom Katalysator abfiltriert und die Lösung im Vakuum zur Trockne verdampft wurde. Der Rückstand (45 mg) wurde bis zum konstanten Schmelzpunkt von 189–192° aus Aceton-Hexan umkrystallisiert und zur Analyse im Hochvakuum 5 Tage bei 110° getrocknet. Für die zweite Analyse wurde das Produkt im Vakuum geschmolzen.

$$[\alpha]_D^{19} = +42,8^{\circ} \quad (c = 0,780 \text{ in Chloroform})$$

3,590; 2,406 mg Subst. gaben 9,094; 6,099 mg CO₂ und 2,783; 1,877 mg H₂O

C₂₅H₃₈O₆ Ber. C 69,09 H 8,81%
Gef. „ 69,18; 69,12 „ 8,74; 8,73%

Die Mischprobe mit dem aus Dihydro-strophanthidin-3-acetat gewonnenen Präparat zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

Dihydro-periplogenin (VI)²⁾.

120 mg Dihydro-periplogenin-3-acetat (VIa) wurden in 4 cm³ 2-proz. methanolischer Kalilauge zwei Stunden am Rückfluss gekocht. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser (30 cm³) versetzt, der Methylalkohol im Vakuum entfernt, die wässrige Lösung mit verdünnter Salzsäure angesäuert, das Dihydro-periplogenin in Chloroform aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Das krystalline Rohprodukt (110 mg) wurde zur Analyse dreimal aus Aceton-Petroläther umkrystallisiert und im Hochvakuum bei 165° 12 Stunden getrocknet. Zur zweiten Analyse wurde das Produkt durch Schmelzen im Vakuum vom Krystall-Aceton befreit. Smp. 194–196°³⁾.

$$[\alpha]_D^{21} = +30,2^{\circ} \quad (c = 0,423 \text{ in Chloroform})$$

3,744 mg Subst. gaben 9,421 mg CO₂ und 3,110 mg H₂O

C₂₃H₃₆O₅·CH₃COCH₃ Ber. C 68,44 H 9,33%
Gef. „ 68,67 „ 9,30%

3,598 mg Subst. gaben 9,255 mg CO₂ und 2,992 mg H₂O

C₂₃H₃₆O₅ Ber. C 70,37 H 9,26%
Gef. „ 70,20 „ 9,29%

¹⁾ Herrn Prof. T. Reichstein in Basel möchten wir für die Überlassung dieses Präparates unseren Dank aussprechen.

²⁾ W. A. Jacobs und N. W. Bigelow, J. Biol. Chem. **99**, 521 (1932).

³⁾ Das krystallaceton-freie Dihydro-periplogenin schmilzt nach W. A. Jacobs und Mitarbeiter [J. Biol. Chem. **79**, 528 (1928); **99**, 521 (1932)] bei 201–203°; $[\alpha]_D = +25^{\circ}$ in Alkohol.

Benzoat. Das in üblicher Weise bereitete Benzoat schmolz nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Aceton-Petroläther bei 214–216^o¹). Zur Analyse wurde das Präparat 72 Stunden im Hochvakuum bei 165^o getrocknet.

$$[\alpha]_D^{19} = +44,6^{\circ} \quad (c = 0,421 \text{ in Chloroform})$$

3,836 mg Subst. gaben 10,189 mg CO₂ und 2,795 mg H₂O

C₃₀H₄₀O₆ Ber. C 72,55 H 8,12%
Gef. „ 72,49 „ 8,15%

14-Monoanhydro-dihydro-periplogenin (IX).

100 mg Dihydro-periplogenin-3-acetat, gelöst in 10 cm³ 80-proz. Methanol, wurden unter Eiskühlung tropfenweise mit 8 cm³ konz. Salzsäure (d = 1,10) versetzt und anschliessend während 15 Stunden bei 12^o stehen gelassen. Durch Versetzen mit Wasser konnten 80 mg amorphe Substanz ausgefällt werden, die abgenutscht, mit Wasser gut gewaschen und getrocknet wurde. Nach dem Umkrystallisieren aus Aceton-Hexan schmolz die Substanz bei 215–218^o²). Zur Analyse wurde sie 12 Stunden bei 19^o und anschliessend 70 Stunden bei 165^o getrocknet.

$$[\alpha]_D^{19} = +82,0^{\circ} \quad (c = 0,461 \text{ in Chloroform})$$

3,678 mg Subst. gaben 9,930 mg CO₂ und 3,015 mg H₂O

C₂₃H₃₄O₄ Ber. C 73,76 H 9,15%
Gef. „ 73,78 „ 9,17%

Mit Tetranitromethan färbt sich die Substanz gelb.

Tetrahydro-14-anhydro-periplogenin (VIII).

70 mg Monoanhydro-dihydro-periplogenin (IX) vom Smp. 213–215^o wurden in 15 cm³ Eisessig gelöst und mit 20 mg vorreduziertem Platinoxid hydriert. Nach 5 Stunden war die einem Mol entsprechende Wasserstoffmenge verbraucht, worauf die Hydrierung zum Stillstand kam. Vom Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingengt und die Substanz durch Zusatz von Wasser ausgefällt. Sie wurde abgenutscht, mit Wasser gut gewaschen und getrocknet. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Aceton-Hexan wurden 55 mg Krystalle vom Smp. 234–236^o erhalten. Zur Analyse wurde das Präparat 12 Stunden bei Zimmertemperatur und anschliessend 70 Stunden bei 165^o getrocknet.

$$[\alpha]_D^{19} = +92^{\circ} \quad (c = 0,432 \text{ in Chloroform})$$

3,770 mg Subst. gaben 10,130 mg CO₂ und 3,235 mg H₂O

C₂₃H₃₆O₄ Ber. C 73,36 H 9,58%
Gef. „ 73,33 „ 9,60%

Die Mischprobe mit dem Dioxy-lacton (VII) vom Smp. 240–241^o schmolz bei 220^o. Auch der Unterschied (66^o) im Drehungsvermögen dieser beiden Präparate schliesst eine Identität aus.

Tetrahydro-14-anhydro-periplogenon-(3) (XI).

70 mg Tetrahydro-anhydro-periplogenin (VIII) vom Smp. 234–236^o wurden in 10 cm³ Eisessig gelöst und mit 1,05 cm³ einer Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung versetzt, die 3,12 mg (= 1,1 Mol) aktiven Sauerstoff enthielt. Nach Stehen über Nacht wurde die überschüssige Chromsäure mit wenig Methanol zerstört und das Reaktionsprodukt wie üblich

¹) W. A. Jacobs und N. M. Bigelow, J. Biol. Chem. 99, 521 (1932) fanden den gleichen Schmelzpunkt, $[\alpha]_D = +46^{\circ}$ in Pyridin.

²) W. A. Jacobs und R. C. Elderfield, [J. Biol. Chem. 113, 611 (1936)] fanden für Monoanhydro-dihydro-periplogenin einen Schmelzpunkt von 230–234^o. Es ist möglich, dass sich die beiden Präparate durch eine verschiedene Lage der Doppelbindung (8,14 bzw. 14,15) voneinander unterscheiden.

aufgearbeitet. Anschliessend wurde viermal aus Aceton-Hexan umkrystallisiert, worauf die Substanz konstant bei 192–194° schmolz. Zur Analyse wurde das Präparat 72 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

$$[\alpha]_D^{20} = +56,2^{\circ} \quad (c = 0,728 \text{ in Chloroform})$$

3,772 mg Subst. gaben 10,168 mg CO₂ und 3,119 mg H₂O

$$\begin{array}{l} \text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_4 \quad \text{Ber. C } 73,76 \quad \text{H } 9,15\% \\ \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{,, } 73,56 \quad \quad \text{,, } 9,25\% \end{array}$$

Die Mischprobe mit dem synthetischen 3-Keto-5-oxy-butanolid (X) vom Smp. 234 bis 235° schmolz bei 174–178°. Auch der Unterschied (15°) im Drehungsvermögen schliesst eine Identität dieser beiden Substanzen (X und XI) aus.

Tetrahydro-dianhydro-periplogenon-(3) (XIII).

75 mg Tetrahydro-anhydro-periplogenon (XI) vom Smp. 192° wurden in 1,5 cm³ 2-proz. methanolischer Salzsäure gelöst und 15 Minuten am Rückfluss gekocht. Anschliessend wurde mit Wasser versetzt, die Substanz in Chloroform aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Nach chromatographischer Reinigung wurden 55 mg Krystalle vom Smp. 173–174° erhalten. Durch Sublimation im Hochvakuum stieg der Schmelzpunkt auf 178°.

$$[\alpha]_D^{25} = +105,2^{\circ} \quad (c = 0,950 \text{ in Chloroform})$$

3,788 mg Subst. gaben 10,737 mg CO₂ und 3,033 mg H₂O

$$\begin{array}{l} \text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_3 \quad \text{Ber. C } 77,49 \quad \text{H } 9,05\% \\ \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{,, } 77,35 \quad \quad \text{,, } 8,96\% \end{array}$$

Die Substanz ist mit dem aus (X) hergestellten α, β -ungesättigten Keton identisch. Die Mischprobe dieser beiden Substanzen schmolz bei 178°; ihr Drehungsvermögen ist gleich.

Sulfit des Anhydro-strophanthidins (XII)¹.

300 mg Strophanthidin (II) wurden in 30 cm³ Chloroform gelöst. Nachdem zur Entfernung von Feuchtigkeit 10 cm³ Lösungsmittel abdestilliert worden waren, wurde bei –30° mit 2 cm³ absolutem Pyridin und anschliessend mit 1,5 cm³ Thionylchlorid versetzt, auf Zimmertemperatur gebracht und 24 Stunden stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde in Chloroform aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt (360 mg) lieferte nach dem Entfärben mit Tierkohle und Umkrystallisieren aus Alkohol 220 mg Krystalle vom Smp. 220–222°. Zur Analyse wurde die Substanz noch zweimal aus Alkohol umkrystallisiert und anschliessend im Hochvakuum 48 Stunden bei 90° getrocknet.

$$[\alpha]_D^{19} = -20,6; -23,9^{\circ} \quad (c = 0,355; 0,552 \text{ in Chloroform})$$

3,712 mg Subst. gaben 8,681 mg CO₂ und 2,180 mg H₂O

$$\begin{array}{l} \text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{S} \quad \text{Ber. C } 63,87 \quad \text{H } 6,53\% \\ \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{,, } 63,82 \quad \quad \text{,, } 6,57\% \end{array}$$

β' -[3 β -Acetoxy-5-oxy-5-*allo*- Δ^1 tiocolanyl-(17)]-butanolid (VIIa).

Zu 20 mg in 4 cm³ Feinsprit vorreduziertem Platinoxid wurde eine Lösung von 620 mg β' -[3 β -Acetoxy-5-oxy-5-*allo*- Δ^1 tiocolanyl-(17)]- Δ^1, β' -butanolid (IV)² in 100 cm³ Feinsprit zugefügt und unter Wasserstoff geschüttelt. Nach 2 Stunden war die einem Mol entsprechende Wasserstoffmenge verbraucht, worauf die Hydrierung zum Stillstand kam. Es wurde wie üblich aufgearbeitet und die Substanz durch Chromatographieren an 30 g Aluminiumoxyd gereinigt. Die mit Petroläther-Benzol (1:1) eluierten Anteile lieferten nach dem Umkrystallisieren aus Methanol 580 mg einer einheitlichen Substanz vom Smp. 220–223°. Zur Analyse wurde eine Probe bis zum konstanten Schmelzpunkt von

¹) Bereitet von W. Lang, Diss. E.T.H. Zürich 1946.

²) L. Ruzicka, Pl. A. Plattner, H. Heusser und O. Ernst, Helv. 29, 248 (1946).

223—225° umkrystallisiert und anschliessend 120 Stunden bei 150° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{20} = +14,5^0 \quad (c = 0,965 \text{ in Chloroform})$$

3,792 mg Subst. gaben 9,944 mg CO₂ und 3,085 mg H₂O

C₂₃H₃₈O₅ Ber. C 71,73 H 9,15%
Gef. „ 71,60 „ 9,10%

β' -[3 β , 5-Dioxy-5-*allo*- α tiocholanyl-(17)]-butanolid (VII).

780 mg Acetat (VIIa) wurden in 60 cm³ 7-proz. methanolischer Salzsäure bei 17° über Nacht stehen gelassen. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde die Substanz in Chloroform aufgenommen und in bekannter Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt (750 mg) wurde aus Aceton-Hexan umkrystallisiert und schmolz dann bei 240—241°. Zur Analyse wurde das Präparat 15 Tage bei 150° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{20} = +26,2^0 \quad (c = 0,515 \text{ in Chloroform})$$

3,656; 3,551 mg Subst. gaben 9,566; 9,281 mg CO₂ und 3,020; 2,952 mg H₂O

C₂₃H₃₆O₄·CH₃COCH₃ Ber. C 71,85 H 9,74%
Gef. „ 71,40; 71,33 „ 9,24; 9,30%

β' -[3-Keto-5-oxy-5-*allo*- α tiocholanyl-(17)]-butanolid (X).

100 mg β' -[3 β , 5-Dioxy-5-*allo*- α tiocholanyl-(17)]-butanolid (VII) wurden in 10 cm³ Eisessig gelöst und tropfenweise unter Kühlung mit 2 cm³ einer Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung versetzt, die 5,4 mg (= 1,1 Mol) aktiven Sauerstoff enthielt. Es wurde 4 Stunden bei 18° stehen gelassen, anschliessend mit Wasser versetzt und die Substanz in Chloroform aufgenommen. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das Rohprodukt (97 mg) aus Aceton-Hexan umkrystallisiert und zur Analyse 15 Tage bei 100° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 234—235°.

$$[\alpha]_D^{20} = +71,1^0 \quad (c = 0,224 \text{ in Chloroform})$$

3,616 mg Subst. gaben 9,759 mg CO₂ und 2,934 mg H₂O

C₂₃H₃₄O₄ Ber. C 73,76 H 9,15%
Gef. „ 73,65 „ 9,08%

β' -[4¹-3-Keto- α tiocholenyl-(17)]-butanolid (XIII).

100 mg β' -[3-Keto-5-oxy-5-*allo*- α tiocholanyl-(17)]-butanolid (X) wurden in einer Lösung von 0,5 cm³ 10-proz. Salzsäure in 2 cm³ Methanol 15 Minuten am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser gegossen, die Substanz in Chloroform aufgenommen und in üblicher Weise aufgearbeitet. Durch chromatographische Reinigung konnten 35 mg Ausgangsmaterial und 60 mg des gesuchten α , β -ungesättigten Ketons (XIII) vom Smp. 171° isoliert werden. Nach dem Umkrystallisieren aus Aceton-Hexan schmolz die Substanz bei 178°. Die Mischprobe mit dem aus Strophanthin hergestellten Tetrahydro-dianhydro-periplogonon (XIII) zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 160° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{22} = +103,7^0 \quad (c = 0,568 \text{ in Chloroform})$$

3,674 mg Subst. gaben 10,420 mg CO₂ und 2,943 mg H₂O

C₂₃H₃₂O₃ Ber. C 77,49 H 9,05%
Gef. „ 77,40 „ 8,96%

Die Substanz zeigt das erwartete UV-Absorptions-Spektrum: $\lambda_{\max} = 245 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,2$.

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

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

180. Über Steroide und Sexualhormone.

(144. Mitteilung)¹⁾

Synthese des D-Homo-testosterons und des D-Homo-androsten-dions

von M. W. Goldberg, J. Sieé, H. Robert † und Pl. A. Plattner.

(28. VI. 47.)

In verschiedenen Abhandlungen dieser Folge wurde gezeigt, dass man ausgehend von den physiologisch wirksamen Steroiden der C₁₈- und C₁₉-Reihe durch Erweiterung des Fünfringes zu einem Sechsring zu Hydrochrysen-Derivaten gelangt, die trotz dieser Abwandlung des Skelettes noch eine bemerkenswerte hormonale Aktivität besitzen²⁾. Besonders in der Reihe der androgenen Substanzen wiesen verschiedene dieser D-Homo-Derivate³⁾ praktisch gleiche oder sogar höhere Wirksamkeit auf als ihre Analoga der natürlichen Reihe⁴⁾.

Es ist früher nicht gelungen, ungesättigte Verbindungen dieser homologen Gruppe, wie z. B. die Analoga des Testosterons und des Androsten-dions, herzustellen, da bei der verwendeten Ringerweiterungsmethode, welche eine Stufe katalytischer Hydrierung mit Platin-oxyd in Eisessig einschliesst, die $\Delta^{5,6}$ -Doppelbindung der Steroide ebenfalls mithydriert wurde. Ein Versuch zur nachträglichen Wiedereinführung dieser Doppelbindung lieferte unübersichtliche und unsichere Resultate⁵⁾.

Vor einiger Zeit wurde nun die Beobachtung gemacht, dass die katalytische Hydrierung von 5,6 α -Oxyden der Steroid-Reihe zu stabilen 3,5-Dioxy-Verbindungen führt, die leicht weiter in die entsprechenden Δ^4 -3-Keto-Derivate übergeführt werden können⁶⁾. Es schien uns deshalb von Interesse, den durch diese Reaktion ermöglichten Schutz der Doppelbindung für eine Synthese der D-Homotestosterone und des D-Homo-androsten-dions zu verwenden, um

¹⁾ 143. Mitt. Helv. **30**, 1432 (1947).

²⁾ D-Homo-dihydro-testosteron: *M. W. Goldberg* und *R. Monnier*, Helv. **23**, 840 (1940); D-Homo-oestron und D-Homo-ocstradiol: *M. W. Goldberg* und *S. Studer*, Helv. **24**, 478, 295 E (1941).

³⁾ Zur Nomenklatur dieser Verbindungen vgl. *L. Ruzicka* und *H. F. Meldahl*, Helv. **23**, 364 (1940).

⁴⁾ Vgl. *M. W. Goldberg* und *E. Wydler*, Helv. **26**, 1142 (1943).

⁵⁾ Vgl. dazu *M. W. Goldberg* und *E. Wydler*, Helv. **26**, 1142 (1943) und den experimentellen Teil dieser Arbeit, S. 1454, Anm. ¹⁾.

⁶⁾ *L. Ruzicka* und *A. C. Muhr*, Helv. **27**, 503 (1944); *Pl. A. Plattner*, *Th. Petrzilka* und *W. Lang*, Helv. **27**, 513 (1944); vgl. auch *A. Fürst* und *F. Koller*, Helv. **30**, 1454 (1947).

damit die Untersuchungen in der Reihe der D-Homo-Verbindungen etwas abzurunden und zu einem gewissen Abschluss zu bringen.

Als Ausgangsmaterial für die neue Synthese diente das bereits von *Ruzicka* und *Muhr*¹⁾ beschriebene 3 β -Acetoxy-5,6 α -oxido-17-keto-androstan (I). Das Cyanhydrin (II) dieses Ketons, das sich leicht herstellen liess, wurde als Acetat (IIa) charakterisiert, im übrigen jedoch als Rohprodukt zum Oxy-amin (III), welches ebenfalls ein Diacetat lieferte, hydriert. Bemerkenswert ist, dass bei dieser Hydrierung, welche in Eisessig mit Platinoxid als Katalysator durchgeführt wurde, die Oxido-Brücke in 5,6 nicht angegriffen wurde, während üblicherweise¹⁾²⁾ unter diesen Reaktionsbedingungen 5,6 α -Oxyde zu 5-Oxy-cholestan-Derivaten umgesetzt werden. Wir vermuten, dass Spuren von Blausäure, die vielleicht in unserem Cyanhydrin enthalten waren, durch Inaktivierung des Katalysators die hydrierende Aufspaltung der Oxido-Brücke verhinderten. Nach erfolgter Desaminierung von III gelang nämlich die Hydrierung des Oxydes unter den gleichen Reaktionsbedingungen glatt.

Bei der Umsetzung des Oxy-amins (III) mit salpetriger Säure erhielten wir als Hauptprodukt ein Keton, das wir als 17a-Keton (IV) (3 β -Acetoxy-5,6 α -oxido-17a-keto-D-homo-androstan) formulieren. Aus den Mutterlaugen liess sich durch chromatographische Reinigung ein isomeres Keton isolieren, dem wohl die Konstitution einer 17-Keto-Verbindung (V) (3 β -Acetoxy-5,6 α -oxido-17-keto-D-homo-androstan) zuzuschreiben ist. Diese Zuordnung stützt sich auf die Annahme, dass in diesem Falle die Semipinakolin-Desaminierung gleich verläuft, wie in anderen, gut untersuchten Beispielen³⁾, in denen die Konstitution der Reaktionsprodukte scharf bewiesen wurde.

Wird das Oxido-keton (IV) der Hydrierung in Feinsprit mit Platinoxid als Katalysator unterworfen, so kommt die Reaktion nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff zum Stillstand⁴⁾. Es wird unter Reduktion der Keto-Gruppe an C17a ein Gemisch der beiden isomeren Oxido-alkohole (VI) und (VII) gebildet. Diese beiden Alkohole unterscheiden sich voneinander durch den sterisch verschiedenen Bau am Kohlenstoff 17a. Das Gemisch wurde durch sorgfältiges Chromatographieren in die beiden Komponenten aufgetrennt. Das leichter eluierbare Isomere (VII) bezeichnen wir im folgenden als 17a α -Oxy-, das schwerer eluierbare (VI) als 17a β -Oxy-Verbindung,

¹⁾ *L. Ruzicka* und *A. C. Muhr*, *Helv.* **27**, 503 (1944).

²⁾ Vgl. *Pl. A. Plattner*, *Th. Petrzilka* und *W. Lang*, *Helv.* **27**, 513 (1944); *L. Ruzicka*, *E. Hardegger* und *C. Kauter*, *Helv.* **27**, 1164 (1944); *L. Ruzicka*, *Pl. A. Plattner* und *H. Heusser*, *Helv.* **27**, 1883 (1944); *L. Ruzicka*, *Pl. A. Plattner*, *H. Heusser* und *O. Ernst*, *Helv.* **29**, 248 (1946).

³⁾ Vgl. *M. W. Goldberg* und *E. Wydler*, *Helv.* **26**, 1142 (1943).

⁴⁾ Vgl. dazu *L. Ruzicka* und *A. C. Muhr*, *Helv.* **27**, 503 (1944).

um Übereinstimmung mit den von *Goldberg* und *Wydler*¹⁾ gewählten Bezeichnungen zu erhalten. Zur besseren Charakterisierung wurden noch die Acetate (VIa) und (VIIa) dieser beiden Alkohole bereitet.

Der Oxido-Ring in den Diol-mono-acetaten (VI) bzw. (VII) liess sich nun, wie erwartet, in Eisessig mit Platinoxid als Katalysator hydrierend aufspalten, wobei jeweils in einheitlicher Reaktion die in 17a isomeren 3 β -Acetoxy-5,17a-dioxy-D-homo-androstane (IX) bzw. (X) gebildet wurden. Ein Gemisch dieser beiden Isomeren (IX und X) konnte auch durch energische Hydrierung in Eisessig mit Platinoxid als Katalysator direkt aus IV erhalten werden. Im Gegensatz zu Beobachtungen²⁾, die früher bei der Hydrierung von 17a-Keto-D-homo-androstanen gemacht wurden, fiel das Isomere (IX; 17a β) als Hauptprodukt an³⁾. Durch chromatographische Analyse konnte jedoch auch eine kleinere Menge (ca. 7% des 17a α -Isomeren (X)) isoliert werden.

Die aus dem Epimeren-Paar (IX) bzw. (X) bereiteten 3-Acetat-17a-benzoate (IXa) bzw. (Xa) wurden partiell verseift. Bei den erhaltenen 17a-Benzoaten (IXb) bzw. (Xb) wurden die Verseifungsgeschwindigkeiten bestimmt. Es erwies sich, dass das 17a-ständige Hydroxyl der Isomeren-Reihe (VI, IX, XII und XV (17a β)) reaktionsträger ist als die entsprechende Oxy-Gruppe der Epimeren (VII, X, XIII und XVI (17a α))⁴⁾. Die 17a-Mono-benzoate (IXb) und (Xb) wurden anschliessend zu den 3-Ketonen (XII) und (XIII) oxydiert und in diesen die Benzoat-Gruppierung verseift. Wir erhielten dabei nicht die 3-Keto-5,17a-dioxy-D-homo-androstane (XIIa) bzw. (XIIIa), sondern direkt die beiden isomeren D-Homo-testosterone (XV) und (XVI), da bei der Verseifung der Ester gleichzeitig auch die tertiäre Hydroxyl-Gruppe in 5 abgespalten wurde. Im U.V.-Spektrum weisen diese beiden Verbindungen die erwartete maximale Absorption bei 243 m μ (log ϵ = 4,28) bzw. 243 m μ (log ϵ = 4,22) auf. Zur besseren Charakterisierung der D-Homo-testosterone bereiteten wir noch deren Acetate (XVa) bzw. (XVIa).

Aus dem Gemisch der beiden 3 β -Acetoxy-5,17a-dioxy-D-homo-androstane (IX) und (X) wurde andererseits ohne vorherige Trennung der Isomeren durch Oxydation mit Chromsäure als einheitliches

¹⁾ *M. W. Goldberg* und *E. Wydler*, *Helv.* **26**, 1142 (1943). Die Überführung eines dieser Isomeren in eine in der zitierten Abhandlung beschriebene Verbindung war bisher mit Sicherheit nicht möglich (vgl. jedoch S. 1454, Anm. 1). Die Zuordnung kann jedoch leicht auf Grund der charakteristischen Unterschiede in den spez. Drehungen, die zwischen 17a α und 17a β -Oxy-Verbindungen bestehen, erfolgen. In Übereinstimmung damit erwiesen sich in beiden Fällen die 17a α -Verbindungen als physiologisch wirksamer.

²⁾ Vgl. z. B. *M. W. Goldberg* und *E. Wydler*, *Helv.* **26**, 1142 (1943).

³⁾ Der sterisch abweichende Verlauf dieser Hydrierung könnte durch die Anwesenheit der Oxido-Brücke in 5 β verursacht sein.

⁴⁾ Vgl. dazu *Diss. E. Wydler*, E. T. H. 1945, S. 25.

Reaktionsprodukt das Keton (VIII) erhalten. Nach Verseifung der Ester-Gruppierung in 3, die zum 3,5-Dioxy-17 α -keton (VIIIa) führte, liess sich dieses letztere weiter zum 5-Oxy-3,17 α -diketon (XI) oxydieren. Aus diesem wurde durch Destillation im Hochvakuum unter Abspaltung des tertiären Hydroxyls in 5 das D-Homo-androstendion (XIV) hergestellt.

Bei der Prüfung im biologischen Laboratorium der *Ciba Aktiengesellschaft* in Basel erwies sich das der 17 α -Oxy-Reihe entsprechende D-Homo-testosteron (XVI) als stark androgen wirksam. Es besitzt etwa $\frac{2}{3}$ der Wirksamkeit des natürlichen Testosterons. Das 17 α β -Isomere (XV) ist 15—20mal weniger wirksam als Testosteron. Δ^4 -D-Homo-androstendion-(3,17 α) (XIV) weist etwa $\frac{1}{3}$ der Wirksamkeit des Testosterons auf.

Wir haben im Vorhergehenden die stereoisomeren 17 α -Oxy-Verbindungen als α - bzw. β -Derivate bezeichnet, ohne ihnen modell- und formelmässig eine bestimmte Konfiguration zuzuordnen. In Übereinstimmung mit den früher in der Reihe der gesättigten D-Homo-androstan-Derivate¹⁾, gemachten Erfahrungen erwiesen sich die 17 α -Oxy-Derivate als leichter verseifbar. Da es sich dabei durchwegs um die physiologisch aktiveren Isomeren handelt, so ist es wohl wahrscheinlich, dass eine auf dieser Grundlage gewählte Bezeichnung auch für die stereochemische Übereinstimmung mit den physiologisch jeweils stärker wirksamen, gewöhnlich als 17 α -Oxy-Derivate bezeichneten Isomeren der natürlichen Steroid-Reihe verbürgt¹⁾.

Zur Vornahme einer modellmässigen stereochemischen Zuordnung stehen sowohl in der Gruppe der hier diskutierten 17 α -Oxy-D-homo-steroiden als auch bei ihren Analoga der Cyclopentanophenanthren-Reihe vorläufig nur die Bestimmungen von Verseifungsgeschwindigkeiten zur Verfügung. Aus den Modellen der 17 α -Oxy-D-homo-Verbindungen ist nun zu entnehmen, dass die leichter verseifbaren, von uns als 17 α -bezeichneten Verbindungen wahrscheinlich cis-Stellung der Oxy-Gruppe zum Methyl C 19 besitzen. Zur gleichen Schlussfolgerung gelangt man auch auf folgendem Wege: Die 17 α -Stellung der D-Homo-steroiden ist modellmässig weitgehend gleichwertig mit der 12-Stellung der natürlichen Steroide. Nun weiss man aber, dass von zwei Oxy-Gruppen an C 12 der natürlichen Steroide ebenfalls diejenige leichter verseifbar ist, welche in cis-Stellung zur Methyl-Gruppe C 19 steht (z. B. Derivate der 12-epi-Desoxycholsäure²⁾). Unsere Bezeichnung 17 α für die leichter verseifbaren Isomeren steht demnach wahrscheinlich im Gegensatz zu der heutigen Praxis, Substituenten, welche in der üblichen Formel-

1) M. W. Goldberg und E. Wydler, Helv. 26, 1142 (1943); Diss. E. Wydler, E. T. H. 1945, S. 25.

2) Diese Verbindungen wurden früher als 12 α -, neuerdings als 12 β -Derivate bezeichnet [vgl. M. Sorkin und T. Reichstein, Helv. 29, 1218 (1946)], um die Nomenklatur mit dem Postulat in Übereinstimmung zu bringen, dass das Affix β für diejenigen Substituenten gewählt werden soll, welche in der üblichen Projektion vor der Fläche des Ring-systems stehen.

projektion über der Projektionsebene stehen, als β -ständig zu bezeichnen. Um eine Änderung der in der D-Homo-androstan-Reihe früher gewählten Bezeichnungen zu vermeiden, verzichteten wir jedoch im vorliegenden Falle auf eine Anwendung dieses Postulates.

Die vorhergehenden Ausführungen über die Stereochemie der 17 α -Oxy-Derivate lassen sich sinngemäss auch auf die natürlichen C₁₈- und C₁₉-Steroide ausdehnen. Die Zuordnung bestimmter Konfigurationen an die entsprechenden 17-Oxy-Verbindungen und die Wahl von Bezeichnungen wie trans- und cis-Testosteron sind seinerzeit ausschliesslich auf Grund von Messungen der Verseifungsgeschwindigkeiten erfolgt¹⁾. Es wurde dabei angenommen, dass für die sterische Behinderung einer Oxy-Gruppe an C 17 vor allem die Methyl-Gruppe C 19 (und nicht die Methylen-Gruppe C 12 bzw. das gesamte Ringsystem) massgebend sei.

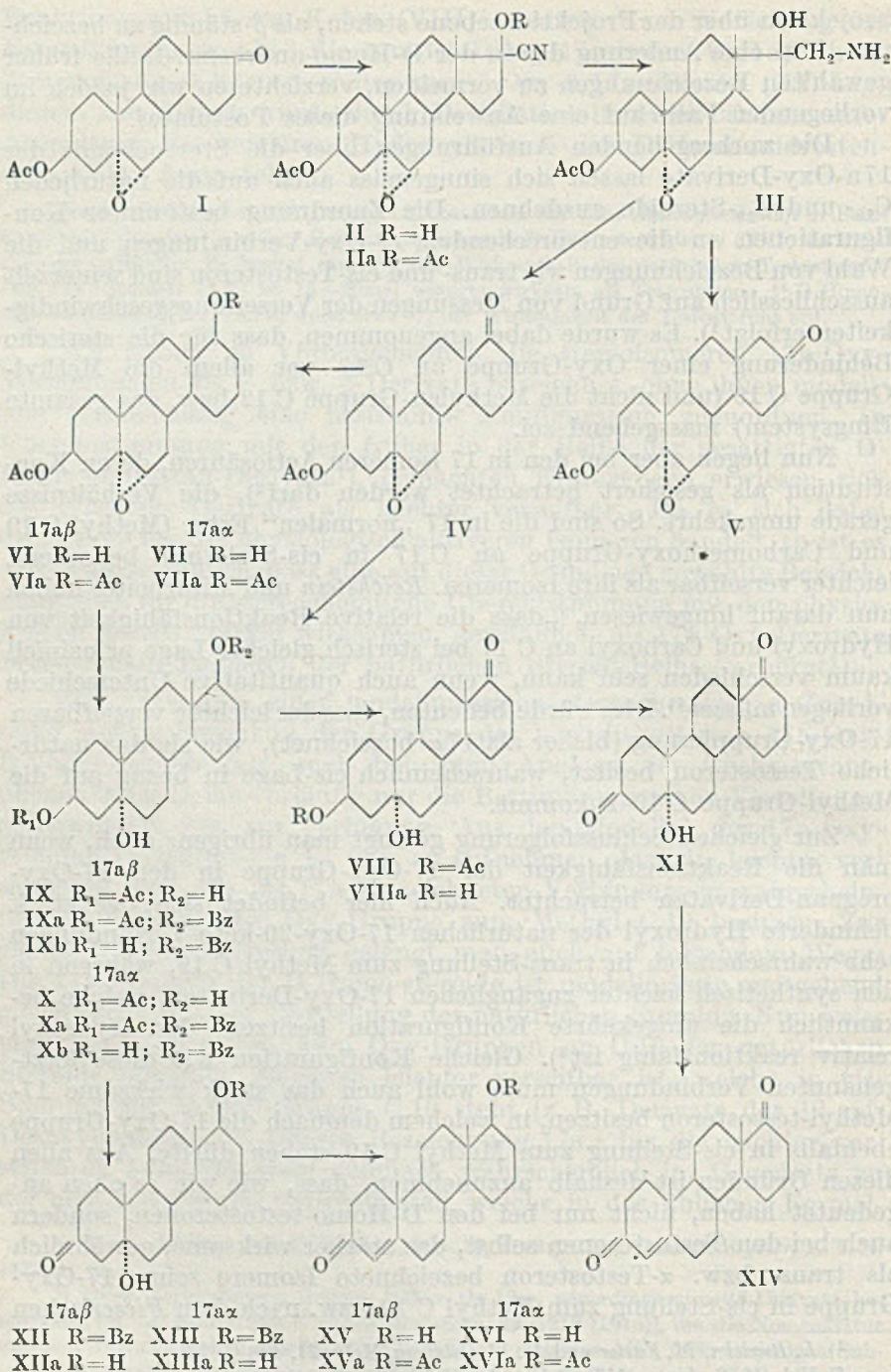
Nun liegen aber bei den in 17 isomeren Actiosäuren, deren Konstitution als gesichert betrachtet werden darf²⁾, die Verhältnisse gerade umgekehrt. So sind die in 17 „normalen“ Ester (Methyl C 19 und Carbomethoxy-Gruppe an C 17 in cis-Stellung) bedeutend leichter verseifbar als ihre Isomeren. Reichstein und Mitarbeiter haben nun darauf hingewiesen, „dass die relative Reaktionsfähigkeit von Hydroxyl und Carboxyl an C 17 bei sterisch gleicher Lage prinzipiell kaum verschieden sein kann, wenn auch quantitative Unterschiede vorliegen müssen“. Dies würde bedeuten, dass der leichter verseifbaren 17-Oxy-Gruppierung (bisher als 17 α bezeichnet), wie sie das natürliche Testosteron besitzt, wahrscheinlich cis-Lage in bezug auf die Methyl-Gruppe C 19 zukommt.

Zur gleichen Schlussfolgerung gelangt man übrigens auch, wenn man die Reaktionsfähigkeit der 17-Oxy-Gruppe in den 17-Oxy-pregnan-Derivaten betrachtet. Auch hier befindet sich das stark behinderte Hydroxyl der natürlichen 17-Oxy-20-keto-Verbindungen sehr wahrscheinlich in trans-Stellung zum Methyl C 19, während in den synthetisch leichter zugänglichen 17-Oxy-Derivaten, welche bekanntlich die umgekehrte Konfiguration besitzen, das Hydroxyl relativ reaktionsfähig ist³⁾. Gleiche Konfiguration wie diese letztgenannten Verbindungen muss wohl auch das stark wirksame 17-Methyl-testosteron besitzen, in welchem demnach die 17-Oxy-Gruppe ebenfalls in cis-Stellung zum Methyl C 19 stehen dürfte. Aus allen diesen Gründen ist deshalb anzunehmen, dass, wie wir es oben angedeutet haben, nicht nur bei den D-Homo-testosteronen, sondern auch bei den Testosteronen selbst, das stärker wirksame, gewöhnlich als trans- bzw. α -Testosteron bezeichnete Isomere seine 17-Oxy-Gruppe in cis-Stellung zum Methyl C 19 bzw. nach dem Fieser'schen

¹⁾ L. Ruzicka, M. Furter und M. W. Goldberg, Helv. 21, 498 (1938).

²⁾ Vgl. M. Sorkin und T. Reichstein, Helv. 29, 1218 (1946).

³⁾ Vgl. dazu J. von Euw und T. Reichstein, Helv. 30, 205 (1947).



Nomenklatur-Vorschlag in β -Stellung trägt. Es scheint uns jedoch zweckmässig, für Testosteron und die analog gebauten, damit verknüpften Verbindungen vorläufig die bereits eingeführte Bezeichnung 17 α -oxy- beizubehalten.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *Ciba Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung der Arbeit.

Experimenteller Teil¹⁾

Cyanhydrin (II) von 3 β -Acetoxy-5,6 α -oxido-17-keto-androstan.

20 g 3 β -Acetoxy-5,6 α -oxido-17-keto-androstan (I)²⁾, gelöst in einem Gemisch von 500 cm³ Dioxan und 650 cm³ Äthanol, wurden unter heftigem Rühren auf 0° gekühlt und dann mit 90 g feinpulverisiertem Natriumcyanid versetzt. Nun wurden tropfenweise unter Rühren bei 0° 80 cm³ Eisessig zugefügt (4 Stunden). Das Reaktionsgemisch blieb anschliessend 60 Stunden bei 0° stehen. Nach dieser Zeit wurde durch Zufügen von 8 Liter eisgekühlter 1-proz. Essigsäure das Cyanhydrin ausgefällt, welches anschliessend abgenutscht, mit kalter 1-proz. Essigsäure gewaschen und in 2 Liter Äther (enthaltend 1-proz. Essigsäure) aufgenommen wurde. Die ätherische Lösung wurde getrocknet und bei 20° im Vakuum eingedampft. Der in feinen Platten krystallisierende Rückstand (20,4 g) zeigte einen Zersetzungspunkt von 155–160° und wurde nicht weiter gereinigt.

3 β , 17-Diacetoxy-5,6 α -oxido-5-*allo*- α tiocolansäure-nitril (IIa).

100 mg des oben beschriebenen Cyanhydrins (II) wurden in einem Gemisch von 1,5 cm³ Pyridin und 1,5 cm³ Acetanhydrid 48 Stunden bei 20° stehen gelassen. Die Reaktionslösung wurde dann im Vakuum bei 60° zur Trockne verdampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit verdünnter Salzsäure, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Nach viermaligem Umkrystallisieren aus Hexan schmolz das Diacetat bei 217–219°. Es wurde zur Analyse 20 Stunden im Hochvakuum bei 65° getrocknet.

$$[\alpha]_D^{19} = -82,9^{\circ} \quad (c = 0,736 \text{ in Chloroform})$$

3,442 mg Subst. gaben 8,754 mg CO₂ und 2,459 mg H₂O

1,655 mg Subst. gaben 0,049 cm³ N₂ (19°, 730 mm)

C ₂₄ H ₃₃ O ₅ N	Ber. C 69,37	H 8,01	N 3,37%
	Gef. „ 69,41	„ 8,00	„ 3,32%

3 β -Acetoxy-5,6 α -oxido-17-oxy-17-aminomethyl-androstan (III).

20 g des oben beschriebenen rohen Cyanhydrins (II) vom Zersetzungspunkt 155–160° wurden in 250 cm³ Eisessig gelöst und mit 1 g Platinoxid (*Adams*) unter Wasserstoff geschüttelt. In 4 Stunden wurden 2830 cm³ Wasserstoff (15°, 725 mm) (= 2 Mol) verbraucht, worauf die Hydrierung zum Stillstand kam.

Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde das Filtrat im Vakuum auf 50 cm³ eingengt und dann mit 500 cm³ Wasser versetzt. Dabei bildete sich ein leichter Niederschlag von unverändertem Ausgangsmaterial (I), der abgetrennt wurde. Dem Filtrat wurde zur Charakterisierung des Oxy-amins (III) eine Probe entnommen; Hauptmenge direkt weiterverarbeitet.

Diacetat. 5 cm³ der essigsauren Oxy-amin-Lösung wurden mit verdünnter Soda-Lösung neutralisiert und anschliessend mit Essigester ausgezogen. Der Essigester-Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Dabei verblieb ein öliges Rückstand (200 mg), der zur Acetylierung 60 Stunden in einem Gemisch von 1,5 cm³

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

²⁾ *L. Ruzicka* und *A. C. Muhr*, *Helv.* 27, 503 (1944).

Pyridin und 1 cm³ Acetanhydrid bei 20° stehen blieb. Übliche Aufarbeitung und Umkrystallisieren aus Essigester ergab Krystalle vom Smp. 251–253° (Zers.). Zur Analyse wurde das dreimal umkrystallisierte Produkt 40 Stunden im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

$$[\alpha]_D^{18} = -53,5^0 \quad (c = 0,542 \text{ in Chloroform})$$

3,580 mg Subst. gaben 8,975 mg CO₂ und 2,792 mg H₂O

C ₂₄ H ₃₇ O ₅ N	Ber. C	68,70	H	8,89%
	Gef. „	68,42	„	8,73%

3β-Acetoxy-5, 6α-oxido-17a-keto-D-homo-androstan (IV).

Die Hauptmenge (545 cm³) der oben beschriebenen, essigsäuren Oxy-amin-Lösung wurde auf 0° abgekühlt, unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 8 g NaNO₂ in 80 cm³ Wasser versetzt und anschliessend während 48 Stunden bei 0° im Dunkeln aufbewahrt. Der gebildete Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen, in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser durchgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, 12,43 g, lieferte zuerst aus Methanol, dann aus Äther-Petroläther umkrystallisiert 3,53 g Platten vom Smp. 167–168°. Zur Analyse wurde das Produkt nochmals aus Äther-Hexan umkrystallisiert und anschliessend 16 Stunden bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{17} = -145^0 \quad (c = 1,760 \text{ in Chloroform})$$

3,734 mg Subst. gaben 10,020 mg CO₂ und 2,958 mg H₂O

C ₂₂ H ₃₂ O ₄	Ber. C	73,30	H	8,95%
	Gef. „	73,23	„	8,86%

Semicarbazon. Aus 10 mg des Ketons (IV) wurde in bekannter Weise das Semicarbazon bereitet. Aus Methanol krystallisiert es in feinen Blättchen vom Zersetzungspunkt 220–222°. Zur Analyse wurde das Präparat 16 Stunden im Hochvakuum bei 85° getrocknet.

2,562 mg Subst. gaben 0,226 cm³ N₂ (17°, 725 mm)

C ₂₃ H ₃₅ O ₄ N ₃	Ber. N	10,06	Gef. N	9,91%
---	--------	-------	--------	-------

3β-Acetoxy-5, 6α-oxido-17-keto-D-homo-androstan (V).

Nach Abtrennung des rohen 17a-D-Homo-ketons (IV) wurde die wässrige Lösung der oben beschriebenen Desaminierung mit Äther ausgezogen und lieferte 1,26 g eines amorphen Produktes, das zusammen mit den Mutterlaugen (7,24 g), welche aus der Krystallisation des 17a-D-Homo-ketons (IV) anfielen, an 160 g Aluminiumoxyd (Aktivität III–IV) chromatographiert wurde. Die ersten Petroläther-Benzol-Fractionen wogen 2,15 g und lieferten nach dem Umkrystallisieren 1,47 g des oben beschriebenen 17a-D-Homo-ketons (IV) vom Smp. 167–168°. Die späteren Petroläther-Benzol- und Benzol-Eluate (1,0 g) schmolzen zuerst bei 123–128°. Nach sechsmaligem Umkrystallisieren aus Äther-Hexan lag der Schmelzpunkt bei 160–161° (360 mg). Die Mischprobe dieses Präparates mit dem 17a-D-Homo-keton schmolz bei 130°. Zur Analyse wurde 20 Stunden im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

$$[\alpha]_D^{18} = -116,4^0 \quad (c = 0,978 \text{ in Chloroform})$$

3,674 mg Subst. gaben 9,849 mg CO₂ und 2,931 mg H₂O

C ₂₂ H ₃₂ O ₄	Ber. C	73,30	H	8,95%
	Gef. „	73,16	„	8,93%

Semicarbazon. Das in üblicher Weise bereite Semicarbazon schmolz bei 165° unter Zersetzung. Zur Analyse wurde es 20 Stunden im Hochvakuum bei 110° getrocknet.

2,755 mg Subst. gaben 0,248 cm³ N₂ (19°, 727 mm)

C ₂₃ H ₃₅ O ₄ N ₃	Ber. N	10,06	Gef. N	10,06%
---	--------	-------	--------	--------

Hydrierung von 3 β -Acetoxy-5,6 α -oxido-17 α -keto-D-homo-androstan (IV).

a) 3 β -Acetoxy-5,6 α -oxido-17 α -oxy-D-homo-androstan (VII).

2,5 g 3 β -Acetoxy-5,6 α -oxido-17 α -keto-D-homo-androstan (IV) wurden in 150 cm³ Feinsprit mit 250 mg vorhydriertem Platinoxid unter Wasserstoff geschüttelt. Nach 5 Stunden waren 175 cm³ Wasserstoff (15°, 713 mm) (= 1 Mol) verbraucht, worauf die Hydrierung zum Stillstand kam. Nun wurde vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat zur Trockne verdampft und der Rückstand (2,5 g) an 70 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert. Die ersten Fraktionen (Petroläther-Benzol 1:1) ergaben 450 mg Ausgangsketon (IV). Die folgenden Eluate lieferten 1,21 g Krystalle, die einer zweiten Reinigung durch Adsorption an Aluminiumoxyd unterworfen wurden. Durch Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther liess sich schliesslich Blättchen (510 mg) vom Smp. 188–190° erhalten. Zur Analyse wurde noch dreimal umkrystallisiert und anschliessend 40 Stunden im Hochvakuum bei 95° getrocknet. Smp. 199–203°.

$$[\alpha]_D^{18} = -80,5^{\circ}; -78,4^{\circ} (c = 0,807; 0,868 \text{ in Chloroform})$$

3,744 mg Subst. gaben 9,996 mg CO₂ und 3,156 mg H₂O

$$\begin{array}{l} \text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_4 \quad \text{Ber. C } 72,89 \quad \text{H } 9,46\% \\ \text{Gef. } \quad 72,86 \quad \quad 9,43\% \end{array}$$

b) 3 β -Acetoxy-5,6 α -oxido-17 β -oxy-D-homo-androstan (VI).

Die Benzol- und Äther-Fractionen (27–51) des Chromatogramms gaben 420 mg Rückstand und lieferten nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Äther-Hexan feine Blättchen vom Smp. 209–212°. Zur Analyse wurde 36 Stunden bei 95° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{18} = -89,6^{\circ}; -91,9^{\circ} (c = 1,820; 1,700 \text{ in Chloroform})$$

3,718 mg Subst. gaben 9,892 mg CO₂ und 3,154 mg H₂O

$$\begin{array}{l} \text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_4 \quad \text{Ber. C } 72,89 \quad \text{H } 9,46\% \\ \text{Gef. } \quad 72,60 \quad \quad 9,49\% \end{array}$$

3 β ,17 α -Diacetoxy-5,6 α -oxido-D-homo-androstan (VIa).

50 mg 3 β -Acetoxy-5,6 α -oxido-17 α -oxy-D-homo-androstan (VI) wurden in einem Gemisch von 1 cm³ Pyridin und 1 cm³ Acetanhydrid in der Kälte acetyliert und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt krystallisierte aus Äther-Hexan in feinen Nadeln vom Smp. 197–200°. Zur Analyse wurde das Präparat 15 Stunden bei 95° im Hochvakuum getrocknet.

3,762 mg Subst. gaben 9,813 mg CO₂ und 3,015 mg H₂O

$$\begin{array}{l} \text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_5 \quad \text{Ber. C } 71,25 \quad \text{H } 8,97\% \\ \text{Gef. } \quad 71,18 \quad \quad 8,97\% \end{array}$$

3 β ,17 α -Diacetoxy-5,6 α -oxido-D-homo-androstan (VIIa).

Das aus dem 17 α -Oxy-D-homo-androstan (VII) bereitete Diacetat (VIIa) schmolz nach dem Umkrystallisieren aus Äther-Hexan bei 221–222,5°. Zur Analyse wurde es 48 Stunden bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

3,770 mg Subst. gaben 9,807 mg CO₂ und 2,900 mg H₂O

$$\begin{array}{l} \text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_5 \quad \text{Ber. C } 71,25 \quad \text{H } 8,97\% \\ \text{Gef. } \quad 70,99 \quad \quad 8,61\% \end{array}$$

3 β -Acetoxy-5,17 α -dioxo-D-homo-androstan (IX).

400 mg Oxyd (VI) wurden in Gegenwart von 45 mg vorreduziertem Platinoxid in 15 cm³ Eisessig hydriert. In 33 Stunden wurden 26,8 cm³ Wasserstoff (16°, 734 mm) (= 1 Mol) aufgenommen, worauf die Hydrierung zum Stillstand kam. Vom Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat im Vakuum bei 60° zur Trockne verdampft und das anfallende Rohprodukt (400 mg) an 12 g Aluminiumoxyd (Aktivität III–IV) chromatographisch gereinigt. Mit Benzol-Äther (1:2) wurden 200 mg Substanz eluiert, die aus Äther-Hexan umkrystallisiert bei 199–218° schmolzen. Nach vier Krystallisationen lag

der Schmelzpunkt bei 221—222° (100 mg). Zur Analyse wurde das Präparat 48 Stunden bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{19} = -15,9^0 \quad (c = 0,566 \text{ in Chloroform})$$

3,754 mg Subst. gaben 9,910 mg CO₂ und 3,254 mg H₂O

C ₂₂ H ₃₀ O ₄	Ber. C 72,49	H 9,96%
	Gef. „ 72,04	„ 9,70%

3β-Acetoxy-5,17α-dioxy-D-homo-androstan (X).

750 mg Oxyd (VII) wurden in Gegenwart von 70 mg vorreduziertem Platinoxid in 20 cm³ Eisessig hydriert. Nach 21 Stunden kam die Wasserstoffaufnahme zum Stillstand, nachdem 48,6 cm³ (14°, 724 mm) (= 1 Mol) verbraucht waren. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde das Filtrat im Vakuum bei 60° zur Trockne verdampft und das Rohprodukt (750 mg) an 20 g Aluminiumoxyd (Aktivität III—IV) chromatographisch gereinigt. Die Benzol-Äther-(2:1)-Eluate lieferten 370 mg Krystalle vom Smp. 212—220°. Durch viermaliges Umkrystallisieren aus Äther-Hexan stieg der Schmelzpunkt auf 217,5—219,5° (160 mg). Zur Analyse wurde das Präparat 6 Tage bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{19} = +18,3^0 \quad (c = 0,986 \text{ in Chloroform})$$

3,668 mg Subst. gaben 9,728 mg CO₂ und 3,285 mg H₂O

C ₂₂ H ₂₆ O ₄	Ber. C 72,49	H 9,96%
	Gef. „ 72,38	„ 10,02%

Hydrierung von 3β-Acetoxy-5,6α-oxido-17α-keto-D-homo-androstan (IV) mit Platinoxid in Eisessig.

2,45 g des Oxido-ketons (IV) wurden in 50 cm³ Eisessig mit 240 mg Platinoxid hydriert. Nach 9 Stunden waren 385 cm³ (15°, 720 mm) (= 2 Mol) Wasserstoff verbraucht, worauf die Hydrierung zum Stillstand kam. Vom Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat bei 60° im Vakuum zur Trockne verdampft und der Rückstand (2,43 g) an 80 g Aluminiumoxyd (Aktivität III—IV) sorgfältig chromatographiert. Die ersten Benzol-Äther-Fractionen (6—13) wurden vereinigt und lieferten aus Äther-Hexan umkrystallisiert 160 mg des oben beschriebenen 3β-Acetoxy-5,17α-dioxy-D-homo-androstans (X) vom Smp. 217,5—219,5°; $[\alpha]_D^{19} = +20,7^0$ ($c = 0,764$ in Chloroform).

Die späteren Fraktionen (26—34) lieferten aus Äther-Hexan umkrystallisiert 1,10 g reines 3β-Acetoxy-5,17α-dioxy-D-homo-androstan (IX) vom Smp. 221—222°; $[\alpha]_D^{19} = -13,3^0$ ($c = 0,829$ in Chloroform).

3β-Acetoxy-5-oxy-17α-keto-D-homo-androstan (VIII).

Ein Gemisch (1,40 g) der beiden in 17α isomeren 3β-Acetoxy-5,17α-dioxy-D-homo-androstan (IX und X) wurde in 50 cm³ Eisessig gelöst und mit einer essigsäuren Chromtrioxyd-Lösung, die 68 mg (= 1.1 Mol) aktiven Sauerstoff enthielt, versetzt. Die Lösung wurde 15 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt, dann die überschüssige Chromsäure durch Zusetzen von wenig Methanol zerstört und das Reaktionsgemisch in verdünnte Salzsäure eingerührt. Es wurde in Äther aufgenommen, die Äther-Lösung mit Salzsäure, Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und nochmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand (1,20 g) wurde dreimal aus Äther-Hexan umkrystallisiert und zur Analyse 15 Stunden im Hochvakuum bei 115° getrocknet. Smp. 203—205°.

$$[\alpha]_D^{18} = -48,2^0 \quad (c = 1,06 \text{ in Chloroform})$$

3,821 mg Subst. gaben 10,199 mg CO₂ und 3,234 mg H₂O

C ₂₂ H ₃₄ O ₄	Ber. C 72,89	H 9,46%
	Gef. „ 72,84	„ 9,47%

3 β , 5-Dioxy-17 α -keto-D-homo-androstan (VIIIa).

220 mg Acetat (VIII) wurden in einer Lösung von 200 mg Kaliumcarbonat, 2 cm³ Wasser und 10 cm³ Methanol 3 Stunden am Rückfluss gekocht. In der Hitze wurde bis zur beginnenden Trübung mit Wasser versetzt, der beim Abkühlen gebildete Niederschlag (200 mg) abgenutscht und mit Wasser gut gewaschen. Nach viermaligem Umkrystallisieren aus Aceton-Hexan lag der Schmelzpunkt bei 222–225°. Zur Analyse wurde das Präparat 48 Stunden im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

$$[\alpha]_D^{18} = -15,3^{\circ} \quad (c = 0,720 \text{ in Chloroform})$$

3,797 mg Subst. gaben 10,402 mg CO₂ und 3,442 mg H₂O

C₂₀H₃₂O₃ Ber. C 74,95 H 10,07%

Gef. „ 74,76 „ 10,14%

3, 17 α -Diketo-5-oxy-D-homo-androstan (XI).

200 mg 3 β , 5-Dioxy-17 α -keto-D-homo-androstan (VIIIa) wurden in 25 cm³ Eisessig gelöst und tropfenweise mit 1,3 cm³ einer essigsäuren Chromtrioxyd-Lösung versetzt, die 11 mg (= 1,1 Mol) aktiven Sauerstoff enthielt. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Stunden bei 20° aufbewahrt, dann zur Zerstörung der Chromsäure mit Methanol versetzt und anschliessend in verdünnte Salzsäure eingerührt. Der ausgeschiedene Niederschlag wurde in Chloroform aufgenommen, diese Lösung mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und nochmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (190 mg) schmolz nach viermaligem Krystallisieren aus Aceton bei 225–227° (140 mg). Zur Analyse wurde das Präparat 5 Tage im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

$$[\alpha]_D^{20} = +5,3^{\circ} \quad (c = 0,865 \text{ in Chloroform})$$

3,673 mg Subst. gaben 10,119 mg CO₂ und 3,090 mg H₂O

C₂₀H₃₀O₃ Ber. C 75,43 H 9,50%

Gef. „ 75,18 „ 9,42%

4¹-3, 17 α -Diketo-D-homo-androsten (XIV).

(D-Homo-androsten-dion.)

125 mg 3, 17 α -Diketo-5-oxy-D-homo-androstan (XI) wurden im gebogenen Reagensglas bei Wasserstrahlvakuum mit der freien Flamme geschmolzen und anschliessend im Hochvakuum schnell destilliert. Das krystalline Destillat wurde über 3 g Aluminiumoxyd (Aktivität I–II) chromatographisch gereinigt. Mit Petroläther-Benzol wurden 80 mg des gesuchten α , β -ungesättigten Ketons (XIV) eluiert, während die Äther Fraktionen noch 20 mg unverändertes Ausgangsmaterial lieferten. Zur Analyse wurde das Präparat dreimal aus Aceton-Hexan umkrystallisiert und anschliessend 14 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Smp. 172–174°. $\lambda_{\max} = 244 \mu$ ($\log \epsilon = 4,37$).

$$[\alpha]_D^{20} = +47,4^{\circ} \quad (c = 0,802 \text{ in Chloroform})$$

3,617 mg Subst. gaben 10,576 mg CO₂ und 3,063 mg H₂O

C₂₀H₂₈O₂ Ber. C 79,95 H 9,39%

Gef. „ 79,80 „ 9,48%

3 β -Acetoxy-5-oxy-17 $\alpha\beta$ -benzoxy-D-homo-androstan (IXa).

1,4 g 3 β -Acetoxy-5, 17 $\alpha\beta$ -dioxy-D-homo-androstan (IX) wurden in 14 cm³ Pyridin gelöst und bei –10° mit 1,4 cm³ Benzoylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei 0° und anschliessend 3 Tage bei 20° aufbewahrt und dann in Eis-Salzsäure gegossen. Die dabei ausgeschiedene Substanz wurde in Äther aufgenommen. Nach Waschen der ätherischen Lösung mit verdünnter Salzsäure, Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung wurde getrocknet und eingedampft. Der amorphe Rückstand wurde an 60 g Aluminiumoxyd (Aktivität I–II) chromatographisch gereinigt. Mit Benzol liess sich die gesamte Substanz eluieren, welche auf Zusatz von Methanol krystallisierte. Nach vier-

maligem Umlösen aus Äther-Hexan wurden 1,4 g feine Nadeln vom Smp. 158—159° erhalten. Zur Analyse wurde das Präparat 4 Tage bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{20} = -44,8^{\circ} \quad (c = 1,180 \text{ in Chloroform})$$

3,640 mg Subst. gaben 9,894 mg CO₂ und 2,824 mg H₂O

$$\begin{array}{l} \text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_5 \quad \text{Ber. C } 74,32 \quad \text{H } 8,60\% \\ \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{Gef. } \end{array}$$

3β-Acetoxy-5-oxy-17α-benzoxy-D-homo-androstan (Xa).

560 mg 3β-Acetoxy-5,17α-dioxy-D-homo-androstan (X) wurden analog, wie oben für das 17αβ-Isomere (IX) beschrieben, mit Benzoylchlorid in Pyridin umgesetzt. Das Rohprodukt wurde dreimal aus Äther-Hexan umkrystallisiert und ergab 620 mg Blättchen vom Smp. 204—206°. Zur Analyse wurde das Präparat 4 Tage bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{18} = +62,8^{\circ} \quad (c = 1,020 \text{ in Chloroform})$$

3,710 mg Subst. gaben 10,086 mg CO₂ und 2,914 mg H₂O

$$\begin{array}{l} \text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_5 \quad \text{Ber. C } 74,32 \quad \text{H } 8,60\% \\ \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{Gef. } \end{array}$$

3β, 5-Dioxy-17αβ-benzoxy-D-homo-androstan (IXb).

Eine Lösung von 1,4 g 3β-Acetoxy-5-oxy-17αβ-benzoxy-D-homo-androstan (IXa) in 50 cm³ Methanol wurde mit 1,4 g Kaliumhydrogencarbonat in 5 cm³ Wasser versetzt und 3 Stunden zum Sieden erhitzt. In der Hitze wurde bis zur beginnenden Trübung mit Wasser versetzt und zur Krystallisation über Nacht bei 20° aufbewahrt. Der krystalline Niederschlag schmolz nach Abnutschen, Waschen mit Wasser und Trocknen bei 108—111°. Dreimaliges Umkrystallisieren aus Äther-Hexan erhöhte den Schmelzpunkt auf 113—116°. Ausbeute 650 mg. Das Produkt wurde zur Analyse 9 Tage bei 70° über Phosphorpentoxyd im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{22} = -33,1^{\circ} \quad (c = 0,483 \text{ in Chloroform})$$

24,700 mg Subst. wurden in 0,01-n. alkohol. Kalilauge 1 Stunde am Rückfluss gekocht; anschliessend wurde die unverbrauchte Kalilauge mit 0,1-n. Schwefelsäure zurücktitriert.

Theoretischer Verbrauch: 5,79 cm³ 0,01-n. KOH; Gefundener Verbrauch: 0,70 cm³ 0,01-n. KOH; Verseift wurden 12,09%.

3,762 mg Subst. gaben 10,429 mg CO₂ und 2,967 mg H₂O

$$\begin{array}{l} \text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_4 \quad \text{Ber. C } 76,02 \quad \text{H } 8,98\% \\ \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{Gef. } \end{array}$$

Durch Extraktion der wässrig-methanolischen Lösung mit Äther und chromatographische Reinigung des erhaltenen Produktes konnten noch weitere 650 mg des Benzoates (IXb) gewonnen werden.

3β, 5-Dioxy-17α-benzoxy-D-homo-androstan (Xb).

610 mg 3-Acetat (Xa) wurden, wie oben beim 3-Acetat (IXa) beschrieben, in 80 cm³ Methanol mit 610 mg Kaliumhydrogencarbonat verseift. Das Rohprodukt wurde zweimal aus Essigester umkrystallisiert und lieferte 400 mg reines Benzoat (Xb) vom Smp. 249—251°. Das Präparat wurde zur Analyse 8 Tage bei 90° im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet.

$$[\alpha]_D^{23} = +55,1^{\circ} \quad (c = 1,610 \text{ in Chloroform})$$

22,825 mg Subst. wurden in 0,01-n. alkohol. Kalilauge 1 Stunde am Rückfluss gekocht; anschliessend wurde die unverbrauchte Kalilauge mit 0,1-n. Schwefelsäure zurücktitriert.

Theoretischer Verbrauch: 5,35 cm³ 0,01-n. KOH; Gefundener Verbrauch: 3,59 cm³ 0,01-n. KOH; Verscift wurden 67,10%

3,582 mg Subst. gaben 9,940 mg CO₂ und 2,811 mg H₂O

C₂₇H₃₈O₄ Ber. C 76,02 H 8,98%
Gef. „ 75,73 „ 8,79%

3-Keto-5-oxy-17 β -benzoxy-D-homo-androstan (XII).

500 mg 3 β ,5-Dioxy-17 α -benzoat (IXb), gelöst in 15 cm³ Eisessig, wurden tropfenweise mit 6,7 cm³ einer Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung versetzt, die 20,8 mg (= 1,1 Mol) aktiven Sauerstoff enthielt. Das Reaktionsgemisch wurde 18 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt, dann mit viel Wasser verdünnt, mit Äther extrahiert, die ätherische Lösung mit verdünnter Salzsäure, Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Der kristalline Rückstand wurde dreimal aus Äther-Hexan umkrystallisiert und schmolz dann bei 204–206°. Zur Analyse wurde das Präparat 4 Tage im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

$[\alpha]_D^{20} = +26,8^{\circ}$ ($c = 0,898$ in Chloroform)

3,758 mg Subst. gaben 10,506 mg CO₂ und 2,883 mg H₂O

C₂₇H₃₆O₄ Ber. C 76,38 H 8,55%
Gef. „ 76,29 „ 8,58%

3-Keto-5-oxy-17 α -benzoxy-D-homo-androstan (XIII).

290 mg 3 β ,5-Dioxy-17 α -benzoat (Xb) wurden analog, wie oben für das 17 α β -Isomere (IXb) beschrieben, mit Chromsäure zum Keton (XIII) oxydiert. Nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Essigester schmolz das Produkt bei 236–239° unter Zersetzung. Zur Analyse wurde das Präparat 3 Tage im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd bei 100° getrocknet.

$[\alpha]_D^{21} = +113^{\circ}$ ($c = 0,593$ in Chloroform)

3,712 mg Subst. gaben 10,343 mg CO₂ und 2,811 mg H₂O

C₂₇H₃₆O₄ Ber. C 76,38 H 8,55%
Gef. „ 76,04 „ 8,47%

Δ^4 -3-Keto-17 α -oxy-D-homo-androsten (XV) (Iso-D-homo-testosteron)

400 mg Keto-benzoat (XII) wurden in 45 cm³ 3-proz. methanolischer Kalilauge 2 Stunden am Rückfluss gekocht und anschliessend in Wasser eingerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung mit Wasser gut gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das amorphe Rohprodukt (375 mg) wurde an 10 g Aluminiumoxyd (Akt. I–II) chromatographisch gereinigt. Die ersten Petroläther-Benzol-Eluate konnten nicht zur Krystallisation gebracht werden. Die späteren Fraktionen (Petroläther-Benzol 1:2) lieferten 125 mg Krystalle, die bei 200–210° schmolzen. Nach viermaligem Umkrystallisieren aus Äther-Hexan lag der Schmelzpunkt bei 212–214°. Zur Analyse wurde das Präparat im Hochvakuum bei 165° sublimiert.

$[\alpha]_D^{19} = +85,4^{\circ}$ ($c = 0,878$ in Chloroform)

$\lambda_{\max} = 243 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,28$)

3,667 mg Subst. gaben 10,670 mg CO₂ und 3,275 mg H₂O

C₂₀H₃₀O₂ Ber. C 79,42 H 10,00%
Gef. „ 79,41 „ 9,99%

Acetat (XVa). Das aus 9 mg Iso-D-homo-testosteron (XV) bereitete Acetat (XVa) schmolz nach chromatographischer Reinigung bei 123–124°. Zur Analyse wurde das Präparat zweimal aus Methanol-Wasser umkrystallisiert und schmolz dann bei 125–125,5° (3,5 mg). Es wurde 50 Stunden im Hochvakuum bei 95° über Phosphorpentoxyd getrocknet.

2,960 mg Subst. gaben 8,302 mg CO₂ und 2,452 mg H₂O

C₂₂H₃₂O₃ Ber. C 76,70 H 9,36%
Gef. „ 76,54 „ 9,27%

1⁴-3-Keto-17 α -oxy-D-homo-androsten (XVI) (D-Homo-testosteron).

220 mg 3-Keto-benzoat (XIII) wurden in 100 cm³ 2-proz. methanolischer Kalilauge 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Anschliessend wurde in Wasser gegossen, das Reaktionsgemisch mit Essigester ausgeschüttelt, die Essigester-Lösung gut mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der krystalline Rückstand (180 mg) schmolz bei 190–195° und wurde zur weiteren Reinigung an 4 g Aluminiumoxyd (Akt. I–II) chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol (1:1) wurden 170 mg Substanz cluiert, die nach viermaligem Umkrystallisieren aus Äther-Hexan bei 196–198° schmolz. Zur Analyse wurde das Präparat im Hochvakuum bei 150° sublimiert.

$$[\alpha]_D = +125,5^0 \quad (c = 0,681 \text{ in Chloroform})$$

$$\lambda_{\max} = 243 \text{ m}\mu \quad (\log \epsilon = 4,22)$$

3,657 mg Subst. gaben 10,599 mg CO₂ und 3,277 mg H₂O

C₂₀H₃₀O₂ Ber. C 79,42 H 10,00%

Gef. „ 79,09 „ 10,03%

Acetat (XVIa). Das aus 13 mg D-Homo-testosteron (XVI) bereitete Acetat (XVIa) schmolz nach chromatographischer Reinigung bei 160–162° (11 mg). Zur Analyse wurde das Präparat zweimal aus Hexan umkrystallisiert und anschliessend zweimal im Hochvakuum bei 150° sublimiert. Smp. 163–164°¹⁾.

1,302 mg Subst. gaben 3,661 mg CO₂ und 1,093 mg H₂O

C₂₂H₃₂O₃ Ber. C 76,70 H 9,36%

Gef. „ 76,73 „ 9,39%

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

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

181. Über Steroide und Sexualhormone.

(145. Mitteilung²⁾).

Ein neuer Weg zur Herstellung der α -Oxyde von Cholesterin
und trans-Dehydro-androsteron

von A. Fürst und F. Koller.

(28. VI. 47.)

Vor einiger Zeit haben L. Ruzicka und A. C. Muhr³⁾, sowie Pl. A. Plattner, Th. Petrzilka und W. Lang⁴⁾ gezeigt, dass die α -Oxyde des trans-Dehydro-androsterons und des Cholesterins (vgl. VI) durch Hydrierung mit Platin-Katalysator in Eisessig in einheitlicher und glatter Reaktion in die entsprechenden 5-Oxy-Verbindungen der Androstan- und Cholestan-Reihe übergeführt werden können. Einerseits verdienen solche 5-Oxy-Derivate der Sterin-Reihe im Zu-

¹⁾ Das früher [Helv. 26, 1147 (1943)] in sehr kleiner Menge erhaltene Präparat vom Smp. 158,5–160°, dem unter Vorbehalt die Konstitution eines D-Homo-testosteron-acetats (XVIa) zugeschrieben worden war, schmolz neuerdings bei 152,5–158°, während die Mischprobe mit dem obigen Acetat einen Schmelzpunkt von 153–158° zeigte. Die Identität der beiden Substanzen ist daher sehr wahrscheinlich.

²⁾ 144. Mitt. Helv. 30, 1141 (1947).

³⁾ L. Ruzicka und A. C. Muhr, Helv. 27, 503 (1944).

⁴⁾ Pl. A. Plattner, Th. Petrzilka und W. Lang, Helv. 27, 513 (1944).

bei der Behandlung mit Chlorwasserstoff ein Chlorhydrin, dem wohl die Formel eines 3 β -Acetoxy-5-chlor-6 β -oxy-cholestans (X) zugeschrieben werden muss. Dieses entsteht unter *Walden*'scher Umkehrung an demjenigen C-Atom, dessen Bindung zur Sauerstoff-Brücke sich öffnet. Bei der Behandlung mit Alkali bildet dieses Chlorhydrin (X) unter abermaliger *Walden*'scher Umkehrung am gleichen C-Atom das β -Oxyd (VII) zurück. Ganz analog verhält sich das α -Oxyd (VI)¹⁾, mit dem Unterschied, dass hier Anlagerung des Chlors und *Walden*'sche Umkehrung am C-Atom 6 stattfinden (vgl. VI \rightarrow VIII). Diese Reaktionsabläufe ergeben als Konsequenz, dass bei der Aufspaltung mit Wasser aus beiden Oxyden das gleiche „trans“-Triol (3 β , 5, 6 β -Trioxy-cholestan) (IX) gebildet wird²⁾. Gelingt es, in diesem Triol nach Wahl die Hydroxyl-Gruppe in 5 bzw. 6 ohne *Walden*'sche Umkehrung durch Halogen oder einen äquivalenten Rest zu ersetzen, so ist damit eine Möglichkeit gefunden, das Triol (IX) nach Wunsch in das α - oder das β -Oxyd überzuführen, d. h. die beiden Oxyde (VI und VII) wechselseitig ineinander zu verwandeln.

Eine Umwandlung des β -Oxyds (VII) bzw. des Triols (IX) in das α -Oxyd (VI) ist nun leicht möglich, wenn man die 6 β -Oxy-Gruppe des Triols (IX) in die 6 β -Mesylat-Gruppe überführt, eine Umsetzung, die sich beim 3-Mono-acetat (IXa) mit Mesylchlorid leicht und praktisch quantitativ durchführen lässt, und anschliessend mit Alkali das dem Chlor-Ion äquivalente Mesylat-Ion abspaltet.

Wir haben diese Reaktionsfolge sowohl am Cholesterin als auch am trans-Dehydro-androsteron durchgeführt. Als Ausgangsmaterial wurden dabei die Gemische von α - und β -Oxyd-acetaten verwendet, wie man sie nach der Oxydation der Δ^5 -ungesättigten Verbindungen mit Persäuren als Mutterlaugen nach möglichst weitgehender Abscheidung der α -Oxyd-acetate erhält. Die Aufspaltung der Oxyd-Brücke wurde in diesem Falle nach den Angaben von *Zelinsky* und *Uschakow*³⁾ durch Behandlung mit wenig Schwefelsäure in Aceton-Wasser bei Zimmertemperatur oder durch Erhitzen in Dioxan-Wasser⁴⁾ erreicht.

Zur Herstellung des Cholestan-3 β , 5, 6 β -triol-3-mono-acetats (IXa) haben wir mit gutem Erfolg auch die partielle Acetylierung des „trans“-Cholestantriols (IX) durch Kochen mit einem Eisessig-Xylol-Gemisch verwendet⁵⁾⁶⁾.

¹⁾ *P. N. Chakravorty* und *R. H. Levin*, *Am. Soc.* **64**, 2317 (1942).

²⁾ *Pl. A. Plattner* und *W. Lang*, *Helv.* **27**, 1872 (1944).

³⁾ *N. D. Zelinsky* und *M. I. Uschakow*, *C.* **1937**, II, 2534.

⁴⁾ *Helv.* **27**, 1879 (1944). Das Verfahren gibt stark schwankende Ausbeuten.

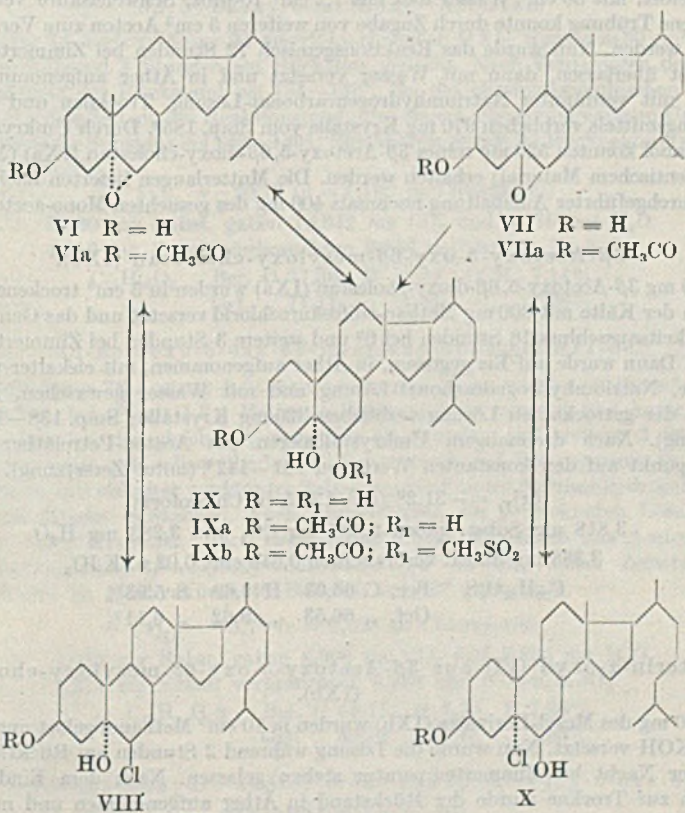
⁵⁾ „trans“-Cholestantriol ist nach *R. H. Pickard* und *J. Yates* (*Soc.* **1908**, 1678) durch Oxydation von Cholesterin-acetat mit Wasserstoffperoxyd in Eisessig erhältlich.

⁶⁾ *B. Ellis* und *V. A. Petrov* (*Soc.* **1939**, 1078) beschreiben die partielle Verseifung des 3 β , 6 β -Diacetoxy-5-oxy-cholestans zum 6-Mono-acetat; es war daher zu erwarten, dass die OH-Gruppe an C 3 leichter acetylierbar ist als diejenige an C 6.

Das 3-Mono-acetat (IXa) liess sich in der Kälte mit Methansulfosäurechlorid in Pyridin in das 3 β -Acetoxy-5-oxy-6 β -mesyloxy-cholestan (IXb) überführen (Ausbeute 90%). Die analoge Reaktion mit Toluol-sulfosäurechlorid dagegen konnte sogar in der Hitze nicht durchgeführt werden. Die Behandlung des Mesyl-Derivates (IXb) mit methanolischer Lauge lieferte, wie erwartet, unter Umkehrung der ursprünglichen Konfiguration am C 6 in über 70-proz. Ausbeute das Cholesterin- α -oxyd (VI).

Beim längeren Kochen des Mesylates (IXb) mit Methanol entstand ein bei 150–151° schmelzender Methyläther. Die Verbindung verbraucht kein Alkali und gibt bei der *Zeisel*-Bestimmung den für eine OCH₃-Gruppe berechneten Wert. Es dürfte das 3 β ,5-Dioxy-6(β ?)-methoxy-cholestan vorliegen.

Auch beim 3-Mono-acetat des 3 β ,5,6 β -Trioxy-17-keto-androstans verliefen die obigen Umsetzungen glatt und führten zum α -Oxyd des trans-Dehydro-androsterons.



Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *Ciba Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹⁾.3 β -Acetoxy-5, 6 β -dioxy-cholestan (IXa).

a) Durch partielle Acetylierung des „trans“-Cholestantriols (IX). 3 g 3 β , 5, 6 β -Trioxy-cholestan (IX) wurden in 90 cm³ Xylol und 100 cm³ Eisessig gelöst. Nun wurde das Gemisch erhitzt, so dass im Verlauf von 12 Stunden der grösste Teil des Lösungsmittels abdestillierte. Hierauf wurde in Äther aufgenommen, mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dann mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels verblieben 3,2 g Krystalle, die einen unscharfen Schmelzpunkt bei 170° zeigten. Durch chromatographische Trennung konnten neben 740 mg Ausgangsmaterial 1,4 g 3 β -Acetoxy-5, 6- β -dioxy-cholestan²⁾ (IXa) und 870 mg 3 β , 6 β -Diacetoxy-5-oxy-cholestan erhalten werden. Zur Analyse wurde das 3 β -Acetoxy-5, 6 β -dioxy-cholestan noch zweimal aus Methanol umkrystallisiert (Smp. 206–207°) und 24 Stunden am Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,769 mg Subst. gaben 10,394 mg CO₂ und 3,679 mg H₂O

C ₂₉ H ₅₀ O ₄	Ber. C 75,28	H 10,89%
	Gef. „ 75,26	„ 10,92%

b) Durch Aufspaltung des Cholesterin-oxyd-acetat-Gemisches. 1 g Cholesterin-oxyd-acetat (Gemisch von VIa und VIIa) vom Smp. 112–113° wurden in 70 cm³ Aceton gelöst, mit 30 cm³ Wasser und mit 1,2 cm³ 10-proz. Schwefelsäure versetzt. Die entstandene Trübung konnte durch Zugabe von weiteren 5 cm³ Aceton zum Verschwinden gebracht werden. Nun wurde das Reaktionsgemisch 72 Stunden bei Zimmertemperatur belassen. Dann wurde auf Eis gegossen, in Äther aufgenommen, mit eiskalter verdünnter Salzsäure, Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels verblieben 970 mg Krystalle vom Smp. 185°. Durch Umkrystallisieren aus Methanol konnten 520 mg reines 3 β -Acetoxy-5, 6 β -dioxy-cholestan (IXa) (Mischprobe mit authentischem Material) erhalten werden. Die Mutterlaugen lieferten nach erneuter, analog durchgeführter Aufspaltung nochmals 400 mg des gesuchten Mono-acetates (IXa).

3 β -Acetoxy-5-oxy-6 β -mesyloxy-cholestan (IXb).

300 mg 3 β -Acetoxy-5, 6 β -dioxy-cholestan (IXa) wurden in 3 cm³ trockenem Pyridin gelöst, in der Kälte mit 300 mg Methan-sulfosäurechlorid versetzt und das Gemisch unter Feuchtigkeitsausschluss 16 Stunden bei 0° und weitere 3 Stunden bei Zimmertemperatur belassen. Dann wurde auf Eis gegossen, in Äther aufgenommen, mit eiskalter verdünnter Salzsäure, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen. Nach Eindampfen der getrockneten Lösung verblieben 320 mg Krystalle; Smp. 138–139° (unter Zersetzung). Nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Aceton-Petroläther stieg der Schmelzpunkt auf den konstanten Wert von 141–142° (unter Zersetzung).

$[\alpha]_D = -31,2^{\circ}$ (c = 1,015 in Chloroform)

3,818 mg Subst. gaben 9,307 mg CO₂ und 3,283 mg H₂O

3,388 mg Subst. verbrauchten 0,646 cm³ 0,02 n. KJO₃

C ₃₀ H ₅₂ O ₆ S	Ber. C 66,63	H 9,69	S 5,93%
	Gef. „ 66,53	„ 9,62	„ 6,11%

Cholesterin- α -oxyd (VI) aus 3 β -Acetoxy-5-oxy-6 β -mesyloxy-cholestan (IXb).

100 mg des Mesyl-Derivates (IXb) wurden in 10 cm³ Methanol gelöst und mit 60 mg festem KOH versetzt. Nun wurde die Lösung während 2 Stunden am Rückfluss gekocht und über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dem Eindampfen im Vakuum zur Trockne wurde der Rückstand in Äther aufgenommen und mit eiskalter

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ Pl. A. Plattner und W. Lang, Helv. 27, 1879 (1944).

Salzsäure, dann mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Rückstand: 60 mg; Smp. 135°. Nach Umkrystallisieren aus Aceton-Petroläther stieg der Schmelzpunkt auf 140–141,5°. In der Mischprobe mit authentischem Cholesterin- α -oxyd (VI) konnte keine Erniedrigung des Schmelzpunktes festgestellt werden. Zur Analyse wurde 24 Stunden bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = -48,5^{\circ} \quad (c = 0,865 \text{ in Chloroform})$$

3,726 mg Subst. gaben 10,983 mg CO₂ und 3,842 mg H₂O

C₂₇H₄₆O₂ Ber. C 80,54 H 11,52%
Gef. „ 80,45 „ 11,54%

In einem anderen Versuch, der dem oben beschriebenen analog mit 910 mg Mesyl-Derivat durchgeführt wurde, konnte aus 660 mg Umsetzungsprodukt 170 mg einer Substanz abgetrennt werden, die nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther bei 182–183° schmolz. Das Präparat ist schwefelfrei und zeigt mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung. Zur Analyse wurde dieses Produkt im Hochvakuum bei 80° während 48 Stunden getrocknet.

$$[\alpha]_D = -36,9^{\circ}; -33,15^{\circ} \quad (c = 1,183; 0,740 \text{ in Chloroform})$$

3,716 mg Subst. gaben 10,448 mg CO₂ und 3,803 mg H₂O

C₂₇H₄₆O₃ Ber. C 77,09 H 11,50%
Gef. „ 76,73 „ 11,45%

3 β , 5 - Dioxy-6-methoxy-cholestan.

500 mg 3 β -Acetoxy-5-oxy-6 β -mesyloxy-cholestan (IXb) wurden in 30 cm³ Methanol gelöst und während 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach Verdampfen des Lösungsmittels schmolz der Rückstand bei 134–136°. Bei der chromatographischen Reinigung wurden mit Äther 330 mg des Reaktionsproduktes eluiert. Nach zweimaligem Umkrystallisieren schmolz die Substanz bei 148–149°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert; Smp. 150–150,5°.

$$[\alpha]_D = -20,1^{\circ} \quad (c = 1,102 \text{ in Chloroform})$$

3,660 mg Subst. gaben 10,342 mg CO₂ und 3,776 mg H₂O

4,212 mg Subst. verbrauchten 2,957 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃

C₂₈H₅₀O₃ Ber. C 77,36 H 11,59 OCH₃ 7,14%
Gef. „ 77,11 „ 11,54 „ 7,26%

3 β -Acetoxy-5-oxy-6 β -mesyloxy-androstan-17-on.

1 g trockenes 3 β -Acetoxy-5,6 β -dioxy-androstan-17-on wurden in 10 cm³ absolutem Pyridin gelöst, bei 0° mit 1,3 g Methan-sulfosäurechlorid versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluss bei der gleichen Temperatur 16 Stunden und weitere 3 Stunden bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen. Dann wurde auf Eis gegossen, in Essigester aufgenommen, mit eiskalter verdünnter Salzsäure, verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach Abdestillieren des getrockneten Lösungsmittels verblieben 1,2 g Krystalle. Nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Aceton schmolz das 3 β -Acetoxy-5-oxy-6 β -mesyloxy-androstan-17-on bei 165° unter Zersetzung. Zur Analyse wurde im Hochvakuum 48 Stunden bei 70° getrocknet.

$$[\alpha]_D = -5,7^{\circ} \quad (c = 1,033 \text{ in Chloroform})$$

4,058 mg Subst. gaben 8,906 mg CO₂ und 2,825 mg H₂O

4,276 mg Subst. verbrauchten 0,938 cm³ 0,02-n. KJO₃

C₂₂H₃₄O₇S Ber. C 59,71 H 7,75 S 7,26%
Gef. „ 59,89 „ 7,78 „ 7,03%

α -Oxyd des trans-Dehydro-androsterons aus 3 β -Acetoxy-5-oxy-6 β -mesyloxy-androstan-17-on.

280 mg des Mesyl-Derivates wurden in 20 cm³ Methanol mit 150 mg festem KOH 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde mit Eiswasser verdünnt,

in Äther aufgenommen, neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Ausbeute 170 mg vom Smp. 228°.

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

3,612 mg Subst. gaben 9,916 mg CO₂ und 2,974 mg H₂O

C₁₉H₂₈O₃ Ber. C 74,96 H 9,27%

Gef. „ 74,92 „ 9,21%

3β, 5-Dioxy-6-methoxy-androstan-17-on.

120 mg 3β-Acetoxy-5-oxy-6β-mesyloxy-androstan-17-on wurden in 10 cm³ Methanol 4 Stunden am Rückfluss gekocht. Hierauf wurde mit Wasser verdünnt und in Äther aufgenommen. Der krystallisierte Rückstand schmolz bei 216–217°. Nach dreimaligem Umkrystallisieren schmolz das 3β, 5-Dioxy-6-methoxy-androstan-17-on konstant bei 232–233°. Zur Analyse wurde 48 Stunden bei 110° im Hochvakuum getrocknet.

3,316 mg Subst. gaben 8,655 mg CO₂ und 2,809 mg H₂O

C₂₀H₃₂O₄ Ber. C 71,39 H 9,59%

Gef. „ 71,23 „ 9,48%

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

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

182. Über Steroide und Sexualhormone.

(146. Mitteilung.¹⁾)

Synthese eines digitaloiden Aglykons mit dem Kern der Cholsäure

von H. Heusser und H. Wuthier.

(28. VI. 47.)

Im Rahmen synthetischer Versuche in der Reihe der digitaloiden Aglykone sind vor einiger Zeit das β'-[3α, 7α, 12α-Trioxy-nor-cholanyl-(23)]-Δ^{α, β}-butenolid (IV)²⁾³⁾, sowie drei ähnliche Homologe⁴⁾⁵⁾ beschrieben worden, bei welchen zwischen den Steroid-Kern und die Lacton-Gruppe eine längere aliphatische Kette eingeschoben ist. Die entsprechenden Analoga, deren Butenolid-Rest gleich demjenigen der natürlichen Aglykone direkt mit dem Kohlenstoff-Atom 17 des Cyclopentano-perhydro-phenanthren-Gerüsts verknüpft ist, wurden im Laufe der Bearbeitung dieses Gebietes bis auf eine Ausnahme

¹⁾ 145. Mitt. Helv. **30**, 1454 (1947).

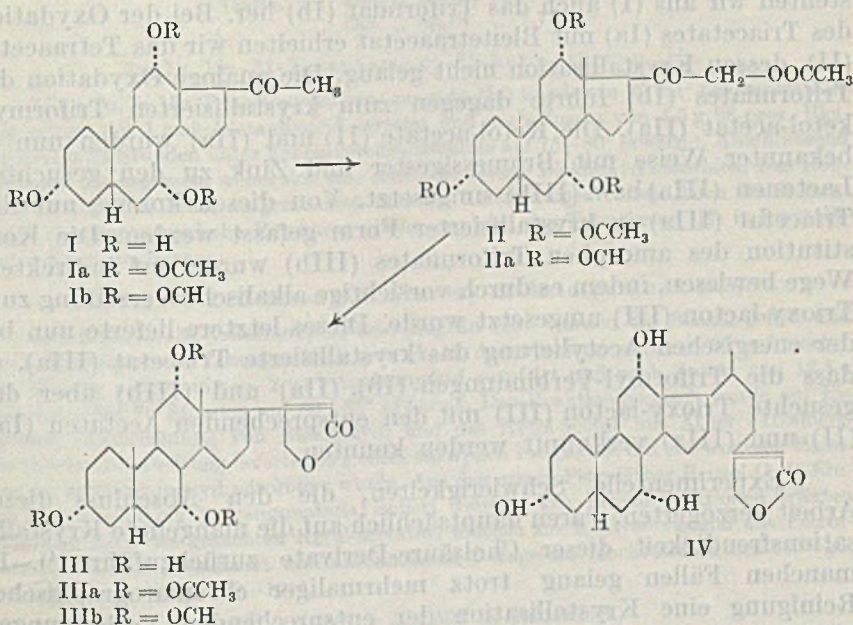
²⁾ L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und H. Heusser, Helv. **27**, 186 (1943).

³⁾ Für die Hydroxyl-Gruppe in Stellung 12 der Cholsäure wurde zu dieser Zeit cis-Stellung zum Methyl C 19 angenommen, woraus sich die Bezeichnung 12β-Oxy- ergab, die wir damals auch für unser Lacton verwendeten. Vor kurzem wurde nun bewiesen, [vgl. W. P. Long und T. F. Gallagher, J. Biol. Chem. **162**, 495 (1946); M. Sorkin und T. Reichstein, Helv. **29**, 1218 (1946)], dass diese Hydroxyl-Gruppe in Wirklichkeit die umgekehrte Lage einnimmt. Die Cholsäure wird deshalb neuerdings als 12α-Oxy-Verbindung bezeichnet.

⁴⁾ L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und H. Heusser, Helv. **25**, 435 (1942).

⁵⁾ L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und H. Heusser, Helv. **27**, 1173 (1944).

ebenfalls hergestellt¹⁾²⁾. Dieses fehlende Glied der Reihe ist das β' -[3 α ,7 α ,12 α -Trioxy-ätiocholanyl-(17)]- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolid (III), dessen Synthese zurückgestellt wurde, da die in Frage kommenden Ausgangsmaterialien bis heute relativ schwer zugängliche Körper waren.



Nachdem nun Methylketone vom Typus I durch den von *Miescher* und Mitarbeitern³⁾ gefundenen Abbau aus den entsprechenden Gallensäuren leicht herstellbar sind, haben wir uns entschlossen, das fehlende Glied (III) unserer Reihe aus 3 α ,7 α ,12 α -Trioxy-20-ketopregnan (I), dem Abbauprodukt der Cholsäure, herzustellen. Da das bereits beschriebene homologe Lacton (IV)⁴⁾ eine andeutungsweise digitalisähnliche Wirkung besitzt⁵⁾, verdient das analoge Butenolid (III) auch in bezug auf die zu erwartenden physiologischen Eigenschaften ein gewisses Interesse.

Als Ausgangsmaterial für unsere Synthese verwendeten wir, wie schon erwähnt, das Ätiocholyl-methyl-keton (I), dessen bekanntes

¹⁾ L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und H. Heusser, Helv. 27, 1173 (1944).

²⁾ L. Ruzicka, T. Reichstein und A. Fürst, Helv. 24, 76 (1941).

³⁾ Ch. Meystre, H. Frey, A. Wettstein und K. Miescher, Helv. 27, 1815 (1944); Ch. Meystre, L. Ehmann, R. Neher und K. Miescher, Helv. 28, 1252 (1945); Ch. Meystre und K. Miescher, Helv. 28, 1497 (1945); Ch. Meystre und K. Miescher, Helv. 29, 33 (1946); Ch. Meystre, H. Frey, R. Neher, A. Wettstein und K. Miescher, Helv. 29, 627 (1946); Ch. Meystre, A. Wettstein und K. Miescher, Helv. 30, 1022 (1947); Ch. Meystre und A. Wettstein, Helv. 30, 1037 (1947).

⁴⁾ L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und H. Heusser, Helv. 27, 186 (1944).

⁵⁾ Vgl. eine spätere Mitteilung dieser Reihe.

Triacetat (Ia) ¹⁾2)³⁾ wir erneut bereiteten. Da bekanntlich die Acetoxy-Gruppen an C 7 und C 12 relativ schwer verseifbar sind, und es sich im Verlauf der Synthese als notwendig erwies, die Hydroxyle in (I) durch eine leichter verseifbare Ester-Gruppierung zu schützen, stellten wir aus (I) auch das Triformiat (Ib) her. Bei der Oxydation des Triacetates (Ia) mit Bleitetraacetat erhielten wir das Tetraacetat (II), dessen Krystallisation nicht gelang. Die analoge Oxydation des Triformiates (Ib) führte dagegen zum krystallisierten Triformylketol-acetat (IIa). Die Ketol-acetate (II) und (IIa) wurden nun in bekannter Weise mit Bromessigester und Zink zu den gesuchten Lactonen (IIIa) bzw. (IIIb) umgesetzt. Von diesen konnte nur das Triacetat (IIIa) in krystallisierter Form gefasst werden. Die Konstitution des amorphen Triformiates (IIIb) wurde auf indirektem Wege bewiesen, indem es durch vorsichtige alkalische Verseifung zum Trioxy-lacton (III) umgesetzt wurde. Dieses letztere lieferte nun bei der energischen Acetylierung das krystallisierte Triacetat (IIIa), so dass die Triformyl-Verbindungen (Ib), (IIa) und (IIIb) über das gesuchte Trioxy-lacton (III) mit den entsprechenden Acetaten (Ia), (II) und (IIIa) verknüpft werden konnten.

Experimentelle Schwierigkeiten, die den Abschluss dieser Arbeit verzögerten, waren hauptsächlich auf die mangelnde Krystallisationsfreudigkeit dieser Cholsäure-Derivate zurückzuführen⁴⁾. In manchen Fällen gelang trotz mehrmaliger chromatographischer Reinigung eine Krystallisation der entsprechenden Verbindungen nicht.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *Ciba Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil.⁵⁾

3 α , 7 α , 12 α -Triformoxy-20-keto-pregnan (Ib).

6,55 g 3 α , 7 α , 12 α -Trioxy-20-keto-pregnan (I) wurden in Benzol gelöst und durch Abdampfen des Lösungsmittels getrocknet. Anschliessend wurden 13 cm³ 95-proz. Ameisensäure zugefügt und das Reaktionsgemisch im Ölbad 6 Stunden auf 60° erhitzt. Nach Verdampfen der Ameisensäure im Vakuum bei 60° und Trocknen des Rückstandes bei 100° wurde das teilweise krystallisierte Rohprodukt durch Adsorption an Aluminiumoxyd gereinigt. Die Benzol-Fractionen lieferten zusammen 5,05 g des gesuchten Triformiates (Ib) in Form von groben Krystallen, die bei 68–71° unter Abgabe von Lösungsmittel schmolzen. Zur Analyse wurde eine Probe dreimal aus Benzol-Petroläther um-

¹⁾ H. Morsmann, M. Steiger und T. Reichstein, *Helv.* **20**, 3 (1937).

²⁾ M. Ehrenstein und Th. O. Stevens, *J. Org. Chem.* **5**, 660 (1940).

³⁾ Ch. Meystre und K. Miescher, *Helv.* **28**, 1497 (1945).

⁴⁾ Auf die gleichen Schwierigkeiten stiessen W. S. Knowles, J. Fried und R. C. Elderfield [*J. Org. Chem.* **7**, 383 (1942)] im Rahmen ihrer ähnlichen synthetischen Arbeiten mit Cholsäure-Derivaten.

⁵⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

krystallisiert und vor dem Verbrennen im Vakuum bei 100° geschmolzen. Smp. 70–71° unter Lösungsmittelabgabe.

$$[\alpha]_D^{22} = +123^0 \quad (c = 0,716 \text{ in Chloroform})$$

3,424 mg Subst. gaben 8,305 mg CO₂ und 2,366 mg H₂O

C₂₄H₃₄O₇ Ber. C 66,34 H 7,89%

Gef. „ 66,19 „ 7,73%

3 α , 7 α , 12 α , 21-Tetraacetoxy-20-keto-pregnen (II).

2,72 g 3 α , 7 α , 12 α -Triacetoxy-20-keto-pregnan (Ia) wurden in 30 cm³ trockenem Eisessig gelöst, mit 1 cm³ Acetanhydrid versetzt und nach Zusatz von 4,5 g 98-proz. Bleitetraacetat 24 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss auf 75–80° erwärmt. Anschliessend wurde auf Eis gegossen, wobei sich eine reichliche Menge Bleidioxyd ausschied. Das Rohprodukt wurde in Äther aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Auch durch sorgfältige chromatographische Reinigung gelang es nicht, das Tetraacetat (II) in krystallisierter Form zu fassen.

3 α , 7 α , 12 α -Triformoxy-21-acetoxy-20-keto-pregnan (IIa).

5,05 g 3 α , 7 α , 12 α -Triformoxy-20-keto-pregnan (Ib) wurden in Benzol gelöst und durch Abdampfen des Lösungsmittels getrocknet. Anschliessend wurde in 50 cm³ trockenem Eisessig aufgenommen, 2 cm³ Acetanhydrid zugefügt und nach Zusatz von 12,4 g Bleitetraacetat 16 Stunden auf 80–85° erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eis gegossen (Ausscheidung von Bleidioxyd) und das Ketol-acetat mit Äther extrahiert. Die übliche Aufarbeitung lieferte 5,5 g eines amorphen Produktes, das zur weiteren Reinigung an Aluminiumoxyd adsorbiert wurde. Aus den ersten Petroläther-Benzol-(1:1)-Eluaten konnten 750 mg Ausgangsmaterial isoliert werden. Die Benzol-Fractionen lieferten zusammen 2,0 g des gesuchten Ketol-acetates, welches zur Analyse viermal aus Petroläther-Benzol umkrystallisiert und anschliessend 3 Tage im Hochvakuum bei 130° getrocknet wurde. Smp. 190–191°.

$$[\alpha]_D^{23} = +126^0 \quad (c = 1,593 \text{ in Chloroform})$$

3,731 mg Subst. gaben 8,626 mg CO₂ und 2,558 mg H₂O

C₂₆H₃₆O₉ Ber. C 63,40 H 7,37%

Gef. „ 63,09 „ 7,67%

β' -[3 α , 7 α , 12 α -Triacetoxy-ätiocolanyl-(17)]-A α' , β' -butenolid (IIIa).

3,21 g chromatographisch gereinigtes, amorphes 3 α , 7 α , 12 α , 21-Tetraacetoxy-20-keto-pregnan (II) wurden in 40 cm³ absolutem Benzol gelöst und zur Entfernung der letzten Wasserreste 6 cm³ Lösungsmittel abdestilliert. Dann wurden 5,5 g mit Jod angeätzte Zinkflitter, 30 cm³ absoluter Äther und 10,5 g Bromessigester zugefügt und weitere 5 cm³ Lösungsmittel abgedampft, worauf die Reaktion in Gang kam und ohne weiteres Erwärmen 20 Minuten anhält. Nach deren Abflauen wurden 20 cm³ Dioxan zugefügt und das Reaktionsgemisch 20 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Einrühren in eisgekühlte, verdünnte Salzsäure wurde durch Extraktion mit Äther wie üblich aufgearbeitet. Das anfallende Rohprodukt wurde in einem Gemisch von 20 cm³ Acetanhydrid und 20 cm³ Pyridin nachacetyliert, durch Behandeln mit Tierkohle entfärbt und zur weiteren Reinigung an Aluminiumoxyd adsorbiert. Die Benzol- und Äther-Eluate lieferten 510 mg Krystalle, die das gesuchte Triacetyl-butenolid (IIIa) darstellten. Es wurde zur Analyse fünfmal aus Aceton-Hexan umkrystallisiert und anschliessend 15 Stunden im Hochvakuum bei 140° getrocknet. Smp. 234–235°. Die Substanz gibt einen positiven Legal-Test.

$$[\alpha]_D^{22} = +85^0 \quad (c = 0,977 \text{ in Chloroform})$$

3,833 mg Subst. gaben 9,459 mg CO₂ und 2,689 mg H₂O

C₂₉H₄₀O₈ Ber. C 67,42 H 7,80%

Gef. „ 67,34 „ 7,85%

β' -[3 α , 7 α , 12 α -Triformoxy-ätiocholanyl-(17)]- $\Delta^{\alpha'}$, β' -butenolid (IIIb).

1,70 g 3 α , 7 α , 12 α -Triformoxy-21-acetoxy-20-keto-pregnan (IIa) vom Smp. 190—191° wurden in 20 cm³ absolutem Benzol gelöst und zur Trocknung der Substanz 5 cm³ Lösungsmittel abdestilliert. Dann wurden 3 g mit Jod angeätzte Zinkflitter, 15 cm³ trockener Äther und 6 g Bromessigester zugefügt und 3 cm³ Lösungsmittelgemisch abdestilliert, worauf die Reaktion in Gang kam und ohne weiteres Erwärmen ca. 20 Minuten anhält. Nach deren Abflauen wurden 10 cm³ Dioxan zugefügt und das Reaktionsgemisch 30 Minuten auf dem Dampfbad erwärmt. Es wurde in eisgekühlte, verdünnte Salzsäure eingerührt und das Produkt durch Extraktion mit Äther wie üblich aufgearbeitet. Die anfallende amorphe Substanz (1,77 g) wurde durch Erwärmen mit 95-proz. Ameisensäure nachformyliert und durch mehrmaliges Chromatographieren gereinigt. Trotz sorgfältiger Fraktionierung gelang es nicht, das Triformiat (IIIb) in kristallisierter Form zu fassen. *Legal*-Test positiv.

 β' -[3 α , 7 α , 12 α -Trioxy-ätiocholanyl-(17)]- $\Delta^{\alpha'}$, β' -butenolid (III).

451 mg chromatographisch gereinigtes amorphes β' -[3 α , 7 α , 12 α -Triformoxy-ätiocholanyl-(17)]- $\Delta^{\alpha'}$, β' -butenolid (IIIb) wurden in 50 cm³ reinem Dioxan gelöst und bei 95° tropfenweise mit 0,1-n. Natronlauge versetzt. Die Zugabe der Lauge wurde so dosiert, dass die Lösung des Butenolids stets nur schwach alkalisch auf Phenolphthalein reagierte. Insgesamt wurden 28,65 cm³ (= 3 Mol) 0,1-n. Natronlauge zugetropft, worauf mit verdünnter Salzsäure schwach angesäuert und im Vakuum zur Trockne eingedampft wurde. Die Substanz wurde in Chloroform aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Nach sorgfältiger chromatographischer Reinigung gelang es, das gesuchte Lacton (III) aus Benzol-Petroläther umzufällen (180 mg).

Das amorphe Pulver schmolz von 140—150°, wobei bis ca. 200° Lösungsmittel abgegeben wurde. Zur Analyse wurde ein dreimal aus Benzol-Petroläther umgeflocktes Produkt im Hochvakuum bei 85° 2 Tage getrocknet und vor dem Verbrennen im Vakuum bei 200° geschmolzen. Die Substanz gibt einen positiven *Legal*-Test.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +27,7^{\circ} \quad (c = 0,579 \text{ in Chloroform})$$

$$\lambda_{\text{max}} = 223 \text{ m}\mu \quad (\log \epsilon = 4,10)$$

3,404 mg Subst. gaben 8,733 mg CO₂ und 2,685 mg H₂O

C₂₃H₃₄O₅ Ber. C 70,74 H 8,78%

Gef. „ 70,01 „ 8,83%

Triacetat (IIIa). 83 mg Trioxy-lacton (III) wurden in einem Gemisch von 4 cm³ Pyridin und 4 cm³ Acetanhydrid unter Feuchtigkeitsausschluss 12 Stunden auf 100—110° erhitzt. Anschliessend wurde im Vakuum zur Trockne verdampft, das Rohprodukt in Äther aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Nach chromatographischer Reinigung und nachfolgender Krystallisation aus Benzol-Petroläther wurde das bereits oben beschriebene Triacetat (IIIa) vom Smp. 234—235° erhalten.

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

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

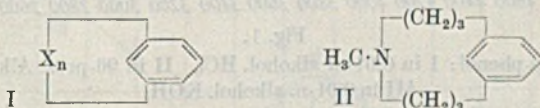
183. Zur Kenntnis des Kohlenstoffringes.

(42. Mitteilung¹⁾)Bicyclische Verbindungen mit einer Brücke in m-Stellung
des Benzol-Kernes

von V. Prelog und K. Wiesner.

(28. VI. 47.)

Auf Grund von Betrachtungen an Kalotten-Modellen²⁾ kann man schliessen, dass die bicyclischen Systeme mit einer Brücke in m-Stellung des Benzol-Kernes (I) noch spannungsfrei sind, wenn die Brücke aus mindestens 7 Gliedern besteht. An Göttinger Modellen³⁾ sieht man, dass sogar 6- und 5-gliedrige Brücken nicht zu grösseren Spannungen führen, als sie bei bekannten stabilen Verbindungen vorkommen. Trotzdem führten die bisher durchgeführten Versuche zur Herstellung von Verbindungen mit einer Brücke aus weniger als 9 Gliedern nicht zum Ziel⁴⁾. Man hat daraus die Schlussfolgerung gezogen, dass solche Systeme wahrscheinlich nicht existenzfähig sind.



Bei der experimentellen Lösung der Frage, welches die kleinste Brücke ist, mit der man die m-Stellung im Benzol-Kern überbrücken kann, ging man bisher von einem m-disubstituierten Benzol-Derivat aus und schloss durch eine geeignete Ringschlussreaktion den zweiten vielgliedrigen Ring. Wir haben bei unseren Versuchen einen anderen Weg gewählt, indem wir von einer vielgliedrigen Ringverbindung ausgegangen sind und den Benzol-Kern aufgebaut haben.

Nach H. B. Hill⁵⁾ erhält man durch Kondensation von Ketonen, welche zwei α -ständige Methylene-Gruppen enthalten, mit Nitro-malon-

¹⁾ 41. Mitt. Helv. 29, 1920 (1946).

²⁾ Nach H. A. Stuart, Z. physikal. Ch. [B] 27, 350 (1934).

³⁾ Vgl. W. Hüchel, Theoretische Grundlagen der organischen Chemie, III. Aufl. Leipzig 1940, S. 74.

⁴⁾ Die ältere Literatur darüber ist bei K. Ziegler und A. Lüttringhaus, A. 511, 1 (1934) zusammengestellt. Die Verbindung mit der bisher kleinsten Brücke in m-Stellung — der Resorcin-heptamethylen-äther — wurde von A. Lüttringhaus hergestellt, A. 528, 185 (1937). Schon S. G. P. Plant, Soc. 1933, 1586, gibt an, dass 7-gliedrige m-Brücken fast spannungsfrei herstellbar sind, ohne die Art der verwendeten Modelle zu erwähnen. Lüttringhaus [A. 528, 198 (1937)] behauptet dagegen für solche Systeme „an raumerfüllenden Modellen kommt man aber nur durch beträchtliche Deformationen zum Ringschluss“, was jedoch nicht richtig ist. Es ist noch zu erwähnen, dass J. v. Braun, B. 52, 2015 (1919) durch reduktive Spaltung aus Julolidin-chlormethylat eine tertiäre Base erhalten hat, der er ohne Beweis die Konstitution II zuschreibt.

⁵⁾ Vgl. E. Ch. S. Jones und J. Kenner, Soc. 1931, 1849.

dialdehyd unter Einfluss von Alkali in sehr guter Ausbeute die 2,6-disubstituierten p-Nitrophenole. Die vielgliedrigen Cyclanone (III) mit 8 bis 30 Ringgliedern gaben unter gleichen Bedingungen Verbindungen von der erwarteten Zusammensetzung $C_{n+3}H_{2n-3}O_3N$, welche offenbar

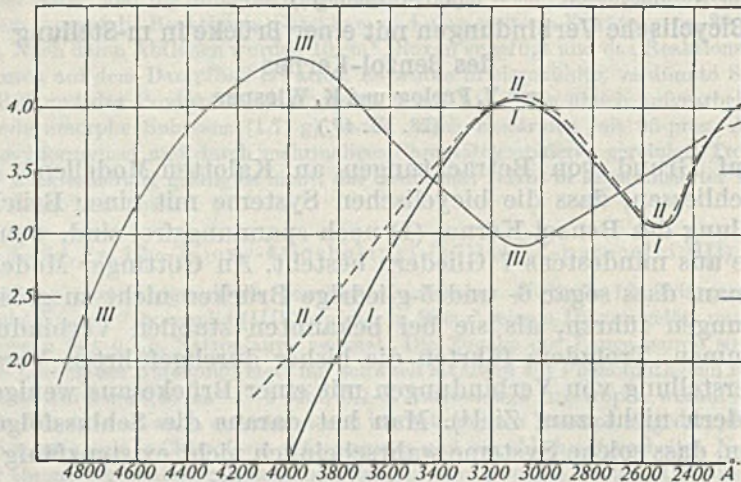


Fig. 1.

p-Nitro-phenol: I in 0,01-n. alkohol. HCl, II in 96-proz. Alkohol, III in 0,01-n. alkohol. KOH.

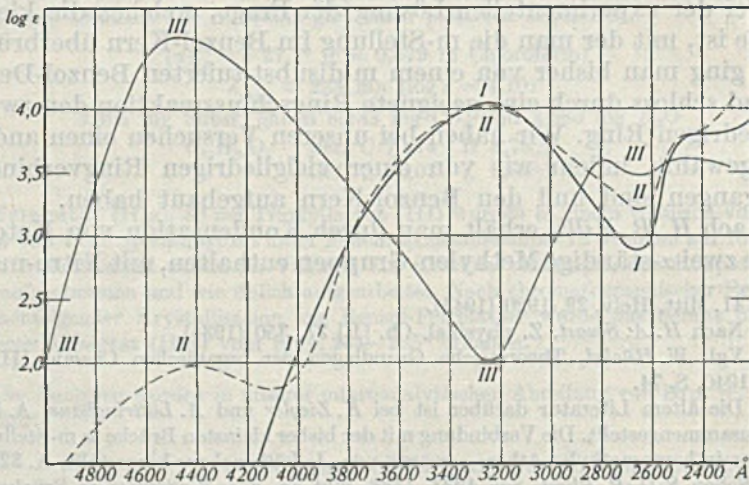


Fig. 2.

2,6-Tetradecamethylen-4-nitro-phenol: I in 0,01-n. alkohol. HCl, II in 96-proz. Alkohol, III in 0,01-n. alkohol. KOH.

die analoge Konstitution der 2,6-Polymethylen-4-nitro-phenole IV mit einer Brücke in m-Stellung des Benzol-Kernes besitzen.

Die in alkoholischer (neutraler, saurer und alkalischer) Lösung aufgenommenen Absorptionsspektren dieser Verbindungen stehen im Einklang mit der angenommenen Konstitution, indem sie den auf gleiche Weise erhaltenen Spektren des p-Nitro-phenols ähnlich sind (vgl. Fig. 1). Die Absorptionsmaxima der 2,6-Polymethylen-4-nitrophenole sind erwartungsgemäss etwas nach dem sichtbaren Gebiet verschoben (vgl. die Absorptionsspektren des 2,6-Tetradekamethylen-4-nitrophenols in Fig. 2). Es ist bemerkenswert, dass die Absorptionsspektren der Verbindungen mit grösseren Brücken ($n > 9$) untereinander keine oder nur geringe Unterschiede aufweisen, die Absorptionsmaxima der niedrigeren Glieder der Reihe dagegen im Vergleich damit nach längeren Wellenlängen verschoben sind (vgl. die Absorptionsspektren des 2,6-Hexamethylen-4-nitrophenols in Fig. 3). Das niedrigste Glied, das 2,6-Pentamethylen-4-nitrophenol, bildet dabei eine interessante Ausnahme, indem seine Absorptionsmaxima bei kürzeren Wellenlängen liegen als bei p-Nitro-phenol. Eine eingehende Diskussion der Eigenschaften der 2,6-Polymethylen-4-nitrophenole werden wir in einer späteren Mitteilung bringen.

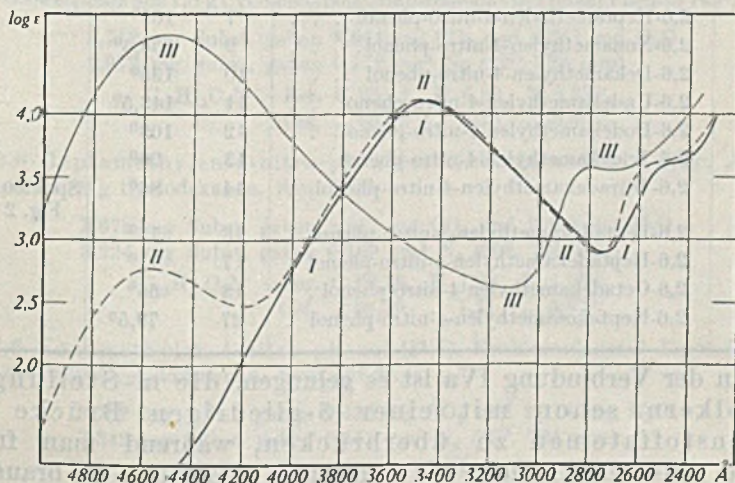
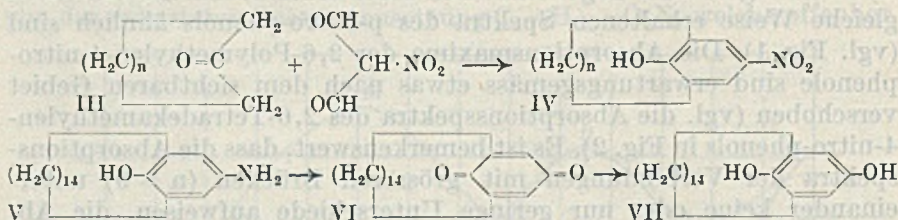


Fig. 3.

2,6-Hexamethylen-4-nitrophenol: I in 0,01-n. alkohol. HCl, II in 96-proz. Alkohol, III in 0,01-n. alkohol. KOH.

Das chemische Verhalten der 2,6-Polymethylen-4-nitrophenole entspricht ebenfalls den Erwartungen. Sie geben gelbe wasserlösliche Salze und zeigen andere Reaktionen der p-Nitrophenole. So liess sich z. B. das 2,6-Tetradekamethylen-4-nitrophenol (IVi) durch Hydrierung mit *Raney-Nickel* in das 2,6-Tetradekamethylen-4-amino-phenol (V) überführen. Dieses gab durch Oxydation mit Chromsäure das 2,6-Tetradekamethylen-benzochinon (VI),

aus welchem sich durch katalytische Hydrierung mit Palladium-Bariumcarbonat das 2,6-Tetradekamethylen-hydrochinon (VII) herstellen liess.



Eine Zusammenstellung der hergestellten 2,6-Polymethylen-4-nitro-phenole (IV) befindet sich in der Tabelle 1.

Tabelle 1.

IV	Name	n	Smp.	
a	2,6-Pentamethylen-4-nitro-phenol . . .	5	98 ⁰	Spektrum Fig. 3
b	2,6-Hexamethylen-4-nitro-phenol . . .	6	143 ⁰	
c	2,6-Heptamethylen-4-nitro-phenol . . .	7	162 ⁰	
d	2,6-Nonamethylen-4-nitro-phenol . . .	9	158,5 ⁰	
e	2,6-Dekamethylen-4-nitro-phenol . . .	10	135 ⁰	
f	2,6-Undekamethylen-4-nitro-phenol . . .	11	143,5 ⁰	Spektrum Fig. 2
g	2,6-Dodekamethylen-4-nitro-phenol . . .	12	109 ⁰	
h	2,6-Tridekamethylen-4-nitro-phenol . . .	13	90 ⁰	
i	2,6-Tetradekamethylen-4-nitro-phenol . . .	14	86 ⁰	
k	2,6-Pentadekamethylen-4-nitro-phenol . . .	15	77 ⁰	
l	2,6-Heptadekamethylen-4-nitro-phenol . . .	17	71 ⁰	
m	2,6-Octadekamethylen-4-nitro-phenol . . .	18	65 ⁰	
n	2,6-Heptakosamethylen-4-nitro-phenol . . .	27	79,5 ⁰	

In der Verbindung IVa ist es gelungen, die m-Stellung im Benzolkern schon mit einer 5-gliedrigen Brücke aus Kohlenstoffatomen zu überbrücken, während man früher glaubte, dafür eine Brücke aus wenigstens 9 Gliedern zu brauchen. Es hat sich wieder die schon mehrere Male bei Untersuchungen cyclischer Verbindungen gemachte Erfahrung bestätigt, dass man nicht schliessen darf, ein Ringsystem sei instabil oder sogar nicht existenzfähig, weil seine Herstellung bisher nicht gelungen ist.

Experimenteller Teil¹⁾.

2,6-Polymethylen-4-nitro-phenole (IV).

Die Cyclanone wurden mit einem kleinen Überschuss an Natrium-nitro-malonaldehyd²⁾ in 16 Teilen etwa 75-proz. Alkohol suspendiert. Die Suspension wurde mit

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ H. B. Hill und C. R. Sanger, B. 15, 1906 (1882).

ungefähr 1 Mol 25-proz. Natronlauge versetzt und 2—7 Tage geschüttelt. Bei Cyclooctanon¹⁾ und Cyclononanon hat sich gegen Ende der Reaktion ein schwer lösliches Natrium-Salz ausgeschieden, während bei höheren Cyclanonon eine klare Lösung entstand. Aus den abgeseugten Natrium-Salzen erhielt man die Nitrophenole durch Zersetzen mit verdünnter Salzsäure. Die Reaktionsgemische aus höheren Cyclanonon (C_{10} — C_{30}), welche lösliche Natrium-Salze gaben, wurden mit Wasser versetzt, mit Kohlendioxyd gesättigt und mit Äther ausgeschüttelt. Die meistens krystallinen Rückstände nach dem Abdampfen des Äthers wurden zur Analyse mehrmals²⁾ aus Petroläther oder Ligroin umgelöst und, wenn nichts anderes vermerkt, im Hochvakuum getrocknet.

In einigen Fällen, wie z. B. beim Produkt aus Cyclodekanon, musste das Nitrophenol durch Überführung in das Natrium-Salz und Fällen mit verdünnter Salzsäure gereinigt werden.

2,6-Pentamethylen-4-nitro-phenol (IVa). Reaktionsdauer 6 Tage. Aus 2,0 g Cyclooctanon wurden 0,37 g des Natrium-Salzes erhalten, welches nach Zersetzen mit verdünnter Salzsäure das Phenol gab. Smp. 97,5—98,5°.

3,844 mg Subst. gaben 8,982 mg CO_2 und 2,172 mg H_2O

2,896 mg Subst. gaben 0,178 cm^3 N_2 (24°, 727 mm)

$C_{11}H_{13}O_3N$ Ber. C 63,75 H 6,32 N 6,76%

Gef. „ 63,77 „ 6,32 „ 6,75%

2,6-Hexamethylen-4-nitro-phenol (IVb). Reaktionsdauer 7 Tage. Ausbeute 1,6 g Natrium-Salz aus 1,5 g Cyclononanon. Schmelzpunkt des freien Phenols 143°.

3,712 mg Subst. gaben 8,844 mg CO_2 und 2,241 mg H_2O

2,972 mg Subst. gaben 0,172 cm^3 N_2 (22°, 726 mm)

$C_{12}H_{15}O_3N$ Ber. C 65,14 H 6,83 N 6,33%

Gef. „ 65,02 „ 6,76 „ 6,40%

2,6-Heptamethylen-4-nitro-phenol (IVc). Reaktionsdauer 7 Tage. Ausbeute 0,15 g aus 1,60 g Cyclodekanon. Smp. 162°.

3,678 mg Subst. gaben 8,947 mg CO_2 und 2,406 mg H_2O

3,224 mg Subst. gaben 0,169 cm^3 N_2 (20°, 731 mm)

$C_{13}H_{17}O_3N$ Ber. C 66,36 H 7,28 N 5,95%

Gef. „ 66,39 „ 7,31 „ 5,87%

2,6-Nonamethylen-4-nitro-phenol (IVd). Reaktionsdauer 7 Tage. Ausbeute 0,20 g aus 0,50 Cyclododekanon. Smp. 158,5°.

3,762 mg Subst. gaben 9,432 mg CO_2 und 2,714 mg H_2O

3,242 mg Subst. gaben 0,151 cm^3 N_2 (19°, 724 mm)

$C_{15}H_{21}O_3N$ Ber. C 68,41 H 8,04 N 5,32%

Gef. „ 68,42 „ 8,07 „ 5,19%

2,6-Dekamethylen-4-nitro-phenol (IVe). Reaktionsdauer 3 Tage, Ausbeute 0,54 g aus 0,54 g Cyclotridekanon. Smp. 135°.

3,732 mg Subst. gaben 9,477 mg CO_2 und 2,788 mg H_2O

2,950 mg Subst. gaben 0,130 cm^3 N_2 (17°, 723 mm)

$C_{16}H_{23}O_3N$ Ber. C 69,28 H 8,36 N 5,05%

Gef. „ 69,30 „ 8,36 „ 4,94%

¹⁾ Aus den Reaktionsgemischen mit Cyclohexanon und Cycloheptanon liessen sich keine definierten Produkte isolieren.

²⁾ Die Ausbeuten-Angaben beziehen sich, wenn nichts anderes vermerkt, auf einmal unkrystallisierte Produkte.

2,6-Undekamethylen-4-nitro-phenol (IVf). Reaktionsdauer 3 Tage. Ausbeute 0,09 g aus 0,10 g Cyclotetradekanon. Smp. 143,5°.

3,739 mg Subst. gaben 9,567 mg CO₂ und 2,925 mg H₂O

5,641 mg Subst. gaben 0,248 cm³ N₂ (19°, 722 mm)

C₁₇H₂₅O₃N Ber. C 70,07 H 8,65 N 4,81%

Gef. „ 69,83 „ 8,75 „ 4,88%

2,6-Dodekamethylen-4-nitro-phenol (IVg). Reaktionsdauer 2 Tage. Ausbeute 0,40 g aus 0,40 g Exalton. Smp. 109°.

3,728 mg Subst. gaben 9,667 mg CO₂ und 2,989 mg H₂O

3,281 mg Subst. gaben 0,138 cm³ N₂ (17°, 718 mm)

C₁₈H₂₇O₃N Ber. C 70,78 H 8,91 N 4,59%

Gef. „ 70,77 „ 8,97 „ 4,67%

2,6-Tridekamethylen-4-nitro-phenol (IVh). Reaktionsdauer 2 Tage. Ausbeute 0,34 g aus 0,40 g Cyclohexadekanon. Smp. 88–90°.

3,612 mg Subst. gaben 9,454 mg CO₂ und 2,930 mg H₂O

3,372 mg Subst. gaben 0,132 cm³ N₂ (17°, 723 mm)

C₁₉H₂₉O₃N Ber. C 71,44 H 9,15 N 4,39%

Gef. „ 71,43 „ 9,08 „ 4,38%

2,6-Tetradekamethylen-4-nitro-phenol (IVi). Reaktionsdauer 2 Tage. Ausbeute 0,30 g aus 0,40 g Cycloheptadekanon. Smp. 86°.

3,784 mg Subst. gaben 9,993 mg CO₂ und 3,187 mg H₂O

3,627 mg Subst. gaben 0,139 cm³ N₂ (17°, 723 mm)

C₂₀H₃₁O₃N Ber. C 72,03 H 9,37 N 4,20%

Gef. „ 72,07 „ 9,42 „ 4,29%

2,6-Pentadèkamethylen-4-nitro-phenol (IVk) Reaktionsdauer 7 Tage. Ausbeute 0,08 g aus 0,15 g Cyclooctadekanon. Smp. 77°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 140° destilliert.

2,526 mg Subst. gaben 6,702 mg CO₂ und 2,092 mg H₂O

C₂₁H₃₃O₃N Ber. C 72,58 H 9,57%

Gef. „ 72,42 „ 9,27%

2,6-Heptadekamethylen-4-nitro-phenol (IVl). Reaktionsdauer 7 Tage. Ausbeute 0,90 g aus 1,5 g Cycloicosanon. Smp. 71°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 140° destilliert.

3,578 mg Subst. gaben 9,640 mg CO₂ und 3,138 mg H₂O

3,790 mg Subst. gaben 0,136 cm³ N₂ (24°, 727 mm)

C₂₃H₃₇O₃N Ber. C 73,56 H 9,93 N 3,73%

Gef. „ 73,52 „ 9,81 „ 3,94%

2,6-Octadekamethylen-4-nitro-phenol (IVm). Reaktionsdauer 4 Tage. Das Rohprodukt wurde in Benzol gelöst und an Aluminiumoxyd (Aktivität II bis III) chromatographiert. Das Phenol liess sich mit Äther-Methanol (100:1) eluieren und krystallisierte nach dem Eindampfen des Lösungsmittels. Ausbeute 30 mg aus 150 mg Heneicosanon. Zur Analyse wurde aus Methanol (Aceton-Trockeneis-Kühlung) umgelöst und im Hochvakuum bei 130° destilliert, Smp. 65°.

3,780 mg Subst. gaben 10,235 mg CO₂ und 3,383 mg H₂O

2,980 mg Subst. gaben 0,100 cm³ N₂ (19°, 722 mm)

C₂₄H₃₉O₃N Ber. C 73,99 H 10,09 N 3,59%

Gef. „ 73,89 „ 10,02 „ 3,72%

2,6-Heptakosamethylen-4-nitro-phenol (IVn). Reaktionsdauer 1 Monat bei Zimmertemperatur und 3 Stunden bei 60°. Das Rohprodukt aus 1 g Cyclotriacontanon wurde in Chloroform gelöst und an Aluminiumoxyd (Aktivität II bis III)

chromatographiert. Mit Chloroform-Methanol 20:1 liessen sich 0,43 g des Phenols eluieren, welches zur Analyse 2-mal aus Methanol bei niedriger Temperatur umgelöst und dann im Hochvakuum destilliert wurde, Smp. 79,5°.

3,610 mg Subst. gaben 10,153 mg CO₂ und 3,640 mg H₂O

4,632 mg Subst. gaben 0,111 cm³ N₂ (20°, 722 mm)

C₃₃H₅₇O₃N Ber. C 76,84 H 11,14 N 2,71%

Gef. „ 76,75 „ 11,28 „ 2,63%

2,6-Tetradekamethylen-4-amino-phenol (V).

200 mg 2,6-Tetradekamethylen-4-nitro-phenol (IVi) wurden in 15 cm³ Feinsprit mit *Raney*-Nickel bei Zimmertemperatur und gewöhnlichem Druck hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Wasserstoffmenge wurde vom Katalysator abfiltriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand gab nach Umlösen aus Petroläther farblose Kristalle vom Smp. 114°.

3,612 mg Subst. gaben 10,466 mg CO₂ und 3,523 mg H₂O

4,092 mg Subst. gaben 0,172 cm³ N₂ (17°, 714 mm)

C₂₀H₃₃ON Ber. C 79,15 H 10,96 N 4,62%

Gef. „ 79,08 „ 10,92 „ 4,64%

2,6-Tetradekamethylen-benzochinon (VI).

600 mg des Amino-phenols V wurden bei 60° in 20 cm³ Eisessig mit 300 mg Chrom-(VI)-oxyd oxydiert. Nach Verdünnen mit Wasser ätherte man das Oxydationsprodukt aus und chromatographierte es in Benzol-Lösung an Aluminiumoxyd. Das Chinon liess sich mit Benzol eluieren, Ausbeute 130 mg. Zur Analyse wurde aus Methanol umgelöst und im Hochvakuum destilliert, Smp. 63°.

3,730 mg Subst. gaben 10,850 mg CO₂ und 3,328 mg H₂O

C₂₀H₃₀O₂ Ber. C 79,42 H 10,00%

Gef. „ 79,38 „ 9,98%

2,6-Tetradekamethylen-hydrochinon (VII).

100 mg des Chinons VI wurden in Feinsprit mit 50 mg vorhydriertem Palladium-Bariumcarbonat-Katalysator hydriert. Wasserstoffaufnahme 8,3 cm³ (20°, 740 mm). Das Hydrierungsprodukt krystallisierte aus Petroläther und wurde zur Analyse dreimal umgelöst und bei 90° im Hochvakuum sublimiert, Smp. 102°.

3,680 mg Subst. gaben 10,590 mg CO₂ und 3,524 mg H₂O

C₂₀H₃₂O₂ Ber. C 78,89 H 10,59%

Gef. „ 78,52 „ 10,69%

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

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

184. Über die Isolierung eines Chinhydrons von Gentisinalkohol
und Oxymethyl-p-benzochinon (Gentisin-chinon) aus dem
Kulturfiltrat von *Penicillium urticae* *Bainier*

von B. G. Engel und W. Brzeski.

(28. VI. 47.)

Bei Arbeiten über antibiotisch wirksame Pilze kamen wir verschiedentlich in die Lage, Kulturfiltrate von Patulin bildenden Pilzen aufzuarbeiten¹).

Wie schon von *Birkinshaw*, *Bracken*, *Raistrick* u. Mitarb. ²)³) und kürzlich von *Brack*⁴) beobachtet wurde, kann oft ein und derselbe *Penicillium*stamm, je nach Kulturbedingungen und Nährboden, Patulin oder Gentisinalkohol (Oxymethyl-hydrochinon I) erzeugen, ein Befund, den auch wir bestätigen können.

Neben Patulin und Gentisinalkohol erhielten wir bei der Aufarbeitung von Kulturfiltraten von *Penicillium urticae* *Bainier* (Stamm E.T.H. 1634) in einigen Versuchen ein Produkt, das bei 86–89° schmolz und in dunkelvioletten Nadeln kristallisierte⁵).

Aus den etwas schwankenden Analysenwerten, die zwischen (C₇H₈O₃) und (C₇H₆O₃) lagen, konnten keine genauen Rückschlüsse auf die Zusammensetzung der Verbindung gezogen werden.

Auf Grund ihrer chemischen Eigenschaften konnten wir jedoch die Substanz als eine Molekelverbindung (III) identifizieren, welche aus drei Mol Gentisinalkohol (I) und einem Mol des entsprechenden Chinons (II) zusammengesetzt ist.

Das Produkt gibt mit Eisen(III)-chlorid in Wasser eine vorübergehende, grün-blaue Färbung. Es löst sich in 2-n. Natronlauge, Natriumcarbonat oder verdünntem Ammoniak mit intensiver grüner Farbe, die nach einigen Sekunden verschwindet. Die alkalischen Lösungen sind dann braun-gelb und werden an der Luft allmählich dunkler.

Die Lösungen in organischen Lösungsmitteln sind hellgelb gefärbt, im Farbton gleich jenen des entsprechenden Chinons.

¹) Die Züchtung der Pilze erfolgte im Institut für spezielle Botanik der E.T.H. (Leitung Prof. Dr. *E. Gäumann*) durch Hrn. Dr. *L. Ettliger*, Frau *S. Naef-Roth* und Fr. *M. Dieth*, denen wir unseren besten Dank aussprechen möchten.

²) *J. H. Birkinshaw*, *A. Bracken*, *M. Greenwood*, *W. E. Gye*, *W. A. Hopkins* und *H. Raistrick*, *Lancet* **245**, 625 (1943).

³) *J. H. Birkinshaw*, *A. Bracken* und *H. Raistrick*, *Biochem. J.* **37**, 726 (1943).

⁴) *A. Brack*, *Helv.* **30**, 1 (1947).

⁵) *A. Brack* (l. c., S. 6) hat „violette bis blau-schwarze“ Krystalle ebenfalls beobachtet. Wahrscheinlich handelte es sich um die gleiche, von uns hier näher beschriebene, Verbindung.

In saurem Milieu setzt die Verbindung Jod aus Kaliumjodid frei, entfärbt dagegen Jod bei einem p_H von ca. 6,5 bis 8,0.

Nach der katalytischen Hydrierung in Anwesenheit von 10% Palladium-Kohle¹⁾ in Alkohol konnte als einziges Produkt Gentisinalkohol (I) isoliert werden. Wird die Reduktion in Anwesenheit von Adams-Platin-Katalysator weitergeführt, so erhält man Toluhydrochinon, das durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identifiziert wurde.

Die Substanz lässt sich andererseits durch Oxydation mit Eisen-(III)-alaun in Oxymethyl-p-benzoquinon (II), durch Reduktion mit Kaliumjodid in saurer Lösung in Gentisinalkohol (I) überführen.

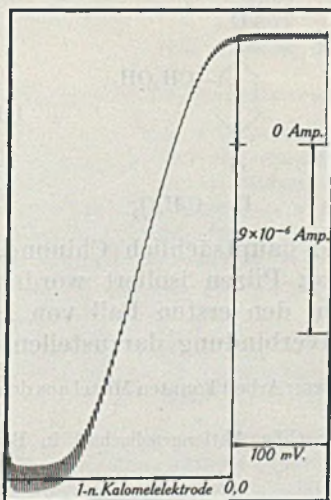


Fig. 1.

Polarogramm des Chinhydrons (III).

Grundlösung: Puffer (p_H 5,16) nach *H. T. S. Britton* und *R. A. Robinson* (Soc. 1931, 458).

Temp. 25°; Konzentration: 8,3 mg Chinhydrone (III) in 10 cm³.

(Das Verhältnis Hydrochinon: Chinon ergibt sich aus der Teilung der Stufe durch die Null-Linie der Stromstärke.)

Die Acetylierung mit Essigsäure-anhydrid und konz. Schwefelsäure als Katalysator, wie auch die reduzierende Acetylierung liefern ausschliesslich Gentisinalkohol-triacetat. Ebenso konnte nach Behandlung mit Phenylisocyanat in absolutem Benzol nur das Triphenylurethan des Gentisinalkohols erhalten werden.

Aus diesen Versuchen kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass eine chinhydrontartige Molekelverbindung von Gentisinalkohol (I) und Oxymethyl-p-benzoquinon (Gentisinchinon) (II) vorliegt.

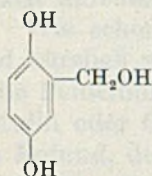
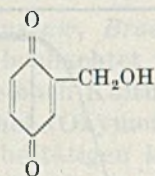
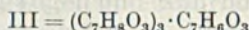
Die genaue Zusammensetzung der Molekelverbindung konnten wir nach drei verschiedenen Methoden einwandfrei feststellen und

¹⁾ Hergestellt nach der Vorschrift von *O. Diels* und *W. Gädke*, B. 58, 1231 (1925).

zwar: 1. durch Jod-Titration nach der Vorschrift von *Kolthoff*¹⁾, 2. durch quantitative Acetylierung nach *Smith* und *Bryant*²⁾ und 3. auf polarographischem Wege³⁾⁴⁾ (vgl. Fig. 1).

Die Werte, die wir erhalten haben, stimmen alle für eine Zusammensetzung (III) von 3 Mol Gentisinalkohol auf 1 Mol Oxymethyl-p-benzoquinon.

Durch Umkrystallisation eines künstlichen Gemisches von Gentisinalkohol und Oxymethyl-p-benzoquinon aus Äther-Petroläther erhielten wir tatsächlich eine nach Aussehen, Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit der natürlichen identische Verbindung (III).

I = C₇H₈O₃II = C₇H₆O₃

Hydrochinone, und hauptsächlich Chinone, sind schon vielfach aus Kulturfiltraten von Pilzen isoliert worden⁵⁾. Dagegen scheint der vorliegende Befund den ersten Fall von Isolierung einer chinhydronartigen Molekelverbindung darzustellen.

Für die Durchführung dieser Arbeit konnten Mittel aus den Eidg. Arbeitsbeschaffungskrediten verwendet werden.

Wir danken ferner der *Ciba* Aktiengesellschaft in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil⁶⁾

Extraktion.

10 Liter Kulturfiltrat vom p_H 4 wurden mit Kochsalz gesättigt und mit Essigester extrahiert. Die Essigester-Schicht wurde mit halbgesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen im Vakuum krystallisierten 9,1 g einer dunkelvioletten Substanz. Sie schmolz bei 70–76°. In einer Verdünnung von 1:5000 vermag das Produkt das Wachstum von Staphylo-

¹⁾ *I. M. Kolthoff*, R. 45, 748 (1926); Die Massanalyse, 2. Teil, S. 493 (2. Auflage, Berlin 1931).

²⁾ *D. M. Smith* und *W. M. D. Bryant*, Am. Soc. 57, 61 (1935).

³⁾ Aus den polarographischen Messungen lässt sich ausserdem ableiten, dass das Halbstufenpotential des Systems, das ja dem Redoxpotential entspricht, bei p_H 5,16, bezogen auf die 1-n. Kalomel-Elektrode +78 mV beträgt (gemessen bei einer Konzentration von 0,42 mg Chinhydron (III) pro cm³).

⁴⁾ Die Messungen anr Polarographen sind in unserem Institut von Herrn *O. Häflicher* ausgeführt worden, wofür wir ihm bestens danken.

⁵⁾ Vgl. z. B. die Zusammenstellungen von *H. Raistrick*, Ann. Rev. Biochem. 9, 571 (1940) und von *H. Raistrick* und Mitarbeitern, Ann. Reports Chem. Soc. 38, 261 (1941); sowie *O. Hoffmann-Ostenhof*, Exper. 3, 152, 176 (1947).

⁶⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

coccus aureus (Stamm E.T.H. 2026) gerade noch zu hemmen. Aus den Mutterlaugen wurden 3,2 g Patulin vom Smp. 108–110° isoliert¹⁾.

Die Substanz lässt sich aus Essigester-Petroläther umkrystallisieren. Man erhält sie in kleinen Nadeln, die unscharf zwischen 86 und 89° schmelzen. Sie ist in Benzol, Chloroform, Petroläther sehr schlecht, in Wasser, Alkohol, Aceton, Essigester, Äther leicht löslich. Die wässrigen Lösungen geben mit Eisen(III)-chlorid eine vorübergehende grün-blaue Färbung. Bei Zugabe von Natronlauge, Natriumcarbonat oder Ammoniak färbt sich die wässrige Lösung am Anfang intensiv grün, dann dunkelbraun. Der Stoff entfärbt augenblicklich Kaliumpermanganat und Jod.

Die Analysenpräparate wurden während 48 Stunden im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.

3,646; 3,896 mg Subst. gaben 8,085; 8,609 mg CO₂ und 1,845; 1,998 mg H₂O

C ₇ H ₈ O ₃	Ber. C 59,99	H 5,75%
C ₇ H ₆ O ₃	„ „ 60,87	„ 4,38%
(C ₇ H ₈ O ₃) ₃ · C ₇ H ₆ O ₃	„ „ 60,21	„ 5,41%
	Gef. „ 60,52; 60,30	„ 5,66; 5,74%

Katalytische Hydrierung.

a) Mit 10-proz. Palladiumkohle: Gentisinalkohol (I). 123 mg Substanz wurden in 15 cm³ Alkohol gelöst und in Anwesenheit von 100 mg 10-proz. Palladiumkohle hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war nach 30 Minuten beendet. Die Lösung wurde filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde aus Methanol-Chloroform umkrystallisiert. Man erhielt 95 mg Gentisinalkohol vom Smp. 99–101°. Der Mischschmelzpunkt mit einem aus Patulin-Mutterlaugen isolierten Vergleichspräparat von Gentisinalkohol gab keine Erniedrigung. Das Analysenpräparat wurde 48 Stunden im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.

3,726 mg Subst. gaben 8,165 mg CO₂ und 1,970 mg H₂O

C ₇ H ₈ O ₃	Ber. C 59,99	H 5,75%
	Gef. „ 59,80	„ 5,92%

b) Mit Platin: Tolu-hydrochinon. 200 mg Chinhydron in 5 cm³ Feinsprit wurden in Anwesenheit von 200 mg 10-proz. Palladiumkohle vorhydriert. Die Wasserstoffaufnahme betrug 15 cm³ (1 Mol 16 cm³). Das Gemisch wurde filtriert und das Filtrat in Vakuum eingedampft. Die Hälfte des Rückstandes wurde in 5 cm³ Feinsprit und in Anwesenheit von 30 mg vorhydriertem Platinoxid-Katalysator in 3 cm³ Feinsprit weiterhydriert. Nach Aufnahme von 17,2 cm³ Wasserstoff (Theorie 16,0 cm³) wurde die Hydrierung unterbrochen und der Katalysator durch Filtration entfernt. Die klare, farblose Lösung wurde eingedampft und der Rückstand bei 110° im Hochvakuum sublimiert. Das sublimierte Produkt wurde noch zweimal aus Benzol umkrystallisiert und schliesslich nochmals sublimiert. Der Schmelzpunkt lag bei 120–122°, unverändert beim Mischen mit Tolu-hydrochinon vom Smp. 123–124°.

Überführung in Gentisinalkohol durch Reduktion mit Jodwasserstoffsäure.

100 mg Substanz wurden in Wasser gelöst, mit 500 mg Kaliumjodid versetzt und die Lösung mit Salzsäure angesäuert. Das Reduktionsprodukt wurde nach Entfernung des freigesetzten Jods mittels Thiosulfat mit Essigester extrahiert. Nach Eindampfen des Lösungsmittels im Vakuum wurden 75 mg ölige Substanz erhalten. Letztere wurde an neutralem Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographiert. Mit Äther liess sich der reine Gentisinalkohol eluieren. Er schmolz zwischen 98 und 101°. Der Mischschmelzpunkt mit einem Vergleichspräparat zeigte keine Erniedrigung.

¹⁾ In einem anderen Versuch wurde die Molekelverbindung aus den Patulin-Mutterlaugen isoliert. Die Ausbeute aus 10 Liter Kulturfiltrat betrug in diesem Fall 17,6 g Patulin und 5,0 g Chinhydron (III).

Oxydation mit Eisen(III)-alaun: Oxymethyl-p-benzochinon (II).

a) 100 mg Substanz wurden in 20 cm³ Wasser gelöst, mit 1000 mg Eisen(III)-alaun versetzt und die Lösung dann ausgeäthert. Nach dem Trocknen und Eindampfen wurden 90 mg gelbe Krystalle erhalten. Sie liessen sich aus Äther-Petroläther umkrystallisieren und schmolzen bei 75–76°. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 60° sublimiert.

3,638 mg Subst. gaben 8,094 mg CO₂ und 1,400 mg H₂O

C₇H₆O₃ Ber. C 60,87 H 4,38
Gef. „ 60,72 „ 4,31%

b) Vergleichspräparat aus Gentisinalkohol. 100 mg Gentisinalkohol wurden wie oben in wässriger Lösung mit Eisen(III)-alaun behandelt. Das erhaltene Chinon (70 mg) wurde aus Äther-Petroläther umkrystallisiert und zur Analyse im Hochvakuum bei 60° sublimiert. Es schmolz bei 75–76°. Mit dem obigen Präparat gab es keine Schmelzpunktserniedrigung.

3,740 mg Subst. gaben 8,323 mg CO₂ und 1,438 mg H₂O

C₇H₆O₃ Ber. C 60,87 H 4,38%
Gef. „ 60,74 „ 4,30%

Acetylierung: Gentisinalkohol-triacetat.

a) Mit Essigsäure-anhydrid in Pyridin. 100 mg Substanz wurden in 2 cm³ Pyridin gelöst und die Lösung mit 1 cm³ Essigsäure-anhydrid versetzt. Nach einer Stunde wurde das dunkelgelbe Gemisch auf Eis gegossen, das ölige Produkt in Äther aufgenommen und neutral gewaschen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurden 150 mg braungelbes Öl erhalten. Letzteres wurde viermal im Hochvakuum bei 85° destilliert und dann analysiert.

4,205 mg Subst. gaben 9,062 mg CO₂ und 1,974 mg H₂O

C₁₃H₁₄O₆ Ber. C 58,65 H 5,30%
Gef. „ 58,81 „ 5,25%

b) Mit Essigsäure-anhydrid und konz. Schwefelsäure. 100 mg Substanz wurden in 2 cm³ Essigsäure gelöst, die Lösung in Eis gekühlt, mit 1 cm³ eines Gemisches von Essigsäure-anhydrid und konz. Schwefelsäure (100 Volumen-Teile : 5 Volumen-Teile) tropfenweise unter stetem Umschwenken versetzt, zehn Minuten bei 0° und fünfzehn Minuten bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nun wurde die Lösung auf Eis gegossen, gut umgerührt und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde neutral gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhielt 170 mg eines dickflüssigen fast farblosen Öles, das nach zweimaliger Destillation im Hochvakuum (Block-Temperatur 80–90°) in zwei Teile geteilt wurde. Ein Teil (50 mg) wurde einer reduzierenden Acetylierung unterworfen (s. unten); der zweite (100 mg) wurde zur Analyse noch zweimal im Hochvakuum destilliert.

3,860 mg Subst. gaben 8,269 mg CO₂ und 1,873 mg H₂O

C₁₃H₁₄O₆ Ber. C 58,65 H 5,30%
Gef. „ 58,46 „ 5,43%

Reduzierende Acetylierung des Acetates.

50 mg des Acetates wurden in 4 cm³ Eisessig gelöst, die Lösung mit 3 cm³ Essigsäure-anhydrid, 250 mg Zink-Staub und 100 mg wasserfreiem Natriumacetat versetzt und 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Das Gemisch wurde nach dem Erkalten filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen, neutral gewaschen und der Äther abgedampft. Das so erhaltene dickflüssige Öl (50 mg) wurde zur Analyse im Hochvakuum bei 90–95° dreimal destilliert.

3,552 mg Subst. gaben 7,616 mg CO₂ und 1,690 mg H₂O

C₁₃H₁₄O₆ Ber. C 58,65 H 5,30%
Gef. „ 58,51 „ 5,32%

c) Vergleichspräparat aus Gentisinalkohol. 100 mg Gentisinalkohol wurden wie unter b) angegeben acetyliert. Das ölige Produkt wurde zur Analyse dreimal im Hochvakuum bei 80° destilliert.

3,514 mg Subst. gaben 7,528 mg CO₂ und 1,680 mg H₂O

C₁₃H₁₄O₆ Ber. C 58,65 H 5,30%
Gef. „ 58,47 „ 5,35%

Behandlung mit Phenylisocyanat: Tris-phenylurethan von Gentisinalkohol.

a) 100 mg der violetten Molekelverbindung wurden bei 0° mit 0,5 g Phenylisocyanat versetzt und nach Zugabe von 5 cm³ absolutem Benzol 24 Stunden stehen gelassen. Das Gemisch wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde aus Essigester mehrmals umkrystallisiert. Das Produkt krystallisierte in feinen verfilzten Nadeln vom Smp. 163–165°. Es wurde zur Analyse 40 Stunden bei 65° im Hochvakuum getrocknet.

3,684 mg Subst. gaben 9,105 mg CO₂ und 1,541 mg H₂O

2,878 mg Subst. gaben 0,225 cm³ N₂ (17°, 715 mm)

C₂₈H₂₈O₆N₃ Ber. C 67,59 H 4,66 N 8,45%
Gef. „ 67,43 „ 4,68 „ 8,65%

b) Vergleichspräparat aus Gentisinalkohol.

100 mg Gentisinalkohol wurden wie oben beschrieben mit Phenylisocyanat behandelt. Das Produkt wurde ebenfalls aus Essigester umkrystallisiert und schmolz bei 164–166°. Es gab mit dem aus der Molekelverbindung erhaltenen Derivat keine Schmelzpunktserniedrigung. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum während 40 Stunden bei 65° getrocknet.

3,758 mg Subst. gaben 9,268 mg CO₂ und 1,610 mg H₂O

3,041 mg Subst. gaben 0,235 cm³ N₂ (18°, 716 mm)

C₂₈H₂₆O₆N₃ Ber. C 67,59 H 4,66 N 8,45%
Gef. „ 67,30 „ 4,79 „ 8,54%

Jodometrische Bestimmung.

Die Substanz wurde jeweils in Wasser gelöst, mit 1 cm³ 4-n. Essigsäure, 20 cm³ 2-n. Natriumacetat und 19,18 cm³ 0,05-n. Jod-Lösung versetzt und der Jod-Überschuss mit 0,05-n. Thiosulfat zurücktitriert. (Indikator: Stärke.)

71,6; 42,7; 59,4; 23,9 mg Subst. verbrauchten 14,58; 9,08; 12,88; 5,34 cm³ 0,05-n. Jodlösung

Gehalt an Gentisinalkohol: Gef. 71,2; 74,5; 75,9; 78,2%; Ber. für (C₇H₈O₃)₂·C₇H₆O₃: 75,3%

Kontroll-Titration von Gentisinalkohol. 29,6 mg Gentisinalkohol verbrauchten 8,29 cm³ 0,05-n. Jod-Lösung (ber. 8,46 cm³).

Quantitative Acetylierung¹⁾.

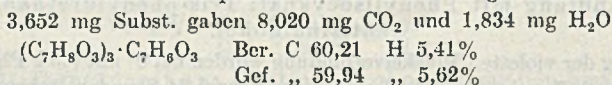
Die Substanz wurde zu einem Gemisch von 0,5 cm³ Pyridin und 2 cm³ einer ca. 1,5-mol. Lösung von Acetylchlorid in Toluol unter Eiskühlung gegeben. Nach 24-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde das Gemisch mit 5 cm³ Wasser versetzt, gut umgeschwenkt und mit 0,1-n. Natronlauge titriert. (Indikator: Phenolphthalein.) Bei jeder Bestimmung wurde eine Blindprobe mit 0,5 cm³ Pyridin und 2 cm³ einer ca. 1,5-mol. Lösung von Acetylchlorid in Toluol ausgeführt.

101,5; 102,1 mg Subst. verbrauchten 36,5; 36,6 cm³ 0,1-n. Natronlauge. Blindversuche 53,2; 53,4 cm³ 0,1-n. Natronlauge. Dies entspricht einem 0,1-n. Natronlaugeverbrauch von 16,7; 16,8 cm³ (theoretisch für Gentisinalkohol 21,72; 21,90 cm³). Gentisinalkohol-Gehalt: gef. 76,9; 76,7% ber. für (C₇H₈O₃)₂·C₇H₆O₃: 75,3%.

¹⁾ D. M. Smith und W. M. D. Bryant, Am. Soc. 57, 61 (1935).

Synthetische Herstellung der Molekelverbindung (III).

Eine Lösung von Gentisinalkohol (I) wurde mit einer ätherischen Lösung von Oxymethyl-p-benzoehinon (II) versetzt. Durch Zugabe von Petroläther krystallisierte die Molekelverbindung aus. Das Produkt wurde mehrmals aus Essigester-Petroläther umkrystallisiert und schmolz dann bei 89–90°. Der Mischschmelzpunkt mit dem aus Kulturfiltrat isolierten Produkt zeigte keine Schmelzpunktniedrigung. Das Analysenpräparat wurde 48 Stunden bei Zimmertemperatur im Hochvakuum getrocknet.



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

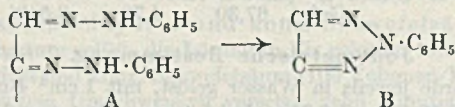
Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

185. p-Tolylosotriazole einiger Monosaccharide

von *E. Hardegger* und *H. El Khadem*.

(28. VI. 47.)

Nach *C. S. Hudson* und Mitarb.¹⁾ werden die Phenyllosazone von Zuckern (Teilformel A) bei der Behandlung mit Kupfersulfat in Phenyllosotriazole (Teilformel B) umgewandelt.



Die beständigen Phenyllosotriazole erwiesen sich an zahlreichen Beispielen zur Charakterisierung und Identifizierung der Phenyllosazone als hervorragend geeignet¹⁾²⁾³⁾.

Unsere kürzlich auf diesem Gebiete begonnenen Untersuchungen³⁾ wurden auf die Osazone anderer aromatischer Hydrazine ausgedehnt. Mit der Variation des aromatischen Substituenten sollte die Löslichkeit der Osotriazole in Wasser vermindert und damit ihre Isolierung vereinfacht werden.

Die Herstellung der p-Tolylosotriazole erfolgte teilweise in Analogie zu den Angaben von *C. S. Hudson* und Mitarb.¹⁾ durch Kochen der in Kupfersulfatlösung suspendierten p-Tolylosazone.

Besser bewährte sich jedoch die im folgenden zur Herstellung von *l*-Xylo-hexose-p-tolylosotriazol (IV) und *l*-Arabo-6-desoxy-

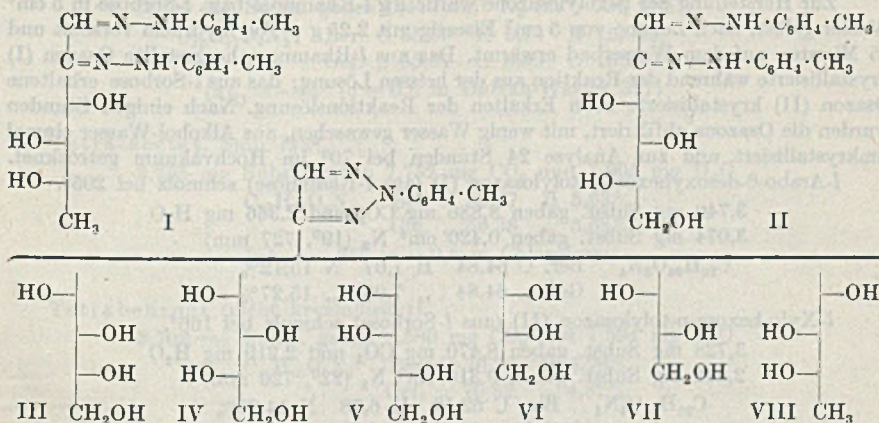
¹⁾ Letzte Mitt. *W. T. Haskins, R. M. Hann* und *C. S. Hudson*, *Am. Soc.* **69**, 1050, 1461 (1947).

²⁾ *P. P. Regna*, *Am. Soc.* **69**, 246 (1947).

³⁾ *E. Hardegger* und *H. El Khadem*, *Helv.* **30**, 900 (1947).

hexose-p-tolylosotriazol (VIII) angegebene Arbeitsweise. Dabei wurden die Osazone der Einwirkung wässriger Kupfersulfatlösung in einem indifferenten, mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, z. B. Dioxan, unterworfen. Vergleichsweise nach beiden Methoden aus *l*-Rhamnose hergestelltes *l*-Arabo-6-desoxyhexose-p-tolylosotriazol wurde nach der Vorschrift von Hudson (l. c.) in Spuren, bei Anwendung von Dioxan in über 80-proz. Ausbeute erhalten.

Die Reinigung der p-Tolylosotriazole (III–VIII) erfolgte zweckmässig wie jene der Phenylosotriazole¹⁾ durch Sublimation im Hochvakuum bei 130°.



Die hergestellten p-Tolylosotriazole unterscheiden sich in ihrer Löslichkeit in Wasser nur wenig von den entsprechenden Phenylosotriazolen. Sie zeigen auch in ihren übrigen Eigenschaften in analytischer Hinsicht gegenüber den Phenylosotriazolen keine Vorteile. Einige leicht in analysenreinem Zustand erhältliche Acetyl- und Benzoylderivate der Osotriazole krystallisierten in unseren Versuchen nicht, was die Anwendung dieser Verbindungen etwas beschränken dürfte. Allerdings scheint es wahrscheinlich, dass bei eingehender Untersuchung alle erwähnten Derivate in krystalliner Form erhalten werden können.

In der Benennung der p-Tolylosazone (I, II) und der p-Tolylosotriazole (III–VIII) übernahmen wir wie *W. T. Haskins*, *R. M. Hann* und *C. S. Hudson*²⁾ den Nomenklaturvorschlag von *J. C. Sowden*³⁾, der die Aufhebung der Asymmetrie am C-Atom 2 berücksichtigt. Die früher auf Grund ihrer Herstellung als *l*-Rhamnose-p-tolylosazon und *l*-Sorbose-p-tolylosazon bezeichneten Verbindungen I und II sind nach *Sowden* als *l*-Arabo-6-desoxyhexose-p-tolylosazon (I) und *l*-Xylo-hexose-p-tolylosazon (II) zu benennen.

¹⁾ *E. Hardegger* und *H. El. Khadem*, *Helv.* **30**, 900 (1947).

²⁾ *Am. Soc.* **69**, 1050 (1947).

³⁾ *Am. Soc.* **69**, 1047 (1947).

Die Nomenklatur der neu hergestellten Osotriazole III—VIII lautet demnach für III: *d*-Arabo-, IV: *l*-Xylo-, V: *d*-Lyxo-hexose-p-tolyl-osotriazol, VI: *d*-Erythro-, VII: *d*-Threopentose-p-tolylsotriazol, VIII: *l*-Arabo-6-desoxyhexose-p-tolylsotriazol.

Wir danken der *Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie* für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹⁾.

p-Tolylsazone I, II.

Zur Herstellung der p-Tolylsazone wurde 1 g *l*-Rhamnose bzw. *l*-Sorbitose in 5 cm³ Wasser gelöst, nach Zugabe von 5 cm³ Eisessig mit 2,25 g p-Tolylhydrazin versetzt und 15 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Das aus *l*-Rhamnose hergestellte Osazon (I) krystallisierte während der Reaktion aus der heissen Lösung; das aus *l*-Sorbitose erhaltene Osazon (II) krystallisierte beim Erkalten der Reaktionslösung. Nach einigen Stunden wurden die Osazone abfiltriert, mit wenig Wasser gewaschen, aus Alkohol-Wasser einmal umkrystallisiert und zur Analyse 24 Stunden bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

l-Arabo-6-desoxyhexose-p-tolylsazon (I) (aus *l*-Rhamnose) schmolz bei 205°.

3,740 mg Subst. gaben 8,886 mg CO₂ und 2,366 mg H₂O

3,074 mg Subst. gaben 0,420 cm³ N₂ (19°, 727 mm)

C₂₀H₂₆O₃N₄ Ber. C 64,84 H 7,07 N 15,12%

Gef. „ 64,84 „ 7,08 „ 15,27%

l-Xylo-hexose-p-tolylsazon (II) (aus *l*-Sorbitose) schmolz bei 166°.

3,728 mg Subst. gaben 8,470 mg CO₂ und 2,219 mg H₂O

2,412 mg Subst. gaben 0,310 cm³ N₂ (22°, 726 mm)

C₂₀H₂₆O₄N₄ Ber. C 62,16 H 6,78 N 14,20%

Gef. „ 62,00 „ 6,66 „ 14,50%

p-Tolylsotriazole (III—VIII).

Die p-Tolylsotriazole aus *d*-Glucose, *d*-Galaktose, *d*-Ribose und *d*-Xylose wurden nach der von *R. M. Hann* und *C. S. Hudson*²⁾ für die Phenylsotriazole ausgearbeiteten Vorschrift hergestellt. Das aus je 1 g Aldose erhaltene Osazon wurde mit 0,8—1 g CuSO₄ · 5H₂O in 50—100 cm³ Wasser 1—2 Stunden am Rückfluss gekocht und heiss von geringen Mengen des roten Niederschlages abfiltriert.

Zur Herstellung der p-Tolylsotriazole aus *l*-Sorbitose und *l*-Rhamnose wurde eine heisse Lösung von 200 mg CuSO₄ · 5H₂O in 1—2 cm³ Wasser zu den in 3—4 cm³ heissem Dioxan gelösten Osazonen (je 200 mg) gegeben. Die Mischung wurde 15 Minuten gekocht und dann filtriert.

Aus dem Filtrat krystallisierten das *d*-Arabo-hexose-p-tolylsotriazol (III), *d*-Threo-pentose-p-tolylsotriazol (VII), und *l*-Arabo-6-desoxyhexose-p-tolylsotriazol (VIII). Die Präparate wurden 1—2-mal aus Wasser krystallisiert und zur Analyse im Hochvakuum bei 130° sublimiert. Zur Isolierung der *l*-Xylo-hexose-, *d*-Lyxo-hexose- und *d*-Erythro-pentose-p-tolylsotriazole (IV, V, VI) war es zweckmässig, die Filtrate vom Kupfer(II)-ion mit Schwefelwasserstoff und von der Schwefelsäure mit Bariumcarbonat zu befreien³⁾ und zur Trockne einzudampfen. Die Osotriazole IV, V und VI wurden aus Äther⁴⁾ umkrystallisiert und zur Analyse bei 130° im Hochvakuum sublimiert.

Acetate. 100 mg Osotriazol wurden mit 0,5 cm³ Pyridin und 0,5 cm³ Ac₂O 24 Stunden bei 20° gehalten, in Äther aufgenommen und mit 1-n. HCl, 1-n. Soda und Wasser

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ Am. Soc. **66**, 735 (1944).

³⁾ Vgl. *E. Hardegger* und *H. El Khadem*, Helv. **30**, 900 (1947).

⁴⁾ Grössere Mengen Osotriazol werden besser aus Wasser umkrystallisiert.

gewaschen. Die Acetate wurden zur Analyse bei 150° im Hochvakuum destilliert. Die krystallinen Präparate wurden aus absolutem Alkohol umkrystallisiert.

Benzoate. Die Lösung von 100 mg Osotriazol in 1 cm³ Pyridin wurde bei 0° mit 0,25 cm³ Benzoylchlorid versetzt und 24 Stunden bei 20° gehalten; dann wurden 3 cm³ absoluter Alkohol zugegeben. Die Mischung wurde nach 15 Minuten in Äther aufgenommen und mit 1-n. HCl, 1-n. Soda und Wasser gewaschen. Die Neutralteile wurden nach Abdestillieren des Äthylbenzoats im Hochvakuum bei 170° zweimal destilliert. Die krystallinen Präparate wurden aus absolutem Alkohol umkrystallisiert.

d-Arabo-hexose-*p*-tolylosotriazol (III). Smp. 208°.

3,565 mg Subst. gaben 7,271 mg CO₂ und 1,938 mg H₂O

2,995 mg Subst. gaben 0,413 cm³ N₂ (22°, 726 mm)

C₁₃H₁₇O₄N₃ Ber. C 55,90 H 6,14 N 15,04%

Gef. „ 55,67 „ 6,09 „ 15,24%

[α]_D = -42° (c = 0,6 in Dioxan-Wasser 3:1)

Tetra-acetat. Smp. 112°.

3,755 mg Subst. gaben 7,757 mg CO₂ und 1,905 mg H₂O

C₂₁H₂₅O₈N₃ Ber. C 56,37 H 5,63%

Gef. „ 56,38 „ 5,68%

[α]_D = -25° (c = 0,6 in Chloroform)

Tetrabenzoat (nicht krystallisiert).

3,702 mg Subst. gaben 9,580 mg CO₂ und 1,594 mg H₂O

C₄₁H₃₃O₈N₃ Ber. C 70,78 H 4,78%

Gef. „ 70,62 „ 4,82%

l-Xylo-hexose-*p*-tolylosotriazol (IV). Smp. 110°.

3,669 mg Subst. gaben 7,536 mg CO₂ und 2,008 mg H₂O

2,552 mg Subst. gaben 0,348 cm³ N₂ (21°, 727 mm)

C₁₃H₁₇O₄N₃ Ber. C 55,90 H 6,14 N 15,05%

Gef. „ 56,05 „ 6,12 „ 15,15%

[α]_D = -34° (c = 0,8 in Feinsprit)

Tetra-acetat¹⁾ (nicht krystallisiert).

3,892 mg Subst. gaben 8,057 mg CO₂ und 1,956 mg H₂O

C₂₁H₂₅O₈N₃ Ber. C 56,37 H 5,63%

Gef. „ 56,49 „ 5,62%

d-Lyxo-hexose-*p*-tolylosotriazol (V). Smp. 133°.

1,642 mg Subst. gaben 3,361 mg CO₂ und 0,918 mg H₂O

3,509 mg Subst. gaben 0,479 cm³ N₂ (20°, 725 mm)

C₁₃H₁₇O₄N₃ Ber. C 55,90 H 6,14 N 15,05%

Gef. „ 55,86 „ 6,26 „ 15,16%

[α]_D = -17° (c = 0,6 in Feinsprit)

Tetra-acetat (nicht krystallisiert).

3,793 mg Subst. gaben 7,831 mg CO₂ und 1,883 mg H₂O

C₂₁H₂₅O₈N₃ Ber. C 56,37 H 5,63%

Gef. „ 56,34 „ 5,56%

¹⁾ Hergestellt von O. Gener.

Tetrabenzoat (nicht krystallisiert).

3,662 mg Subst. gaben 9,464 mg CO₂ und 1,628 mg H₂O

C₄₁H₃₃O₈N₃ Ber. C 70,78 H 4,78%

Gef. ,, 70,52 ,, 4,98%

d-Erythro-pentose-p-tolylosotriazol (VI). Smp. 100°.

3,756 mg Subst. gaben 7,940 mg CO₂ und 2,040 mg H₂O

2,562 mg Subst. gaben 0,392 cm³ N₂ (23°, 727 mm)

C₁₂H₁₅O₃N₃ Ber. C 57,82 H 6,07 N 16,86%

Gef. ,, 57,69 ,, 6,07 ,, 16,88%

[α]_D = +33° (c = 0,6 in Feinsprit)

Triacetat. Smp. 104°.

3,758 mg Subst. gaben 7,928 mg CO₂ und 1,888 mg H₂O

C₁₈H₂₁O₆N₃ Ber. C 57,59 H 5,64%

Gef. ,, 57,57 ,, 5,62%

[α]_D = +62° (c = 0,6 in Chloroform)

Tribenzoat. Smp. 111°.

3,720 mg Subst. gaben 9,606 mg CO₂ und 1,632 mg H₂O

C₃₃H₂₇O₆N₃ Ber. C 70,58 H 4,85%

Gef. ,, 70,47 ,, 4,91%

[α]_D = +8,3° (c = 0,6 in Chloroform)

d-Threo-pentose-p-tolylosotriazol (VII). Smp. 103°.

3,708 mg Subst. gaben 7,859 mg CO₂ und 2,034 mg H₂O

2,920 mg Subst. gaben 0,441 cm³ N₂ (19°, 724 mm)

C₁₂H₁₅O₃N₃ Ber. C 57,82 H 6,07 N 16,86%

Gef. ,, 57,84 ,, 6,14 ,, 16,82%

[α]_D = -52° (c = 0,6 in Feinsprit)

Triacetat (nicht krystallisiert).

3,738 mg Subst. gaben 7,895 mg CO₂ und 1,893 mg H₂O

C₁₈H₂₁O₆N₃ Ber. C 57,59 H 5,64%

Gef. ,, 57,64 ,, 5,68%

Tribenzoat (nicht krystallisiert).

3,692 mg Subst. gaben 9,547 mg CO₂ und 1,633 mg H₂O

C₃₃H₂₇O₆N₃ Ber. C 70,58 H 4,85%

Gef. ,, 70,56 ,, 4,95%

l-Arabo-6-desoxy-hexose-p-tolylosotriazol (VIII). Smp. 142°.

3,720 mg Subst. gaben 8,080 mg CO₂ und 2,166 mg H₂O

2,538 mg Subst. gaben 0,367 cm³ N₂ (24°, 727 mm)

C₁₃H₁₇O₃N₃ Ber. C 59,30 H 6,51 N 15,96%

Gef. ,, 59,28 ,, 6,52 ,, 15,89%

[α]_D = +58° (c = 0,6 in Feinsprit).

Triacetat (nicht krystallisiert).

3,782 mg Subst. gaben 8,096 mg CO₂ und 2,080 mg H₂O

C₁₈H₂₃O₆N₃ Ber. C 58,60 H 5,95%

Gef. ,, 58,42 ,, 6,15%

Tribenzoat (nicht krystallisiert).

3,641 mg Subst. gaben 9,423 mg CO₂ und 1,675 mg H₂O

C₃₄H₂₉O₆N₃ Ber. C 70,94 H 5,08%
Gef. „ 70,63 „ 5,15%

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

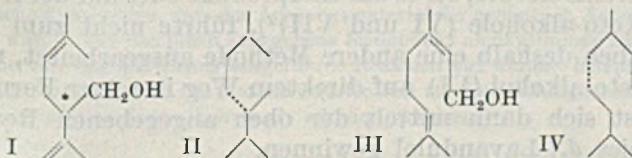
Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

186. Synthese von isomerenfreiem *d,l*-Lavandulol

von H. Schinz und G. Schäppi¹⁾

(28. VI. 47.)

Vor einigen Jahren haben wir aus französischem Lavendelöl einen neuen Monoterpenalkohol, das *l*-Lavandulol, isoliert²⁾, dem die Struktur eines 2,6-Dimethyl-5-oxymethyl-heptadiens-(2,6) (I) zukommt³⁾ Diese dem Geraniol (III) in mancher Hinsicht ähnliche Substanz ist auch theoretisch von Interesse, weil sie ein sog. „unregelmässiges“ Isoprenskelett (Schema II) besitzt und sich dadurch von der Mehrzahl der andern bekannten Monoterpene, die „regelmässig“ gebaut sind (Schema IV), unterscheidet.



Schon 1922⁴⁾ war in unserm Laboratorium ein Alkohol dargestellt worden⁵⁾, der sich auf Grund späterer Untersuchungen⁶⁾ als unreines *d,l*-Lavandulol erwies. Da dieses Präparat jedoch mit einer gewissen Menge von Isomeren vermennt war, zeigte es in den physikalischen Daten und im Geruch erhebliche Unterschiede gegenüber dem Naturprodukt. Die Synthese war folgendermassen ausgeführt worden:

¹⁾ Vgl. auch Diss. G. Schäppi.

²⁾ H. Schinz und C. F. Seidel, Helv. 25, 1572 (1942).

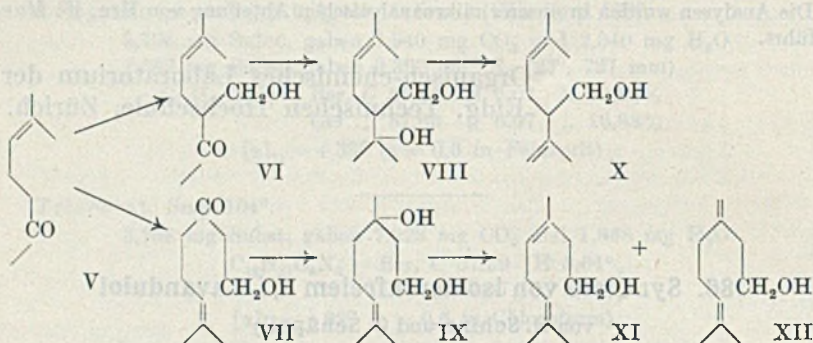
³⁾ H. Schinz und J. P. Bourquin, Helv. 25, 1596 (1942).

⁴⁾ L. Ruzicka und A. Röthlisberger, publiziert erst in Helv. 18, 439 (1935).

⁵⁾ Der Zweck dieser Versuche war die Ausarbeitung eines Verfahrens zur Darstellung von Geraniol, welches auf die Sesquiterpenreihe zur Gewinnung von synthetischem Farnesol hätte übertragen werden sollen.

⁶⁾ H. Schinz und J. P. Bourquin, l. c.

Methyl-heptenon (V) wurde in Gegenwart von Bariumhydroxyd mit Formaldehyd kondensiert. Dabei findet gleichzeitig Reaktion an der Methyl- und der Methylengruppe statt und es bildet sich ein Gemisch der beiden Keto-Alkohole VI und VII. Daraus erhielt man



mit Methylmagnesiumjodid die Glykole VIII und IX, welche bei der Wasserabspaltung die primären, doppelt ungesättigten Alkohole X, XI und XII liefern; denn nach einer Regel, deren Richtigkeit durch zahlreiche Beispiele belegt ist¹⁾, gehen primär-tertiäre 1,3-Glykole bei Entfernung von einer Molekel Wasser ausschliesslich in β,γ - und nie in α,β -ungesättigte primäre Alkohole über. Obwohl die höher siedenden Isomeren XI und XII durch fraktionierte Destillation teilweise abgetrennt werden können, ist eine vollständige Reinigung des Alkohols X auf diese Weise nicht möglich. Auch die Verwendung kristallisierter Derivate, sei es am Endprodukt oder auf der Zwischenstufe der Keto-Alkohole (VI und VII)²⁾, führte nicht zum Ziel.

Wir haben deshalb eine andere Methode ausgearbeitet, nach der man den Keto-Alkohol (VI) auf direktem Weg in reiner Form erhält. Daraus lässt sich dann mittels der oben angegebenen Reaktionen isomerenfreies *d,l*-Lavandulol gewinnen.

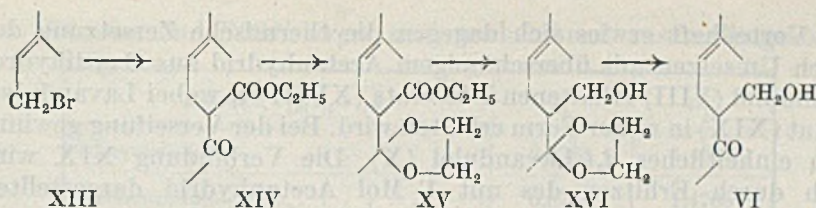
Isopren-hydrobromid (XIII) wird mit Natriumacetessigester zu Isopentenyl-acetessigester (XIV) kondensiert. Hierauf wird die Keto-gruppe dieser Verbindung durch Überführen ins Äthylenacetal³⁾ blockiert. Die Reduktion des acetalisierten β -Keto-esters (XV) mit Natrium und Alkohol liefert in guter Ausbeute die Verbindung (XVI)⁴⁾, welche bei der Spaltung der Acetalgruppe reinen α -Acetyliso-heptenylalkohol (VI) ergibt.

¹⁾ A. Pfau und Pl. A. Plattner, Helv. 15, 1250 (1932).

²⁾ Die Versuche zur Trennung der Keto-Alkohole wurden von E. Moor, Diplomarbeit 1941, ausgeführt.

³⁾ E. Salmi, B. 71, 1803 (1938); M. Kühn, J. pr. [2] 156, 103 (1940).

⁴⁾ Ausser einem misslungenen Versuch von Bouveault und Blanc selbst (Bl. [3] 31, 1213 (1904)) mit Lävulinsäure-propylester-diäthylacetal wurde u. W. in der Literatur noch nie eine Reduktion eines acetalisierten Keto-esters mit Natrium und Alkohol (sog. „Reduktion nach Bouveault-Blanc“) beschrieben. Das Versagen im erwähnten Fall dürfte



Der so dargestellte Keto-alkohol (VI) siedet scharf bei 122—123° (11 mm) und das Allophanat zeigt sofort den konstanten Smp. 146°. Bei der Kondensation von Methyl-heptenon mit Formaldehyd erhielt man dagegen ein von 120—130° (11 mm) übergehendes Produkt, dessen Allophanester roh bei ca. 120° schmolz und dessen Schmelzpunkt auch nach 4-maliger Reinigung nur bis 138° stieg¹⁾.

Die Dehydratisierung des aus dem Keto-alkohol (VI) mit Methylmagnesiumjodid erhaltenen Glykols (VIII) wurde von *Ruzicka* und *Röthlisberger* durch mehrstündige Behandlung mit Phthalsäureanhydrid bei höherer Temperatur ausgeführt²⁾. Diese Methode hat jedoch gewisse Nachteile. Zum Teil werden 2 Molekeln Wasser abgespalten, wobei man Kohlenwasserstoffe erhält³⁾. Ferner bildet sich meistens noch ein anderes Nebenprodukt, das aus einem nur wenig höher siedenden Mono-alkohol mit zwei Sauerstoffatomen besteht. Im vorliegenden Falle konnte dieses Produkt in Form seines bei 180° schmelzenden Allophanates gefasst werden. Die Verbindung stellt wahrscheinlich einen Oxydo-alkohol, entsprechend Formel XVII, dar⁴⁾.

darauf zurückzuführen sein, dass das Ausgangsmaterial der genannten Autoren überhaupt kein Acetal war, da der von ihnen angegebene Siedepunkt nicht stimmen kann. Wir beobachten, die von uns mit Erfolg ausgeführte Reaktion auf weitere Beispiele von Ketoestern (α, β, γ) auszudehnen. Die Methode dürfte sich zur Darstellung mancher sonst nur schwierig zugänglicher Keto-alkohole als nützlich erweisen.

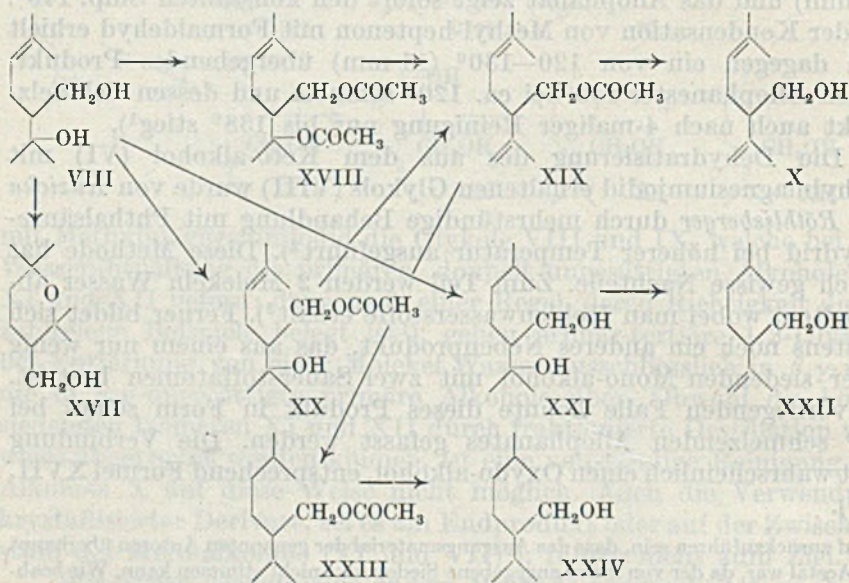
¹⁾ *E. Moor*, l. c.

²⁾ Die angegebenen Autoren erhitzen das Gemisch 8 Stunden auf 150°. Diese Methode wurde von *H. Schinz* und *P. H. Müller*, *Helv.* **27**, 60 (1944) auch zur Darstellung des „Sesquilavandulols“ verwendet. Die Arbeitsweise wurde mit Erfolg dahin variiert, dass man nur kurze Zeit (35 Minuten) auf 180—190° erhitzte.

³⁾ Nach *Pfau* und *Plattner*, l. c., entstehen aus primär-tertiären 1,3-Glykolen mit den meisten Wasserabspaltungsmitteln ausser Essigsäureanhydrid 10—25% Kohlenwasserstoffe.

⁴⁾ *Pfau* und *Plattner* beobachteten dieses sauerstoffreichere Nebenprodukt bei der Dehydratisierung von 2,6-Dimethyl-octen-(2)-diol-(6,8). Die Bildung des Pyranringes ist durch intramolekulare Anlagerung des tertiären Hydroxyls an die γ, δ -ständige Doppelbindung zu erklären. Solche aus γ, δ -ungesättigten Oxyverbindungen entstandene cyclische Oxyde wurden schon von verschiedenen Autoren isoliert. Vgl. *O. Wallach*, *A.* **275**, 171 (1893); *H. D. Law*, *Soc.* **101**, 1023 (1912); *J. Doewre*, *Bl.* [4] **45**, 356 (1929); *H. Rupe* und *G. Lang*, *Helv.* **12**, 1133 (1929); *B. A. Kilby* und *F. B. Kipping*, *Soc.* **1939**, 437. Der Alkohol von *Ruzicka* und *Röthlisberger* enthielt wahrscheinlich ausser den isomeren Alkoholen $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$ auch geringe Mengen dieses Oxydo-alkohols. Beim „Sesquilavandulol“ von *Schinz* und *Müller*, l. c., scheint sich das analoge Nebenprodukt trotz gleicher Lage der Doppelbindung in Bezug auf die Hydroxylgruppe nicht gebildet zu haben.

Vorteilhaft erwies sich dagegen die thermische Zersetzung des durch Umsetzen mit überschüssigem Acetanhydrid aus Oxydihydro-lavandulol (VIII) erhaltenen Diacetats (XVIII)¹⁾, wobei Lavandulyl-acetat (XIX) in reiner Form erhalten wird. Bei der Verseifung gewinnt man einheitliches *d,l*-Lavandulol (X). Die Verbindung XIX wird auch durch Erhitzen des mit 1 Mol Acetanhydrid dargestellten Glykolmonoacetats (XX) mit etwas Jod rein erhalten.



Das auf diese Weise hergestellte, isomerenfreie *d,l*-Lavandulol gibt ein Allophanat vom gleichen Smp. 117—118° wie das Naturprodukt²⁾ und bei der Mischprobe der beiden Präparate tritt keine Schmelzpunktserniedrigung ein. Die Tatsache der gleichen Schmelzpunkte ist ein glücklicher Zufall. Eine optisch aktive Verbindung und das entsprechende Racemat können ebenso gut bei verschiedenen Temperaturen schmelzen. Dies ist in unserm Beispiel für die beiden 3,5-Dinitro-benzoate der Fall, welche die Smp. 59—60° bzw. 75° aufweisen.

Die physikalischen Daten des reinen *d,l*-Lavandulols sowie diejenigen der natürlich vorkommenden Verbindung und des Alkohols

¹⁾ Pfa \ddot{u} und Plattner, l. c., fanden, dass bei dem unter 1 zitierten Beispiel von allen untersuchten Wasserabspaltungsmitteln einzig mit Essigsäure-anhydrid das sauerstoffreichere Nebenprodukt nicht auftrat.

²⁾ Das Allophanat des Alkohols von Ruzicka und Röhrlisberger schmolz dagegen bei 113—114°, vgl. H. Schinz und C. F. Seidel, l. c., 1589.

von *Ruzicka* und *Röthlisberger* sind nachstehend zusammengestellt:

Alkohol $C_{10}H_{18}O$ $\sqrt{2}$	d_4^{17}	n_D^{17}
<i>l</i> -Lavandulol ¹⁾	0,8785	1,4683 ²⁾
<i>d,l</i> -Lavandulol	0,8794	1,4705
Alkohol von <i>Ruzicka</i> und <i>Röthlisberger</i> ³⁾	0,8837	1,4711

Sowohl der freie Alkohol als auch das Acetat sind geruchlich von den entsprechenden Naturverbindungen nicht zu unterscheiden.

Durch Hydrierung des Oxydihydro-lavandulols (VIII) erhielt man überdies das gesättigte Glykol XXI und daraus auf analoge Weise wie bei der Darstellung von Verbindung X, d. h. durch Pyrolyse des Diacetats und anschliessende Verseifung das *d,l*- γ , δ -Dihydro-lavandulol (XXII)⁴⁾. Diese Verbindung weicht in ihren Daten $d_4^{17} = 0,8492$ und $n_D^{17} = 1,4489$ beträchtlich von dem früher beschriebenen isomeren *d,l*- β , γ -Dihydro-lavandulol ab⁵⁾. Sie wurde durch das bei 121° schmelzende Allophanat charakterisiert. Bei der Mischprobe mit dem entsprechenden Derivat der β , γ -Dihydro-Verbindung vom praktisch gleichen Schmelzpunkt tritt eine Erniedrigung von ca. 20° ein. Der freie Alkohol riecht nach Orangen, das Acetat erinnert an Fichtennadeln.

Da im γ , δ -Dihydro-lavandulol nur noch die bei der Wasserabspaltung aus dem primär-tertiären 1,3-Glykol entstandene Doppelbindung vorliegt, lässt sich deren Lage leicht feststellen. Beim Ozonisieren wurde eine reichliche Menge Formaldehyd, jedoch gar kein Aceton nachgewiesen, wodurch die β , γ -Lage der bei der Dehydratisierung gebildeten Doppelbindung im γ , δ -Dihydro-lavandulol und somit auch im *d,l*-Lavandulol eindeutig bewiesen ist.

Schliesslich wurde durch Hydrierung des Lavandulyl-acetats (XIX) zu XXIII und nachfolgende Verseifung *d,l*-Tetrahydro-

¹⁾ *H. Schinz* und *C. F. Seidel*, l. c.

²⁾ Der relativ tiefe Brechungsindex der Naturverbindung ist vielleicht durch die im Produkt noch vorhandene Limonenform bedingt, denn nach 20minütigem Behandeln mit Eisessig am Wasserbad, wobei quantitative Umwandlung in die Terpinolenform stattfindet, wurde $n_D^{17} = 1,4709$ gefunden; vgl. *J. P. Bourquin*, Diss. E.T.H. 1942, p. 71.

³⁾ *Helv. 18*, 443 (1935); ein von *Schinz* und *Seidel*, l. c., nach der gleichen Vorschrift hergestelltes Präparat zeigte in Dichte und Refraktion die noch wesentlich höhern Werte $d_4^{17} = 0,8870$, $n_D^{17} = 1,4718$.

⁴⁾ Da im γ , δ -Dihydro-lavandulol die von der funktionellen Gruppe weiter entfernt liegende Doppelbindung abgesättigt ist, lässt sich dieser Alkohol mit dem Bupleurol von *Francesconi* und *Sernagiotto*, R.A.L. [V] **22**, I, 34, 148 (1913) vergleichen, das sich in ähnlicher Weise vom Geraniol ableitet. Die Konstitution der letztern Verbindung scheint allerdings nicht ganz sicher zu sein.

⁵⁾ *H. L. Simon*, *Ad. Kaufmann jr.* und *H. Schinz*, *Helv.* **29**, 1134 (1946). Das mit dem Citronellol nahe verwandte β , γ -Dihydro-lavandulol zeigte $d_4^{17} = 0,8612$ und $n_D^{17} = 1,4576$.

lavandulol (XXIV) hergestellt. Nach Schmelzpunkt und Mischprobe des Allophanats (99—100°¹⁾) war es identisch mit früher beschriebenen Präparaten, die durch katalytische Reduktion anderer synthetischer Verbindungen mit Lavandulol-Skelett erhalten worden waren²⁾. Mit dem bei 101—102° schmelzenden Allophanester des durch Hydrieren von *l*-Lavandulol erhaltenen Tetrahydro-alkohols tritt eine geringe Schmelzpunktserniedrigung von 1° ein, wie wir es beim Vergleich optisch aktiver Verbindungen mit den entsprechenden Racematen auch in andern Fällen schon beobachtet haben³⁾.

Der Tetrahydro-alkohol und sein Acetat sind geruchlich weniger interessant als die ungesättigten Verbindungen.

Wir danken der Firma *Chuil, Naef & Cie., Firmenich & Cie., Succrs.*, Genf und der *Rockefeller Foundation*, New York für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil⁴⁾

Isopentenyl-acetessigester (XIV)⁵⁾.

Isopren-hydrobromid (XIII). Diese Substanz wurde aus Dimethyl-vinyl-carbinol (sog. tertiärer Isoprenalkohol) und Phosphortribromid nach einer früher mitgeteilten Vorschrift⁶⁾ dargestellt. Man erhielt das bei 76—77° (120 mm) siedende primäre Halogenid in einer Ausbeute von 87%.

Kondensation mit Acetessigester. In eine Lösung von 11,5 g Natrium in 165 cm³ absolutem Alkohol wurden 65 g Acetessigester langsam eingetragen und hierauf unter Rühren und Eiskühlung innert 1½ Stunden 74,5 g Isopren-hydrobromid zugetropft. Es begann sich bald Natriumbromid krystallin abzuscheiden. Nach Stehenlassen über Nacht bei Zimmertemperatur erhitze man 1½ Stunden auf dem Wasserbad, goss vom Natriumbromid ab und entfernte die Hauptmenge des Alkohols durch Absaugen. Die Aufarbeitung mit Eiswasser und Äther ergab neben etwas Vor- und Nachlauf 78,6 g Reaktionsprodukt vom Sdp. 117—120° (13 mm), entspr. 79% Ausbeute. Eine Mittelfraktion vom Sdp. 118° (13 mm) zeigte

$$d_4^{10} = 0,9706; n_D^{10} = 1,4486; M_D \text{ ber. für } C_{11}H_{18}O_3 \sqrt{1} \text{ 54,19 gef. 54,74}$$

Eine noch etwas höhere Ausbeute kann erreicht werden, wenn die Bereitung des Natriumacetessigesters mittels einer Suspension von Natriumäthylat in Äther geschieht und auch die Kondensation mit dem Bromid in diesem Lösungsmittel ausgeführt wird.

Äthylacetal des Isopentenyl-acetessigesters (XV).

32,7 g Keto-ester XIV und 11,2 g (entspr. 10% Überschuss) Äthylenglykol wurden mit 20 cm³ Benzol übergossen. Das Glykol bleibt zum grössten Teil ungelöst. Nach Zusatz

¹⁾ Das Allophanat aus der Tetrahydroverbindung des Alkohols von *Ruzicka* und *Röhlisberger* schmilzt bei 91—92°, vgl. *H. Schinz* und *C. F. Seidel*, l. c., 1577, 1590.

²⁾ z. B. aus synthetischem Isolavandulol, *H. Schinz* und *J.-P. Bourquin*, l. c., 1610, sowie aus *d,l-β,γ*-Dihydro-lavandulol, vgl. *H. L. Simon, Ad. Kaufmann jr.* und *H. Schinz*, l. c., 1140/41.

³⁾ z. B. beim Vergleich der Allophanate von optisch aktivem Dihydro-citronellol vom Smp. 122—123° und Tetrahydro-geraniol vom Smp. 119—120°, *H. Schinz* und *J.-P. Bourquin*, l. c., 1596.

⁴⁾ Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

⁵⁾ Die Verbindung wurde schon früher von *W. Ipatiew*, *B. 34*, 595 (1901) aus 2-Methyl-2,4-dibrombutan dargestellt.

⁶⁾ *H. L. Simon, Ad. Kaufmann jr.* und *H. Schinz*, *Helv. 29*, 1137 (1946).

von 25 mg Benzolsulfosäure¹⁾ wird das Ganze im Ölbad auf 130–140° erhitzt. Das bei der Reaktion entstehende Wasser wird mit Hilfe des Benzols fortlaufend azeotrop abdestilliert und in einem oben mit Rückflusskühler versehenen Wasserabscheider aufgefangen. Nach 4 Stunden hatte sich etwas mehr als die theoretische Menge Wasser gebildet (3,2 statt 2,9 cm³ 2)). Das Benzol wurde durch Abdestillieren entfernt, der Rückstand in Äther aufgenommen und zur Entfernung des überschüssigen Glykols und des Katalysators mit Wasser und Natriumhydrogencarbonatlösung geschüttelt. Zum Schluss wurde mit Wasser nachgewaschen. Die Destillation bei 11 mm ergab:

- 1) 120–129° 6,7 g Vorlauf 2) 130–137° 29,7 g Acetal
3) 137–145° 0,8 g Nachlauf 4) Rückstand 1,5 g

Durch nochmaliges Acetalisieren des Vorlaufes kann eine Acetalausbeute von 85% erreicht werden. Eine Anetylfraktion vom Sdp. 94–97° (0,15 mm) zeigte:

$$d_4^{17} = 1,027; n_D^{17} = 1,4576; M_D \text{ ber. für } C_{13}H_{22}O_4 \sqrt{1} \ 64,50 \text{ gef. } 64,31$$

3,232 mg Subst. gaben 7,598 mg CO₂ und 2,605 mg H₂O

$C_{13}H_{22}O_4$	Ber. C 64,43	H 9,15%
	Gef. „ 64,16	„ 9,02%

Reduktion des acetalisierten Keto-esters (XV) mit Natrium und Alkohol.

32,1 g des Acetals XV wurden in 180 cm³ absolutem Alkohol gelöst und das Gemisch zum Sieden erhitzt. Unter Turbinieren wurden innert 15 Minuten 25 g Natrium (100% Überschuss) portionenweise eingetragen und gleichzeitig nach und nach weitere 200 cm³ absoluter Alkohol zufließen gelassen. Man achtete darauf, dass die Ölbadtemperatur 95–105° nicht überstieg, um eine Anlagerung von Alkohol an die Doppelbindung unter dem Einfluss des Natriumäthylats³⁾ zu vermeiden. Nach der üblichen Aufarbeitung, d. h. Verseifung der nicht reduzierten Esteranteile und Abblasen des Äthylalkohols wurde das nicht wasserdampfflüchtige Reduktionsprodukt mit Äther von der wässrig-alkalischen Schicht abgetrennt, neutral gewaschen und bei 11 mm destilliert:

- 1) 123–133° 1,6 g Vorlauf 2) 134–136° 19,7 g Acetal des Keto-alkohols, entspr. 74% Ausbeute 3) Rückstand 0,5 g

Eine Mittelfraktion vom Sdp. 136° zeigte:

$$d_4^{18} = 1,020; n_D^{18} = 1,4728; M_D \text{ ber. für } C_{11}H_{20}O_3 \sqrt{1} \ 55,14 \text{ gef. } 55,00$$

3,792 mg Subst. gaben 9,163 mg CO₂ und 3,403 mg H₂O

$C_{11}H_{20}O_3$	Ber. C 65,97	H 10,07%
	Gef. „ 65,95	„ 10,05%

Allophanat. Das aus 0,25 g des acetalisierten Keto-alkohols mit überschüssiger 30-proz. ätherischer Cyansäurelösung hergestellte Derivat schmolz nach 3-mal Umkristallisieren aus einem Gemisch von Benzol und Cyclohexan konstant bei 102–103°.

3,778 mg Subst. gaben 7,550 mg CO₂ und 2,630 mg H₂O

$C_{13}H_{22}O_6N_2$	Ber. C 54,53	H 7,75%
	Gef. „ 54,54	„ 7,79%

Das Acetal wird also durch die Cyansäure bei Zimmertemperatur nicht gespalten.

Spaltung des Acetals (XVI) zum freien Keto-alkohol (VI)

Da β -Keto-alkohole empfindliche Substanzen sind, wurde die Spaltung durch Verdrängen mit Aceton in Gegenwart geringer Mengen eines sauren Katalysators ausgeführt.

19 g Acetal in 190 cm³ wasserfreiem Aceton wurden nach Zusatz von 50 mg Benzolsulfosäure 1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Darauf wurde das Lösungsmittel bei +5° abgesaugt, der Rückstand in Äther aufgenommen und mit Wasser und Natrium-

¹⁾ Nach *E. Salmi*, B. 71, 1803 (1938); vgl. auch *M. Kühn*, J. pr. [2] 156, 103 (1940).

²⁾ Die etwas zu grosse Wassermenge ist auf teilweise Dehydratisierung des überschüssigen Glykols unter dem Einfluss der Benzolsulfosäure zurückzuführen.

³⁾ *L. Ruzicka* und *H. Schinz*, Helv. 17, 1603 (1934).

hydrogencarbonatlösung gewaschen. Neben 0,8 g Vorlauf und 0,7 g Rückstand wurden 13,3 g (90%) Keto-alkohol (VI) vom Sdp. 122–123° (11 mm) erhalten.

$$d_4^{20} = 0,9549; n_D^{20} = 1,4656; M_D \text{ ber. für } C_9H_{16}O_2 \sqrt{1} \ 44,83 \text{ gef. } 45,26$$

$$3,902 \text{ mg Subst. gaben } 9,869 \text{ mg } CO_2 \text{ und } 3,602 \text{ mg } H_2O$$

$$C_9H_{16}O_2 \quad \text{Ber. C } 69,19 \quad H \ 10,32\%$$

$$\text{Gef. } \ , \ 69,02 \quad \ , \ 10,33\%$$

Allophanat: Dieses schmolz schon nach 1-mal Umkrystallisieren aus Benzol konstant bei 146°.

$$3,696 \text{ mg Subst. gaben } 7,379 \text{ mg } CO_2 \text{ und } 2,470 \text{ mg } H_2O$$

$$C_{11}H_{18}O_4N_2 \quad \text{Ber. C } 54,53 \quad H \ 7,49\%$$

$$\text{Gef. } \ , \ 54,49 \quad \ , \ 7,48\%$$

2, 4-Dinitrophenyl-pyrazolin. Bei 10-minütigem Erwärmen mit einer methylalkoholischen Lösung von 2, 4-Dinitrophenylhydrazin-hydrochlorid bildete sich ein Derivat, das beim Abkühlen in feinen, roten Nadeln krystallisierte. Nach Waschen mit salzsäurehaltigem Methanol und 3-maligem Umkrystallisieren aus reinem Methanol wurde der konstante Smp. 117° erreicht.

$$3,660 \text{ mg Subst. gaben } 7,597 \text{ mg } CO_2 \text{ und } 1,844 \text{ mg } H_2O$$

$$C_{15}H_{18}O_4N_4 \quad \text{Ber. C } 56,59 \quad H \ 5,70\%$$

$$\text{Gef. } \ , \ 56,65 \quad \ , \ 5,64\%$$

Das Derivat ist ein Pyrazolin, da es ein Mol H₂O weniger enthält als das Dinitrophenylhydrazon.

Oxydihydro-lavandulol (VIII).

12,8 g reinen Keto-alkohol (VI) liess man bei -15° zu einer aus 5,0 g Magnesiumspänen und 29,0 g Methyljodid (entspr. je 2½ Mol) bereiteten Grignard'schen Lösung in 70 cm³ absolutem Äther zutropfen. Nach Stehenlassen über Nacht wurde das Gemisch ½ Stunde auf dem Wasserbad zum Kochen des Lösungsmittels erhitzt und hierauf mit Eis-Ammoniumchlorid-Kältemischung und Äther aufgearbeitet. Neben einem geringen, nach Lavandulol riechenden Vorlauf wurden 12,1 g (entspr. 85%) Glykol vom Sdp. 94–96° (0,05 mm) und 1 g Rückstand erhalten.

$$d_4^{22} = 0,9392; n_D^{22} = 1,4688; M_D \text{ ber. für } C_{10}H_{20}O_2 \sqrt{1} \ 50,96 \text{ gef. } 51,01$$

$$4,066 \text{ mg Subst. gaben } 10,385 \text{ mg } CO_2 \text{ und } 4,198 \text{ mg } H_2O$$

$$C_{10}H_{20}O_2 \quad \text{Ber. C } 69,72 \quad H \ 11,70\%$$

$$\text{Gef. } \ , \ 69,70 \quad \ , \ 11,55\%$$

Allophanat. Der Allophanester ist so schwer löslich, dass er sich von den nach unserer Arbeitsweise immer gleichzeitig entstehenden Polymeren der Cyansäure nicht trennen lässt.

Wasserabspaltung aus Oxydihydro-lavandulol (VIII) mit Phthalsäureanhydrid.

3,9 g des Glykols VIII wurden mit 6,9 g Phthalsäureanhydrid (entspr. 2 Mol) unter gelegentlichem Umschwenken 15 Minuten im Ölbad auf 175–185° erhitzt¹⁾. Das abgepaltene Wasser destillierte mit einigen Tropfen eines dünnflüssigen Öles (Kohlenwasserstoff) weg und wurde in einem Röhrchen aufgefangen. Da offensichtlich teilweise Zerstörung des Produktes eintrat, wurde das Gemisch während weitem 20 Minuten auf nur noch 100° erwärmt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch in einer Reibschale mit Äther verrieben und der Ätherextrakt in saure und neutrale Teile getrennt. Bei der Verseifung der sauren Teile (Phthalestersäure und Phthalsäure) erhielt man ein uneinheitliches Alkoholgemisch, das nach 3-maliger, sorgfältiger Destillation bei 13 mm folgende Fraktionen lieferte:

¹⁾ Analog dem von Schinz und Müller, l. c., modifizierten Verfahren von Ruzicka und Röhliberger.

1) 97° 0,21 g 2) 97—100° 0,53 g 3) 100—110° 0,31 g Rückstand 0,6 g

Alle 3 Fraktionen waren unrein. Besonders 3 wies einen Nebengeruch nach Kümmel auf. Auch Fraktion 1 enthielt bereits mehr als 1 Atom Sauerstoff ($C_{10}H_{18}O$ Ber. C 77,86 H 11,76% Gef. C 76,24 H 11,60%). Zur weitem Reinigung wurden alle Fraktionen ins Allophanat verwandelt und nach dem Dreieckschema umkrystallisiert. Dabei gelang es, neben dem Derivat des Lavandulols einen schwerer löslichen Allophanester vom Smp. 180° zu isolieren, der den höher siedenden Anteilen entsprach.

3,770 mg Subst. gaben	7,770 mg CO_2	und	2,686 mg H_2O
3,424 mg Subst. gaben	0,335 $cm^3 N_2$	(17°, 724 mm)	
$C_{12}H_{22}O_4N_2$ (aus $C_{10}H_{20}O_2$)	Ber. C 55,79	H 8,58	N 10,85%
$C_{12}H_{20}O_4N_2$ (aus $C_{10}H_{18}O_2$)	„ „ 56,23	„ 7,87	„ 10,95%
	Gef. „ 56,24	„ 7,97	„ 10,97%

Die Ausgangssubstanz muss also ein Monoalkohol mit 2 Sauerstoffatomen sein. Da die Analyse auf eine Verbindung stimmt, die 2 Wasserstoffatome weniger besitzt als der Oxydo-alkohol XVII, muss man annehmen, dass das Allophanat noch nicht rein war. Ein Verlust von 2 Wasserstoffatomen wäre schwierig zu erklären, da das Reaktionsprodukt keine dehydrierenden Stoffe enthält.

Der gleiche Alkohol mit 2 Sauerstoffatomen wird übrigens durch Erhitzen von Oxydihydro-lavandulol mit 100-proz. Ameisensäure am Wasserbad als Formiat erhalten. Aus 1,30 g der Verbindung VIII werden z. B. nach $\frac{3}{4}$ -stündiger Behandlung und nachfolgender Verseifung des Ameisensäure-esters 0,37 g des bei 110° (12 mm) siedenden Alkohols erhalten. Die Substanz ist gegen Tetranitromethan gesättigt. Das Allophanat schmolz nach 2-maligem Umkrystallisieren aus Benzol und 1-mal aus Methylalkohol konstant bei 180° und erwies sich als identisch mit dem oben beschriebenen Produkt.

d,l-Lavandulyl-acetat (XIX) aus Oxydihydro-lavandulyl-diacetat (XVIII).

Acetylierung des Glykols VIII. 3,77 g Glykol wurden unter Zugabe von 3 Tropfen absolutem Pyridin mit 8,8 g (entspr. 4 Mol) frisch destilliertem Acetanhydrid in einem *Vigreux*-Kolben $\frac{1}{2}$ Stunde auf 175—185° Ölbadtemperatur erhitzt. Die entstandene Essigsäure wurde unter 650 mm fortlaufend abdestilliert. Der Rückstand siedete quantitativ bei 143—144° (12 mm.); d_4^{20} 0,9773; n_D^{20} 1,4560.

Pyrolyse zum Lavandulyl-acetat (XIX). Die Zersetzung erfolgte bei einer Badtemperatur von 250—270°; dabei destillierte ein Gemisch vom Sdp. 185—195° (600 mm) über, das aus Lavandulyl-acetat und Essigsäure bestand. Es blieb praktisch kein Rückstand. Das Destillat wurde in Äther aufgenommen, mit Sodalösung und Wasser gewaschen und im *Widmer*-Kolben fraktioniert destilliert. Man erhielt 3,08 g (entspr. 71% in Bezug auf Glykol) geruchreines Lavandulyl-acetat vom Sdp. 105—107° (13 mm) und 0,7 g Nachlauf vom Sdp. 135—145° (13 mm). Durch nochmalige Behandlung des Nachlaufs wurde eine weitere Menge Lavandulyl-acetat gewonnen. Eine Mittelfraktion vom Sdp. 106—107° (13 mm) zeigte:

$d_4^{17} = 0,9122$; $n_D^{17} = 1,4561$; M_D ber. für $C_{12}H_{20}O_2$	$\sqrt{2}$ 58,35	gef. 58,47
3,932 mg Subst. gaben	10,541 mg CO_2	und 3,532 mg H_2O
$C_{12}H_{20}O_2$	Ber. C 73,42	H 10,27%
	Gef. „ 73,16	„ 10,05%

d,l-Lavandulol (X).

Verseifung des Lavandulyl-acetats (XIX). 1,5 g des Acetats wurden mit 8 cm^3 10-proz. methylalkoholischer Kalilauge 1 Stunde auf dem Wasserbad verseift. Bei der Aufarbeitung erhielt man 1,05 g geruchreines Lavandulol vom Sdp. 100—101° (16 mm).

$$d_4^{17} = 0,8798; n_D^{17} = 1,4710$$

Allophanat. Aus 1,0 g Lavandulol wurden mit 10 cm³ 30-proz. absolut-ätherischer Cyansäurelösung 1,2 g Rohallophanat gewonnen. Nach Umkrystallisieren aus einem Gemisch von Benzol und Cyclohexan schmolz die Hauptmenge bei 117–118°.

3,648 mg Subst. gaben 8,018 mg CO₂ und 2,688 mg H₂O
 C₁₂H₂₀O₂N₂ Ber. C 59,98 H 8,38%
 Gef. „ 59,98 „ 8,24%

Bei der Mischprobe mit einem Allophanat vom Schmelzpunkt ebenfalls 117–118° aus natürlichem *l*-Lavandulol trat keine Spur einer Schmelzpunktserniedrigung ein.

Durch 5-malige Reinigung konnte eine bei 119° schmelzende Spitzenfraktion abgetrennt werden, welche mit einem bei 120° schmelzenden Allophanester eines mit Essigsäure isomerisierten natürlichen Lavandulols¹⁾ ebenfalls keine Erniedrigung des Schmelzpunktes zeigte.

Spaltung des Allophanats. Aus 0,9 g Allophanat vom Smp. 117–118° wurden durch 40 Minuten langes Erhitzen mit 3 cm³ 20-proz. methylalkoholischer Kalilauge am kochenden Wasserbad und nachherige Aufarbeitung mit Wasser und Petroläther 0,45 g *d,l*-Lavandulol vom konstanten Sdp. 93° (12 mm) gewonnen.

$d_4^{17} = 0,8794$; $n_D^{17} = 1,4705$; M_D ber. für C₁₀H₁₈O $\bar{2}$ 48,97 gef. 48,93
 3,750 mg Subst. gaben 10,671 mg CO₂ und 3,944 mg H₂O
 C₁₀H₁₈O Ber. C 77,86 H 11,76%
 Gef. „ 77,66 „ 11,77%

3,5-Dinitrobenzoat. Aus 0,11 g Lavandulol wurden nach der Pyridinmethode in Benzol 0,19 g fester Ester vom Rohsmp. 73–74° erhalten, der nach 2-mal Umkrystallisieren aus Petroläther konstant bei 75° schmolz²⁾ und lange, feine Nadeln bildete.

3,650 mg Subst. gaben 7,856 mg CO₂ und 1,889 mg H₂O
 C₁₇H₂₀O₆N₂ Ber. C 58,61 H 5,79%
 Gef. „ 58,74 „ 5,79%

Der Mischschmelzpunkt mit dem 3,5-Dinitrobenzoesäure-ester des *l*-Lavandulols vom Smp. 59–60° lag bei 71–73°; es tritt also keine Schmelzpunktserniedrigung ein. Mit dem blättchenförmig krystallisierenden Dinitrobenzoat des synthetischen Iso-lavandulols vom Smp. 74–75°³⁾ trat dagegen eine solche von 15° ein.

d,l-Lavandulyl-acetat (XIX) aus Oxydihydro-lavandulyl-monoacetat (XX).

Monoacetylierung des Glykols (VIII). 3,85 g Glykol wurden mit 2,50 g (entspr. 1,1 Mol) Essigsäure-anhydrid vermischt und nach Zusatz von 3 Tropfen absolutem Pyridin, wie beim Diacetat angegeben, acetyliert. Man erhielt 4,36 g (91%) des bei 139–140° (13 mm) siedenden Glykol-mono-acetats.

$d_4^{17} = 0,9725$; $n_D^{17} = 1,4616$; M_D ber. für C₁₂H₂₂O₃ $\bar{1}$ ber. 60,33 gef. 60,50
 3,738 mg Subst. gaben 9,189 mg CO₂ und 3,354 mg H₂O
 C₁₂H₂₂O₃ Ber. C 67,25 H 10,35%
 Gef. „ 67,09 „ 10,04%

Wasserabspaltung. 1,85 g Glykol-mono-acetat XX wurden mit einem Körnchen Jod während ½ Stunde im Ölbad auf 160–170° erhitzt. Dabei destillierten einige Tropfen Wasser weg. Hierauf trieb man das entstandene ungesättigte Acetat bei 12 mm über. nahm das vom Jod gelb gefärbte Destillat in Äther auf, entfärbte die Ätherlösung mit Natriumhydrogensulfid und wusch mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser

¹⁾ H. Schinz und C. F. Seidel, Helv. 25, 1584 (1942).

²⁾ Das Dinitrobenzoat des Alkohols von Ruzicka und Röthlisberger schmolz bei 65–67° (klar 68–69°).

³⁾ H. Schinz und J. P. Bourquin, l. c., 1609.

nach. Bei der Destillation wurden 1,05 g (62%) noch etwas kohlenwasserstoffhaltiges Lavandulyl-acetat vom Sdp. 100–108° (12 mm) und 0,27 g Nachlauf erhalten. Die Verseifung mit methylalkoholischer Kalilauge ergab 0,69 g freien Alkohol vom Sdp. 92–95° (14 mm).

Das Allophanat (roh 0,63 g) aus diesem Produkt schmolz nach 2-mal Umkrystallisieren aus Benzol konstant bei 117–117,5° und gab mit dem über das Glykoldiacetat dargestellten *d,l*-Lavandulyl-allophanat keine Schmelzpunktserniedrigung.

Bei der Wasserabspaltung mit Phosphortribromid und Pyridin (1 Mol) erhielt man ein Lavandulol, dessen Allophanester nur bis zum Smp. 113° gebracht werden konnte.

d, l- γ, δ -Dihydro-lavandulol (XXII).

Gesättigtes Glykol (XXI). Bei der Hydrierung von 3,9 g Oxydihydro-lavandulol (VIII) in Eisessig und in Gegenwart von Platinosyd wurden 3,7 g quantitativ bei 102° (0,3 mm) siedendes, gegen Tetrannitromethan gesättigtes Glykol gewonnen.

$$d_4^{16} = 0,9140; n_D^{16} = 1,4499; M_D \text{ ber. für } C_{10}H_{22}O_2 \text{ 51,42 gef. 51,25}$$

$$3,805 \text{ mg Subst. gaben 9,601 mg CO}_2 \text{ und 4,348 mg H}_2\text{O}$$

$$C_{10}H_{22}O_2 \quad \text{Ber. C 68,91 H 12,72\%}$$

$$\text{Gef. ,, 68,86 ,, 12,79\%}$$

Acetylierung zum Diacetat und Abspaltung von 1 Mol Essigsäure. 2,7 g des gesättigten Glykols XXI wurden wie oben das Glykol VIII mit 4 Mol Acetanhydrid und einer Spur Pyridin acetyliert und so das konstant bei 94° (0,25 mm) siedende Diacetat gewonnen. Durch thermische Zersetzung bei 270–290° wurden 1,46 g γ, δ -Dihydro-lavandulyl-acetat vom Sdp. 102–103° (14 mm), sowie 1,17 g bei 137° siedender Nachlauf gewonnen. Der letztere lieferte bei erneuter Pyrolyse weitere 0,76 g ungesättigtes Produkt.

$$d_4^{15} = 0,8870; n_D^{15} = 1,4394; M_D \text{ ber. für } C_{12}H_{22}O_2 \text{ 58,80 gef. 58,82}$$

$$3,790 \text{ mg Subst. gaben 10,068 mg CO}_2 \text{ und 3,817 mg H}_2\text{O}$$

$$C_{12}H_{22}O_2 \quad \text{Ber. C 72,68 H 11,18\%}$$

$$\text{Gef. ,, 72,49 ,, 11,26\%}$$

Allophanat des γ, δ -Dihydro-lavandulols. Der durch Verseifen des Acetats gewonnene freie Alkohol wurde ins Allophanat verwandelt, das nach 2-mal Umkrystallisieren aus Cyclohexan konstant bei 121° schmolz.

$$3,730 \text{ mg Subst. gaben 8,134 mg CO}_2 \text{ und 3,000 mg H}_2\text{O}$$

$$C_{12}H_{22}O_2N_2 \quad \text{Ber. C 59,48 H 9,15\%}$$

$$\text{Gef. ,, 59,52 ,, 9,00\%}$$

Die Mischprobe mit dem Allophanester des β, γ -Dihydro-lavandulols vom Smp. 121–122° schmolz bei 103–106°.

Spaltung des Allophanats. 0,50 g Allophanat ergaben bei der Verseifung mit 2 cm³ 15-proz. methylalkoholischer Kalilauge 0,23 g bei 94° (12 mm) siedendes γ, δ -Dihydro-lavandulol.

$$d_4^{17} = 0,8492; n_D^{17} = 1,4489; M_D \text{ ber. für } C_{10}H_{20}O \text{ 49,43 gef. 49,32}$$

$$3,532 \text{ mg Subst. gaben 9,935 mg CO}_2 \text{ und 4,097 mg H}_2\text{O}$$

$$C_{10}H_{20}O \quad \text{Ber. C 76,86 H 12,90\%}$$

$$\text{Gef. ,, 76,76 ,, 12,98\%}$$

Ozonisation. 0,20 g γ, δ -Dihydro-lavandulol wurden in 3 cm³ Kohlenstofftetrachlorid bei 0° ozonisiert, bis verdünnte Bromlösung nicht mehr entfärbt wurde. Der Gasstrom wurde nach dem Passieren der Substanzlösung durch eine mit Wasser gefüllte Vorlage geleitet, um während der Ozonisation bereits in flüchtiger Form entweichende Spaltprodukte festzuhalten. Nach Absaugen des Lösungsmittels wurde der Rückstand

durch Erhitzen mit 3 cm³ Wasser zersetzt. Dann wurde das Wasser bei gewöhnlichem Druck abdestilliert. Einen Teil des Destillates prüfte man mit Nitroprussidnatrium auf Aceton. Es trat damit auch nach langem Stehen keine Rotfärbung auf. Zum Nachweis des Formaldehyds wurde der Rest des Destillates, sowie das während der Ozonisation vorgelegte Wasser mit einer gesättigten Dimedonlösung versetzt und erwärmt. Man erhielt 0,10 g Formaldehyd-dimedon, entsprechend einer Ausbeute von 30% der Theorie. Da man erfahrungsgemäss bei Ozonisationen auf diese Weise 30% der theoretischen Formaldehydmenge ermittelt, darf man annehmen, dass das γ , δ -Dihydro-lavandulol vollständig aus der Limonenform besteht. Das Dimedonderivat zeigt nach 1-mal Umkrystallisieren aus Alkohol den Smp. 188°.

d, l-Tetrahydro-lavandulol (XXIV).

Hydrierung von *d, l*-Lavandulyl-acetat (XIX). 1,1 g Lavandulyl-acetat wurden in 3 cm³ Eisessig in Gegenwart von 15 mg Platinoxid hydriert. Innert 1 Stunde wurden 2 Mol Wasserstoff aufgenommen. Das gegen Tetranitromethan gesättigte Produkt siedete bei 99°.

$$d_4^{17} = 0,8716; n_D^{17} = 1,4290; M_D \text{ ber. für } C_{12}H_{24}O_2 \text{ 59,27 gef. 59,22}$$

$$3,892 \text{ mg Subst. gaben } 10,245 \text{ mg } CO_2 \text{ und } 4,140 \text{ mg } H_2O$$

$C_{12}H_{24}O_2$	Ber. C 71,95	H 12,08%
	Gef. „ 71,84	„ 11,92%

Verseifung des Tetrahydro-lavandulyl-acetats (XXIII). Der freie, gesättigte Alkohol (XXIV) wurde durch Verseifen mit 10-proz. methylalkoholischer Kalilauge gewonnen. Er zeigte Sdp. 96–97° (12 mm).

$$d_4^{17} = 0,8366; n_D^{17} = 1,4389; M_D \text{ ber. für } C_{10}H_{22}O \text{ 49,90 gef. 49,73}$$

$$3,758 \text{ mg Subst. gaben } 10,409 \text{ mg } CO_2 \text{ und } 4,645 \text{ mg } H_2O$$

$C_{10}H_{22}O$	Ber. C 75,88	H 14,01%
	Gef. „ 75,59	„ 13,83%

Allophanat. Schmelzpunkt nach 2-mal Umkrystallisieren aus Cyclohexan 99–100°. Das Präparat erwies sich auf Grund der Mischproben als identisch mit den durch Hydrieren von β , γ -Dihydro-lavandulol und von synthetischem Iso-lavandulol erhaltenen gesättigten Produkten. Der Mischschmelzpunkt mit dem Derivat der Tetrahydroverbindung von *l*-Lavandulol vom Smp. 101–102° lag bei 98–99°.

$$3,642 \text{ mg Subst. gaben } 7,865 \text{ mg } CO_2 \text{ und } 3,177 \text{ mg } H_2O$$

$C_{12}H_{24}O_3N_2$	Ber. C 58,99	H 9,90%
	Gef. „ 58,93	„ 9,76%

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

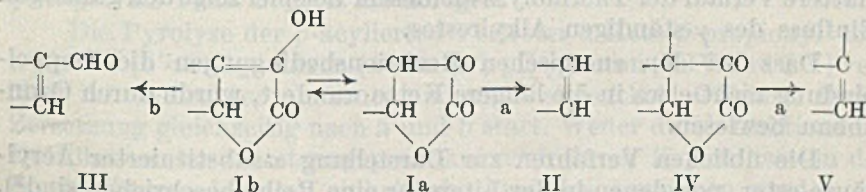
Organisch-Chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

187. Die thermische Zersetzung von α -Keto- γ -lactonenvon M. Hinder¹⁾, H. Schinz und C. F. Seidel.

(28. VI. 47.)

Thermische Zersetzungen sind an Lactonen schon oft studiert und z. T. zu präparativen Methoden ausgearbeitet worden²⁾. Auch über die Pyrolyse von α -Ketolactonen liegen einige Beobachtungen vor. Das enolisierbare α -Keto- β , γ -diphenyl- γ -lacton geht nach *Erlenmeyer* unter gleichzeitiger Abspaltung von Kohlenmono- und -dioxyd in Stilben über³⁾. *Plattner* und *Jampolsky* erhielten dagegen aus dem ebenfalls enolisierten Hexahydro-cumarandion-(2,3) und dem o-methylierten Homologen unter Abspaltung von Kohlendioxyd den α , β -ungesättigten Tetrahydro-benz- bzw. -tolylaldehyd⁴⁾.

Enolisierbare α -Keto- γ -lactone (Ketoform Ia, Enolform Ib) können sich also bei der thermischen Spaltung im Sinne von a unter



Bildung von II oder im Sinne von b unter Bildung von III zersetzen. Bei nicht enolisierbaren, d. h. β -disubstituierten α -Keto- γ -lactonen ist dagegen nur Spaltung nach a unter Bildung von V möglich. Im Nachstehenden wird die Pyrolyse einer Anzahl von α -Keto- γ -lactonen⁵⁾ mit verschiedenen Substituenten beschrieben.

A. Thermische Zersetzung nicht enolisierbarer α -Keto- γ -lactone und über ein neues Verfahren zur Darstellung α -substituierter Acrylsäure-ester.

Von nicht enolisierbaren α -Keto- γ -lactonen wurden nur Vertreter untersucht, bei denen der eine Substituent in β -Stellung Alkyl und der andere Carboxäthyl waren.

¹⁾ Vgl. auch Diss. *M. Hinder*.

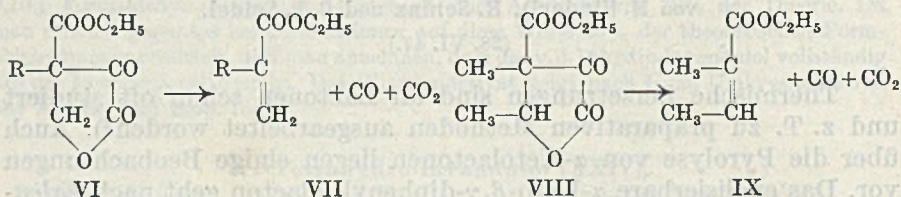
²⁾ Das bekannteste Beispiel ist vielleicht die Pyrolyse des β -Carboxy- γ -phenyl- γ -lactons (sog. Phenyl-paraconsäure) zu β -Benzal-propionsäure, *R. Fittig*, *A.* **216**, 97 (1882); **255**, 1 (1889). Andere Beispiele siehe *Erlenmeyer sen.*, *B.* **13**, 305 (1880); *Einhorn*, *B.* **16**, 2211 (1883); *H. Staudinger*, *B.* **41**, 1358 (1908), **A.** **380**, 253 (1911), **401**, 277 (1913).

³⁾ *Erlenmeyer jun.*, *A.* **333**, 171 (1904).

⁴⁾ *Helv.* **26**, 687 (1943). Über ein Beispiel aus den Sterinen siehe *Helv.* **24**, 1459 (1941).

⁵⁾ Über die Darstellung der zu unsern Versuchen benutzten α -Keto- γ -lactone siehe unsere frühere Abhandlung *Helv.* **30**, 1349 (1947).

Die α -Keto- β -alkyl- β -carboxäthyl- γ -lactone (VI) (R = Methyl, n-Amyl, Allyl) lieferten bei der Zersetzung in Stickstoffatmosphäre und bei Badtemperaturen von 250–320° die entsprechenden α -alkylierten Acrylsäure-ester (VII). Im Falle des Methylderivates



konnte die Ausbeute wegen der sehr leicht eintretenden Polymerisation des Methylacrylates nicht bestimmt werden. Bei den höhern Gliedern (R = Amyl, Allyl) betrug sie 70–85%.

Es wurde auch ein Vertreter mit einem Substituenten in γ -Stellung untersucht. Das α -Keto- β , γ -dimethyl- β -carboxäthyl- γ -lacton (VIII) lieferte 90% α -Methyl-crotonsäure-ester (IX)¹⁾. Der noch glattere Verlauf der Thermolyse an diesem Beispiel zeigt den günstigen Einfluss des γ -ständigen Alkylrestes.

Dass bei den energischen Reaktionsbedingungen die Doppelbindung nicht etwa in die längere Kette wandert, wurde durch Ozonabbau bewiesen.

Die üblichen Verfahren zur Darstellung α -substituierter Acrylsäure-ester, von denen in der Literatur eine Reihe beschrieben sind²⁾, bestehen in der Hauptsache aus zwei Gruppen. Die erste führt von Ketonen über die Cyanhydrine (oder deren Derivate), die hierauf der Abspaltung von Wasser (bzw. einem Derivat davon) unterworfen werden. Bei der zweiten Gruppe wird formal an einen Carbonsäure-ester in α -Stellung Formaldehyd angelagert und das entstandene Produkt dehydratisiert. Die Verfahren der ersten Gruppe kommen besonders für Methacrylsäure-ester in Frage, da als Ausgangsmaterial das billige Aceton verwendet werden kann. Diejenigen der zweiten Gruppe, zu denen auch unsere neue Methode gehört, dürften sich eher zur Darstellung von Acrylsäure-estern mit grössern Substituenten in α -Stellung eignen.

Das einfachste bisher bekannte Verfahren dieser Gruppe besteht darin, dass man α -Brom-fettsäure-ester nach *Reformatszky* mit Formaldehyd kondensiert und den erhaltenen β -Oxy-ester dehydratisiert. Durch vergleichende Versuche konnten wir uns davon überzeugen,

¹⁾ Die γ -substituierten α -Keto- β -alkyl- β -carboxäthyl- γ -lactone sind jedoch ziemlich schwierig herzustellen, so dass die Methode zur Darstellung von α , β -dialkylierten Acrylsäure-estern keine grosse praktische Bedeutung besitzt.

²⁾ z. B. *Blaise* und *Luttringer*, Bl. [3] 33, 762 (1905); *Mannich* und *Ganz*, C. 1923, I, 334 (Angabe der Originalliteratur stimmt nicht); *Mannich* und *Rüsert*, B. 57, 1116 (1924); ferner eine ziemlich umfangreiche Patentliteratur.

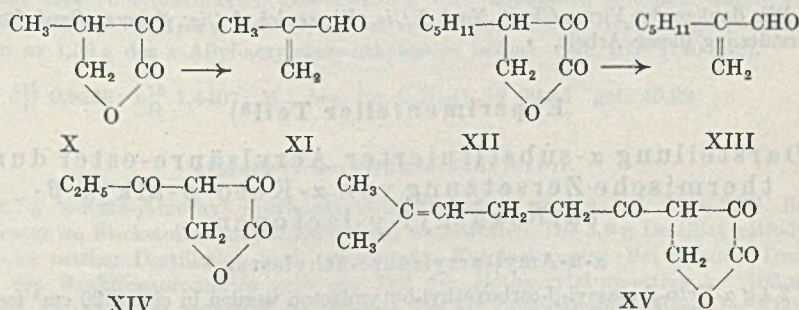
dass auf diese Weise bei weitem nicht so hohe Ausbeuten erhalten werden, wie nach dem neuen Verfahren.

Wie wir bereits in einer frühern Publikation¹⁾ erwähnten, erhält man bei der Kondensation von Äthoxalyl-phenyl- und Äthoxalyl-naphthyl-essigsäure-ester mit Formaldehyd statt der erwarteten Lactonester (VI) ($R = C_6H_5, C_{10}H_7$) die entsprechenden α -Phenyl- bzw. α -Naphthyl-acrylsäure-ester. Diese stellen nichts anderes dar, als die Produkte, welche man von der thermischen Spaltung zu erwarten hat; sie findet in diesem Falle lediglich schon bei Zimmer-temperatur statt.

B. Thermische Zersetzung enolisierbarer α -Keto- γ -lactone.

Die β -monoalkylierten Ketolactone X und XII zersetzen sich in Stickstoffatmosphäre bei ca. 300° im Sinne von b unter Bildung der α -substituierten Acroleine XI und XIII²⁾. Beim Methylderivat ist die Ausbeute wegen der leichten Polymerisierbarkeit des Aldehyds geringer als beim höhern Homologen.

Die Pyrolyse der β -acylierten Vertreter α -Keto- β -propionyl- und α -Keto- β -[5'-methyl-hexen-(4')-on-(1')-yl]- γ -lacton (XIV und XV) verläuft mit schlechter Ausbeute und nicht einheitlich. Offenbar findet Zersetzung gleichzeitig nach a und b statt. Weder durch fraktionierte Destillation der Zersetzungsprodukte noch durch Krystallisation der Semicarbazone konnten einheitliche Produkte gewonnen werden.

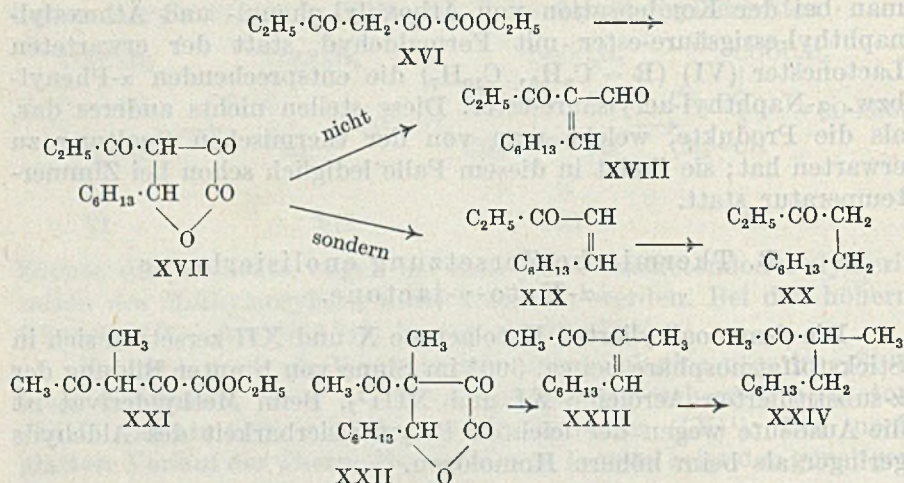


Ein schönes Beispiel einer glatt verlaufenden Pyrolyse, das zugleich in eindrucklicher Weise den Einfluss von γ -Substituenten zeigt, bietet dagegen das α -Keto- β -propionyl- γ -n-hexyl- γ -lacton (XVII). Dabei entsteht quantitativ n-Undecen-(4)-on-(3) (XIX). Bildung von Aldehyd (XVIII) liess sich nicht nachweisen. Substanz XIX zeigt als α, β -ungesättigtes Keton positiven *Legal*-Test. Nach Hydrieren zur gesättigten Verbindung XX fällt die Probe negativ aus. Dadurch ist

¹⁾ l. c.

²⁾ Dies sind also zwei schöne Beispiele für das Verfahren von *Plattner* und *Jampolsky*, l. c., zur Darstellung α, β -ungesättigter Aldehyde.

ein weiterer, eindeutiger Beweis dafür erbracht, dass die Äthoxalyl-
verbindung des Methyl-äthyl-ketons, die zur Bereitung des Keto-
lactons diente¹⁾, die Konstitution XVI besitzt. Wenn sie nämlich



Formel XXI besässe, müsste sich daraus das Lacton XXII bilden, das keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion zeigen würde²⁾. Dieses ergäbe bei der Spaltung das ungesättigte Keton XXIII, welches auch nach Absättigen der Doppelbindung (XXIV) als Methyl-keton einen positiven *Legal*-Test aufweisen müsste.

Wir danken der Firma *Chuit, Naef & Cie., Firmenich & Cie., Succrs.*, Genf, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil³⁾

A. Darstellung α -substituierter Acrylsäure-ester durch thermische Zersetzung von α -Keto- β -alkyl- β -carboxäthyl- γ -lactonen.

α -n-Amyl-acrylsäure-äthylester.

2,4 g α -Keto- β -n-amy- β -carboxäthyl-butyrolacton werden in einem 20 cm³ fassenden *Claisen*-Kolben mit hoch angesetzttem Abflussrohr im trockenen Stickstoffstrom bei Atmosphärendruck in einem Metallbad auf 270–300° erhitzt. Die Substanz kommt in starkes Sieden und es destillieren 1,55 g einer wasserklaren, stark riechenden Flüssigkeit vom Sdp. 174° über. Bei zu hoher Badtemperatur oder zu starkem Stickstoffstrom kann unzersetzter Lactonester mitgerissen werden und es können Verluste an dem leichtflüchtigen Acrylester auftreten. Die Vorlage wird mit Eiswasser gekühlt. Nach ca. 10 Minuten ist die Zersetzung beendet und es hinterbleibt ein geringer, dunkelgefärbter Rückstand.

¹⁾ Siehe unsere frühere Abhandlung, I. c.

²⁾ Das aus der Äthoxalyl-Verbindung des Methyl-äthyl-ketons bei der Kondensation mit Oenanthol erhaltene Lacton zeigte aber mit Eisen(III)-chloridlösung eine tiefrote Färbung, siehe unsere frühere Mitteilung, I. c.

³⁾ Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

Zur weiteren Reinigung wird der Ester im Vakuum destilliert. Sdp. 76° (11 mm). Er absorbiert in der Kälte kein Brom.

3,807 mg Subst. gaben 9,873 mg CO₂ und 3,686 mg H₂O

C₁₀H₁₈O₂ Ber. C 70,54 H 10,66%

Gef. „ 70,77 „ 10,83%

Verseifung zur Säure. 1,0 g des Esters wird mit 2,5 cm³ 20-proz. methanolischer Kalilauge 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wird hierauf verdampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und zur Entfernung von Spuren Neutralteilen mit Äther ausgezogen. Aus der wässrigen Lösung wird die α -n-Amyl-acrylsäure durch Ansäuern und Extraktion mit Äther gewonnen. Man erhält 0,63 g der scharf riechenden Substanz vom Sdp. 116–118° (11 mm).

$d_4^{16,5}$ 0,9294; $n_D^{16,5}$ 1,4482; M_D ber. für C₈H₁₄O₂ $\overline{1}$ 40,21 gef. 40,94

3,898 mg Subst. gaben 9,639 mg CO₂ und 3,465 mg H₂O

C₈H₁₄O₂ Ber. C 67,57 H 9,92%

Gef. „ 67,48 „ 9,95%

Ozonisation des Esters. 300 mg des α -Amyl-acrylsäure-esters werden in 6 cm³ Tetrachlorkohlenstoff bei 0° während 30 Minuten mit einem schwachen Ozonstrom behandelt, unter Benützung eines früher angegebenen Systems¹⁾ zur Festhaltung von während der Ozonisation in flüchtiger Form entweichenden Spaltprodukten. Es werden etwa 30% der theoretischen Menge Formaldehyd²⁾ in Form der Dimeдонverbindung erhalten. Diese schmilzt nach Umkrystallisieren aus wässrigem Alkohol bei 193–194° und gibt mit einem Vergleichspräparat keine Schmelzpunkterniedrigung.

α -Allyl-acrylsäure-äthylester.

1,06 g α -Keto- β -allyl- β -carboxäthyl-butyrolacton werden in der oben beschriebenen Weise bei 290–310° Badtemperatur innert 15 Minuten zersetzt, wobei 0,51 g Öl vom Sdp. 130–140° überdestillieren. Das Destillat wird zusammen mit demjenigen eines zweiten Ansatzes von 1,74 g Ketolactonester verarbeitet. Neben wenig Ausgangsmaterial werden so 1,58 g des α -Allyl-acrylsäure-äthylesters isoliert. Sdp. 103° (140 mm).

d_4^{15} 0,9236; n_D^{15} 1,4407; M_D ber. für C₈H₁₂O₂ $\overline{2}$ 39,86 gef. 40,99

α -Methyl-acrylsäure-äthylester.

6,7 g α -Keto- β -methyl- β -carboxäthyl-butyrolacton werden bei 200–250° Badtemperatur im Stickstoffstrom der Zersetzung unterworfen. Die 3,6 g Destillat enthalten infolge zu rascher Destillation noch unzersetzten Ketolactonester. Bei erneuter Destillation des Reaktionsproduktes geht ein Teil des Methacrylsäure-esters bei 105 mm zwischen 62–63° über, während der grössere Teil als gummiähnliche Masse im Kolben zurückbleibt. Das Destillat polymerisiert sich nach einigen Tagen ebenfalls. Die Ausbeute kann infolge der raschen Polymerisation nicht bestimmt werden.

α -Methyl-crotonsäure-äthylester.

3,4 g α -Keto- β , γ -dimethyl- β -carboxäthyl-butyrolacton werden analog den vorangegangenen Beispielen bei 240–260° Badtemperatur zersetzt. Es werden 2,45 g eines

¹⁾ H. L. Simon, Ad. Kaufmann jun. und H. Schinz, Helv. 29, 1139 (1946).

²⁾ Nach bei Dextropimarsäure gemachten Erfahrungen findet man auf diese Weise 30–35% der theoretischen Menge Formaldehyd (Privatmitteilung C. F. Seidel). Demnach besteht unser Produkt praktisch vollständig aus der Methylenform.

wasserhellen Destillats von würzigem Geruch und vom Sdp. 135–145° aufgefangen. Erneute Destillation liefert 2,05 g des reinen Esters, entspr. 90% der Theorie.

Sdp. 141° (735 mm); d_4^{20} 0,9200; n_D^{20} 1,4310¹⁾ M_D ber. für $C_7H_{12}O_2$ $\bar{1}$ 35,71 gef. 36,04
3,988 mg Subst. gaben 9,570 mg CO_2 und 3,338 mg H_2O

$C_7H_{12}O_2$ Ber. C 65,59 H 9,44%
Gef. „ 65,49 „ 9,37%

Verseifung zur Säure. 220 mg α -Methyl-crotonsäure-äthylester werden mit 0,95 cm³ 2-n. Natronlauge in 1 cm³ Methanol 24 Stunden bei Zimmertemperatur geschüttelt. Dann wird die überschüssige Lauge zurücktitriert. (Verbrauch 4,0 cm³ 0,1-n. HCl, entspr. 85-proz. Verseifung). Nach Entfernung unverseiften Esters wird die Säure wie üblich aufgearbeitet und destilliert. Das Destillat erstarrt teilweise und schmilzt nach Abpressen auf Ton bei 52°. Da der Schmelzpunkt der reinen Angelicasäure (45°) tiefer liegt, muss es sich um Tiglinsäure handeln, der evtl. noch Angelicasäure beigemischt ist. Die Tiglinsäure könnte sich vielleicht z. T. durch Umwandlung aus Angelicasäure in der alkalischen Lösung gebildet haben.

B. Thermische Zersetzungen enolisierbarer α -Keto- γ -lactone.

α -Methyl-acrolein aus α -Keto- β -methyl- γ -lacton.

0,9 g α -Keto- β -methyl- γ -lacton vom Smp. 90° werden im Stickstoffstrom und mit Hilfe einer Apparatur, wie sie im Kapitel A beschrieben wurde, zersetzt. Für das Methyl-derivat muss ein Kolben mit besonders hoch angesetztem Entbindungsrohr verwendet werden. Das letztere wird gut mit Wasser und die Vorlage mit Kältemischung gekühlt. Beim Erhitzen färbt sich die Substanz langsam braun. Bei einer Badtemperatur von 280–300° werden 0,2 g Destillat von stechendem Geruch erhalten, in dem sich auch Spuren Wasser befinden. Der Rückstand ist völlig verharzt. Das Destillat liefert ein sofort ausfallendes p-Nitro-phenylhydrazon vom Rohschmelzpunkt 150–152°. Nach 2-mal Umkrystallisieren aus Methanol wird der konstante Smp. 157–158° erreicht. Feine, metallisch glänzende, rotbraune Nadeln. Bei der Mischprobe mit dem Derivat von synthetischem α -Methyl-acrolein wird keine Erniedrigung des Schmelzpunktes beobachtet.

3,795 mg Subst. gaben 8,146 mg CO_2 und 1,810 mg H_2O

$C_{10}H_{11}O_2N_3$ (aus C_4H_6O) Ber. C 58,52 H 5,40%
Gef. „ 58,58 „ 5,34%

α -n-Amyl-acrolein aus α -Keto- β -n-amy- γ -lacton.

2,1 g α -Keto- β -n-amy- γ -lacton werden wie oben bei 240–250° Badtemperatur zersetzt. Bei einer zweiten Destillation sieden 1,01 g (entspr. 65%) bei 81° (48 mm). Das Produkt ist wasserklar und besitzt starken, würzigen Geruch.

d_4^{14} 0,8562; n_D^{14} 1,4423; M_D ber. für $C_8H_{14}O$ $\bar{1}$ 38,69 gef. 39,02

3,420 mg Subst. gaben 9,531 mg CO_2 und 3,372 mg H_2O

$C_8H_{14}O$ Ber. C 76,14 H 11,18%
Gef. „ 76,05 „ 11,03%

Semicarbazon. Das aus 200 mg bereitete Derivat fällt nach kurzer Zeit in feinen, glänzenden Blättchen aus der alkoholisch-wässrigen Ansatzlösung aus. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Methanol schmilzt das Produkt scharf bei 149,5–150° (200 mg).

3,736 mg Subst. gaben 8,068 mg CO_2 und 3,117 mg H_2O

2,580 mg Subst. gaben 0,515 cm³ N_2 (14°, 734 mm)

$C_9H_{17}ON_3$ Ber. C 58,98 H 9,35 N 22,93%
Gef. „ 58,93 „ 9,34 „ 22,94%

¹⁾ Nach v. Auwers und Wissenbach, B. 56, 724 (1923), zeigt Angelicasäure-äthylester Sdp. 142°, $d_4^{19,5}$ 0,9178; n_D^{20} 1,4304; Tiglinsäure-äthylester Sdp. 152°; $d_4^{19,5}$ 0,9247; n_D^{20} 1,4350.

Thermische Spaltung von α -Keto- β -[5'-methyl-hexon-(4')-on-(1')-yl]- γ -lacton¹⁾.

10,5 g Ketolacton werden bei 240–280° zersetzt. Das Destillat ist uneinheitlich und enthält neben einem gelben Öl noch Wasser. Der ätherlösliche Anteil von 1,8 g wird durch Fraktionierung in zwei Teile vom Sdp. 86–89° (12 mm) bzw. 89–91° getrennt.

Die Analysenwerte liegen zwischen den für C₁₀H₁₄O₂ (C 72,26, H 8,49) und C₉H₁₄O (C 78,21, H 10,21%) berechneten. Die Substanz hat sich also wahrscheinlich gleichzeitig im Sinne von a und b zersetzt. Ein schmierig erhaltenes Semicarbazon vom Smp. ca. 167 konnte auch durch öfteres Umkrystallisieren nicht analysenrein erhalten werden.

n-Undecen-(4)-on-(3) aus α -Keto- β -propionyl- γ -hexyl- γ -lacton¹⁾.

Durch Zersetzung von 3,1 g α -Keto- γ -propionyl- γ -hexyl- γ -lacton bei 250–260° Badtemperatur werden nach 10 Minuten 2,15 g eines schwach gelblichen Öles erhalten, das mit fuchsin-schwefliger Säure keine Aldehydreaktion zeigt. Nochmalige Destillation liefert 1,91 g von 102–105° (11 mm) destillierende Substanz von starkem, angenehmem Geruch. Bringt man den Rückstand von 0,25 g unzersetztem Ausgangsmaterial in Abzug, so beläuft sich die Ausbeute auf 95,5%.

4,108 mg Subst. gaben 11,804 mg CO₂ und 4,401 mg H₂O

C ₁₁ H ₂₀ O	Ber. C 78,51	H 11,98%
	Gef. „ 78,42	„ 11,98%

Das U.V.-Absorptionsspektrum zeigt das für α , β -ungesättigte Ketone charakteristische Maximum bei 225 m μ (log ϵ = 3,82). Die analysenreine Substanz gibt einen stark positiven *Legal*-Test (nach *Fieser*).

Hydrierung. 580 mg des Ketons werden mit 140 mg vorhydriertem Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator in Feinsprit hydriert. Innert 15 Minuten wird die 1 Mol entsprechende Mengo Wasserstoff aufgenommen. Das gesättigte Keton siedet bei 103–104° (11 mm). Es gibt im *Legal*-Test keine Färbung. Das Semicarbazon des hydrierten Ketons schmilzt nach Umkrystallisieren aus Alkohol bei 89–90°.

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

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

188. Sulla costituzione dell'acetale dell'acetoneossalato d'etile

di A. Rossi e A. Lauchenauer.

(28 VI 47)

*Claisen*²⁾ ottenne per trattamento dell'acetoneossalato d'etile con il cloridrato dell'imminoforniato d'etile e alcool un acetale dietilico, per il quale ammise, pur esprimendo una certa riserva, la costituzione I.

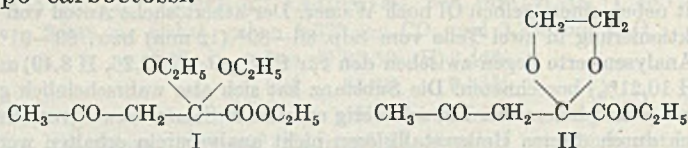
Noi preparammo, secondo il metodo generale di *Kühn*³⁾, con il glicol etilenico, il benzene e con una piccola quantità d'acido benzol-solfonico, l'acetale etilenico, al quale attribuiamo in un primo

¹⁾ Mitbearbeitet von F. Zobrist, Diplomarbeit 1943/44.

²⁾ B. 40, 3909 (1907).

³⁾ J. pr. [2] 156, 103 (1940).

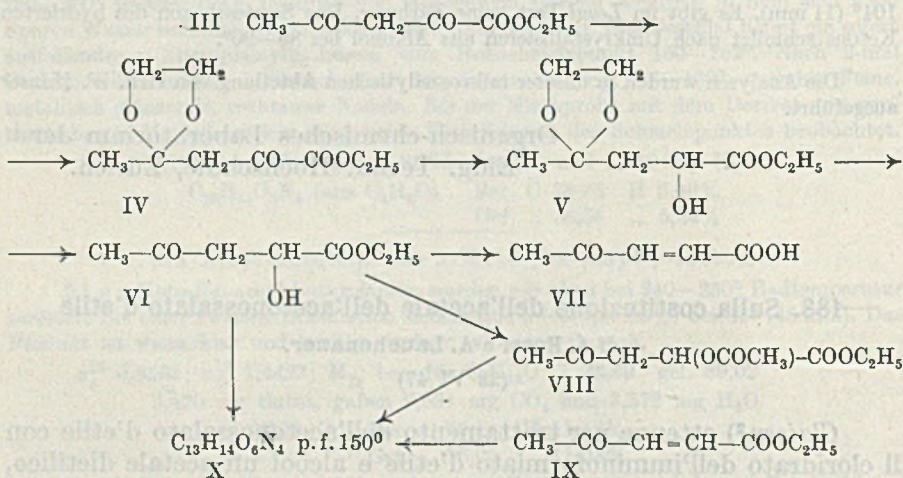
tempo la costituzione II, supponendo con *Claisen* che la formazione dell'acetale avesse luogo sul gruppo carbonile in posizione α rispetto al gruppo carboetossi.



Siccome finora non fu chiarita l'ipotesi di *Claisen*, ci parve opportuno analizzare più da vicino il problema e in tal modo *dimostrammo che l'acetale si forma sul carbonile in posizione γ* .

Il gruppo carbonile libero dell'acetale etilenico, preparato pure con un buon rendimento per azione del glicol etilenico e del cloridrato dell'imminoforniato d'etile sull'acetonossalato d'etile, viene idrogenato in presenza di platino.

Trattando il prodotto d'idrogenazione con acetone in presenza di minime quantità di HCl, si ottiene l'estere di un cheto-ossi-acido, che, dopo saponificazione e perdita in pari tempo di una molecola d'acqua, dà un acido $\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_3$ con il p. f. 125–126°, il quale si identifica, mediante una prova di miscela positiva con un preparato di controllo¹⁾, coll'acido β -acetil-acrilico (VII).



L'estere del cheto-ossi-acido corrisponde quindi alla formula VI (Estere dell'acido α -ossi-levulinico), il suo acetale alla formula V e l'acetale dell'acetonossalato d'etile possiede dunque la costituzione IV.

L'estere dell'acido α -ossi-levulinico (VI), come pure il suo acetato (VIII) danno, subendo la perdita di una molecola d'acqua e risp.

¹⁾ L'acido β -acetil-acrilico si prepara per saponificazione acida del suo estere, ottenuto seguendo le prescrizioni di *Wolff*, A. 264, 248 (1891), e *Pauly*, A. 403, 150 (1914).

d'acido acetico, lo stesso 2,4-dinitrofenilidrazone $C_{13}H_{14}O_6N_4$ (X) con il p. f. 150^0 , il quale d'altronde si ottiene pure dall'estere dell'acido β -acetil-acrilico¹⁾.

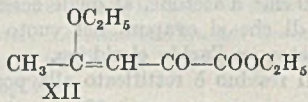
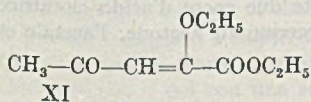
Inoltre ci fu possibile di dimostrare che l'acetale etilenico, preparato in altre condizioni secondo il metodo di *Kühn*, possiede la stessa costituzione IV. Idrogenando quest'ultimo e dopo successiva eliminazione del gruppo acetale, si ottenne pure l'estere dell'acido α -ossi-levulinico, caratterizzato mediante il sopracitato 2,4-dinitrofenilidrazone con il p. f. 150^0 .

Le reazioni da noi descritte offrono in pari tempo un nuovo metodo per la preparazione dell'acido α -ossi-levulinico e risp. del suo estere, metodo molto più semplice di quello di *Wolff*²⁾.

Gli acetali ciclici offrono per lavori preparativi, grazie alla maggiore stabilità, vantaggi migliori di quelli alifatici analoghi³⁾. La stessa costatazione risulta dai nostri esperimenti. Sembra che l'acetale dietilico perda facilmente una molecola d'alcool, dando l'etere enolico. Infatti con l'idrogenazione di tale acetale non si ottiene un prodotto uniforme come dall'acetale ciclico⁴⁾.

L'etere enolico dell'acetoneossalato d'etile è già da tempo conosciuto. *Claisen*⁵⁾ lo preparò mediante l'ortoformiato d'etile in presenza del cloruro d'ammonio e con riserva gli attribuì la formula XI. *Auwers*⁶⁾ afferma d'aver ottenuto per ossidazione del suddetto etere enolico con il permanganato di potassio in acetone tracce d'acido piruvico. Comunque questa prova non ci sembra persuasiva⁷⁾.

Facendo agire il $KHCO_3$ sull'acetale dietilico, noi si ottenne un etere enolico, il quale, per la sua formazione, deve possedere senza dubbio la costituzione XII.



L'ozonizzazione di questo prodotto diede acetato di etile ma nessuna traccia d'acido piruvico. Il nostro etere enolico corrisponde a quello di *Claisen* per il p. eb. e per la densità, la qual cosa però è insufficiente per affermare l'identità di costituzione dei due prodotti ottenuti per via diversa. Ricerche inerenti sono in corso.

¹⁾ Vedi nota ¹⁾ p. 1502.

²⁾ l. c.; *Wolff* preparò solo l'acido.

³⁾ Confronta *E. Salmi*, B. 71, 1803 (1938) e *Kühn*, l. c.

⁴⁾ Vedi a tal uopo la parte sperimentale.

⁵⁾ l. c.

⁶⁾ B. 59, 1300 (1926).

⁷⁾ Il p-nitrofenilidrazone dell'acido piruvico da lui ottenuto ha un p. f. di 200^0 invece di 220^0 (*Hyde*, B. 32, 1815 (1899)).

Parte sperimentale¹⁾.

Preparazione dell'acetale etilenico dell'acetossalato d'etile (IV) con il cloridrato dell'imminoformiato d'etile²⁾.

In una bevuta, immersa in una miscela frigorifera, contenente 40 gr. d'acetossalato d'etile e 23 gr. di glicol etilenico (teor. 15,7 gr.), si portano in piccole porzioni 40 gr. di cloridrato dell'imminoformiato d'etile (teor. 27,7 gr.), preparato di fresco secondo le indicazioni di *Pinner*³⁾ e di *Houben*⁴⁾. Si chiude poi la bevuta con un tappo di gomma munito di un tubo con CaCl_2 e si lascia riposare per un giorno a 0° e 5 giorni a temp. ambiente.

Si aggiungono quindi 150 cm³ d'etere e si filtra dal cloruro d'ammonio. Il filtrato eterico è lavato 3 volte con 25 cm³ d'ammoniaca dil. e seccato su Na_2SO_4 anidro. Dopo evaporazione dell'etere, il residuo è rettificato.

p. eb.₁₂ = 128—130°; n_D^{18} = 1,4462; d_4^{18} = 1,1730; R.M._D calc. per $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_5$ 46,51
trov. 45,98

Rendimento: 25,6 gr. = ca. 50% del teorico.

3,695 mg. di sostanza danno 7,244 mg. CO_2 e 2,350 mg. H_2O

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_5$ calc. C 53,46 H 6,98%
trov. ,, 53,50 ,, 7,12%

Acetale etilenico dell'estere etilico dell'acido α -ossi-levulinico (V).

5,29 gr. d'acetale (IV) disciolti in 20 cm³ d'acido acetico glaciale anidro vengono idrogenati con 80 mg. di PtO_2 . Dopo otto ore la quantità teorica d'idrogeno è assorbita. Si filtra quindi dal catalizzatore e si rettifica il filtrato nel vuoto.

p. eb.₁₁ = 135—136°; n_D^{17} = 1,4503; d_4^{17} = 1,1514; R.M._D calc. per $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_5$ 48,02
trov. 47,69

Rendimento: 4,15 gr. = 77% del teorico.

3,548 mg. di sostanza danno 6,853 mg. CO_2 e 2,440 mg. H_2O

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_5$ calc. C 52,93 H 7,90%
trov. ,, 52,72 ,, 7,69%

Estere etilico dell'acido α -ossi-levulinico (VI).

In un pallone sormontato da un refrigerante a ricadere e da un tubo con CaCl_2 si fa bollire per tre ore circa a lento riflusso una miscela di 3,8 gr. d'acetale etilenico (V) e di 60 cm³ d'acetone, al quale sono state aggiunte due gocce d'acido cloridrico conc. Dopo di che si evapora nel vuoto e a freddo l'eccesso di acetone, l'acetale etilenico dell'acetone e l'acido cloridrico.

Il residuo è rettificato alla pompa ad olio.

p. eb._{0,06} = 69—70°; n_D^{13} = 1,4450; d_4^{13} = 1,1319; R.M._D calc. per $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_4$ 37,71
trov. 37,65

Rendimento: 2,74 gr. = 91% del teorico.

3,822 mg. di sostanza danno 7,356 mg. CO_2 e 2,565 mg. H_2O

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_4$ calc. C 52,49 H 7,55%
trov. ,, 52,53 ,, 7,51%

2,4-Dinitrofenilidrazone (Xa): Preparato a caldo in alcool etilico, ricristallizzato da una miscela di cloroformio e di alcool etilico. Squamette rosso-aranciate: p. f. 150°.

3,769 mg. di sostanza danno 6,703 mg. CO_2 e 1,535 mg. H_2O

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{N}_4$ calc. C 48,45 H 4,38%
trov. ,, 48,53 ,, 4,56%

¹⁾ I punti di fusione non sono stati corretti.

²⁾ *Lauchenauer*, Diplomarbeit E.T.H. 1946.

³⁾ B. 16, 354 (1883).

⁴⁾ B. 59, 2394 (1926).

Saponificazione dell'estere dell'acido- α -ossi-levulinico.

0,95 gr. d'estere (VI) vengono fatti cuocere per un'ora con 10 cm³ di HCl 2 n in un pallone dotato di refrigerante a ricadere e immerso in bagno d'olio avente la temp. di 120–130°.

Dopo raffreddamento, si estrae la soluzione acida per 5 ore con etere. L'estratto etero seccato su Na₂SO₄ ed evaporato dà un residuo oleoso (0,6 gr.), che cristallizza in gran parte.

Ricristallizzando ripetutamente il prodotto ottenuto da una miscela di cicloesano e di acetato d'etile, si ottengono aghetti fini incolori fondenti a 125–126°.

3,880 mg. di sostanza danno 7,468 mg. CO₂ e 1,855 mg. H₂O

C ₅ H ₆ O ₃	calc. C	52,63	H	5,30%
	trov. „	52,53	„	5,35%

Il prodotto di saponificazione non dà con l'acido β -acetil-acrilico nessuna depressione del punto di fusione. Quest'ultimo è stato preparato per saponificazione acida dell'estere etilico dell'acido β -acetil-acrilico, ottenuto seguendo le indicazioni di Wolff¹⁾ e Pauly¹⁾ e cristallizza pure da una miscela di cicloesano e di acetato d'etile in aghetti incolori fondenti a 125–126°.

Preparazione del prodotto di controllo.

L'estere etilico dell'acido β -acetil-acrilico è stato preparato secondo Wolff¹⁾: p. cb.₁₂ = 89–90°; n_D¹⁸ = 1,4520.

Il 2,4-dinitrofenilidrazone (Xb) si ottiene già a freddo. Squamette rosso-aranciate da una miscela di cloroformio e di alcool etilico. P. f. 150°. (Prova di miscela positiva con il dinitrofenilidrazone Xa.)

3,790 mg. di sostanza danno 6,718 mg. CO₂ e 1,483 mg. H₂O

C ₁₃ H ₁₄ O ₆ N ₄	calc. C	48,45	H	4,38%
	trov. „	48,38	„	4,38%

Estere etilico dell'acido α -acetossi-levulinico (VIII).

In un pallone, contenente 2,5 gr. d'estere dell'acido α -ossi-levulinico e 1,25 gr. di piridina disciolti in 10 cm³ d'etere anidro e immerso in una miscela frigorifera, si fanno gocciolare lentamente 1,25 gr. di cloruro d'acetile disciolto pure in 5 cm³ d'etere anidro.

Si riscalda in seguito a ricadere durante la notte. La miscela è quindi decomposta con ghiaccio, lo strato etero è separato dall'acqua e sbattuto a freddo dapprima con acido cloridrico dil. e poi con una soluzione di Na₂CO₃.

Dopo che l'etere è stato seccato su Na₂SO₄ ed evaporato, si distilla il residuo.

p. cb._{0,03} = 80–81°; n_D²⁰ = 1,4335; d₄²⁰ = 1,1128; R.M._D calc. per C₉H₁₄O₅ 47,08, trov. 47,28

Rendimento: 2,87 gr. = 91% del teorico.

3,868 mg. di sostanza danno 7,565 mg. CO₂ e 2,431 mg. H₂O

C ₉ H ₁₄ O ₅	calc. C	53,46	H	6,98%
	trov. „	53,38	„	7,03%

2,4-Dinitrofenilidrazone (Xc): preparato a caldo in alcool etilico; ricristallizzato da una miscela di cloroformio e di alcool etilico. Squamette rosso-aranciate, p. f. 150°. (Prova di miscela con i derivati Xa e Xb precedenti positiva.)

3,788 mg. di sostanza danno 6,730 mg. CO₂ e 1,459 mg. H₂O

C ₁₃ H ₁₄ O ₆ N ₄	calc. C	48,45	H	4,38%
	trov. „	48,51	„	4,31%

¹⁾ l. c.

Preparazione dell'acetale etilenico dell'acetonossalato d'etile secondo il metodo di Kühn¹⁾).

In un pallone *Vigreux* dotato di refrigerante pendente si versano 16 gr. d'acetonossalato d'etile, 7,5 gr. di glicol etilenico, 12 cm³ di benzene anidro e alcuni cristalli di acido benzolsolfonico.

Si riscalda quindi la miscela in un bagno d'olio e si distilla il benzene, che, dopo qualche tempo, passa torbido per presenza d'acqua formatasi durante la reazione. Dopo due ore si aggiungono nuovamente 10 cm³ di benzene. L'operazione è interrotta quando il benzene passa limpido. Il residuo è distillato in seguito nel vuoto.

$$p. \text{ eb.}_{13} = 128-130^{\circ}; n_{\text{D}}^{17} = 1,4440$$

Rendimento: 9,7 gr. = 47% del teorico.

Idrogenazione di detto acetale e ulteriori trattamenti.

L'idrogenazione viene effettuata come per l'acetale precedente.

p. eb._{0,05} = 82—83°; $n_{\text{D}}^{17} = 1,4500$; $d_4^{17} = 1,1541$; R.M._D calc. per C₉H₁₆O₅ 48,02 trov. 47,63

Rendimento: 86% del teorico.

3,723 mg. di sostanza danno 7,237 mg. CO₂ e 2,631 mg. H₂O

C ₉ H ₁₆ O ₅	calc. C	52,93	H	7,90%
	trov. „	53,05	„	7,91%

Etere etilico dell'acido α -ossi-levulinico: Scissione dell'acetale con acetone e acido cloridrico come nell'esempio precedente.

$$p. \text{ eb.}_{0,05} = 58-59^{\circ}; n_{\text{D}}^{18} = 1,4453$$

Rendimento: pressochè quantitativo.

2,4-Dinitrofenilidrazone (Xd): Squamette rosso-aranciate p. f. 150°. (Prova di miscela positiva con i derivati precedenti Xa, Xb, Xc.)

Preparazione dell'acetale dietilico dell'acetonossalato d'etile³⁾.

A 40 gr. d'acetonossalato d'etile (1 gr.-mol.) e 35 gr. di alcool etilico anidro (3 gr.-mol.) contenuti in una bevuta immersa in una miscela frigorifera, si aggiungono in piccole porzioni 38,8 gr. di cloridrato dell'imminofornato d'etile (1,4 gr.-mol.). Si chiude poi il recipiente con un tappo di gomma dotato di un tubo con CaCl₂ e si lascia riposare la miscela un giorno a 0° e tre giorni a temp. ambiente. Si diluisce quindi con 200 cm³ d'etere, si filtra e si lava 2 volte con 15 cm³ d'ammoniaca dil. Dopo che la soluzione è stata seccata su Na₂SO₄, si evapora l'etere e si rettifica il residuo nel vuoto. Siccome *Claisen*⁴⁾ non cita che il p. eb., diamo anche gli altri dati fisici, nonchè i valori dell'analisi.

p. eb.₁₀ = 123—125°; $n_{\text{D}}^{20} = 1,4440^5$; $d_4^{20} = 1,0735$; R.M._D calc. per C₁₁H₂₀O₅ 57,91 trov. 57,47

Rendimento: 35—41 gr. = 60—70% rispetto all'acetonossalato d'etile.

3,947 mg. di sostanza danno 8,218 mg. CO₂ e 3,033 mg. H₂O

C ₁₁ H ₂₀ O ₅	calc. C	56,88	H	8,86%
	trov. „	56,82	„	8,60%

Idrogenazione dell'acetale dietilico dell'acetonossalato d'etile.

1,72 gr. di acetale dietilico disciolti in 10 cm³ d'alcool etilico catalittico vengono idrogenati in presenza di 0,3 gr. di nichelio *Raney*. Terminato l'assorbimento della quantità teorica d'idrogeno, si filtra dal catalizzatore, si evapora nel vuoto l'alcool e si sottopone il residuo (1,43 gr.) ripetutamente alla distillazione frazionata.

¹⁾ Vedi nota ³⁾ p. 1501. ²⁾ Vedi nota ²⁾ p. 1504.

³⁾ Secondo le indicazioni di *Claisen*, l. c. Vedi pure nota ²⁾ p. 1504.

⁴⁾ l. c.

⁵⁾ L'indice di rifrazione ha la tendenza ad elevarsi, il che lascia supporre che l'acetale perda una molecola d'alcool.

I. Frazione: acetale dietilico dell'estere dell'acido α -ossi-levulinico.

p. eb.₁₂ = 107—108°; $n_D^{22} = 1,4285$; $d_4^{22} = 1,0140$; R.M._D calc. per C₁₁H₂₂O₅ 59,46
trov. 59,50

3,770 mg. di sostanza danno 7,773 mg. CO₂ e 3,159 mg. H₂O

C₁₁H₂₂O₅ calc. C 56,39 H 9,46%

trov. „ 56,27 „ 9,38%

II. Frazione:

p. eb.₁₂ = 115—120°; $n_D^{17} = 1,4380$; $d_4^{17} = 1,0468$

3,712 mg. di sostanza danno 7,808 mg. CO₂ e 2,913 mg. H₂O

C₉H₁₆O₄ calc. C 57,43 H 8,57%

trov. „ 57,40 „ 8,78%

Questa frazione è costituita probabilmente di un prodotto, che ha perso una molecola d'alcool etilico prima o eventualmente dopo l'idrogenazione¹⁾.

*Eliminazione di una molecola d'alcool dall'acetale dietilico dell'acetoneossalato d'etile*²⁾.

In un pallone *Claisen* si riscalda per 30 minuti 1 gr. di acetale dietilico con 0,5—1% di KHCO₃ ad una temp. di 180—210°. Per eliminare l'alcool etilico generatosi durante la reazione, si evacua lievemente il pallone. Il rendimento di vari esperimenti si aggira intorno al 60%.

Il prodotto da noi ottenuto, trattato per una seconda volta con KHCO₃, possiede le seguenti proprietà fisiche:

p. eb.₉ = 126°; $n_D^{17} = 1,4650$ ³⁾; $d_4^{17} = 1,0837$; R.M._D calc. per C₉H₁₄O₄ $\overline{1}$ 46,60, trov. 47,50

3,584 mg. di sostanza danno 7,594 mg. CO₂ e 2,449 mg. H₂O

C₉H₁₄O₄ calc. C 58,05 H 7,58%

trov. „ 57,82 „ 7,64%

*Ozonizzazione dell'etere enolico da noi ottenuto*³⁾.

1,33 gr. d'etere enolico, disciolti in 20 cm³ di cloroformio, sono ozonizzati per 80 minuti ad una temp. di -5°. Si evapora quindi nel vuoto il solvente.

Si scompone in seguito l'ozonuro con 5 cm³ d'acqua e si riscalda, scuotendo continuamente, ad una temp. di 100°. La soluzione acquosa è neutralizzata con KHCO₃ ed estratta con etere. Dopo evaporazione dell'etere si ottiene un residuo neutro avente l'odore tipico dell'acetato d'etile. Punto di microbollizione 72° (preparato di controllo p. m. eb. 72°).

Concentrando la parte acquosa nel vuoto ad una temp. di 40—50°, si ottiene un residuo solido, per il quale, dopo acidificazione con pochissimo HCl 2 n e trattamento con etere, le prove per dimostrare la presenza di acido piruvico hanno esito negativo, mentre invece si trovano tracce d'acido ossalico formatosi probabilmente dall'acido mesossalico.

Le analisi sono state eseguite dal Sig. W. Manser nel nostro laboratorio micro-analitico.

Laboratorio di Chimica Organica della
Scuola Politecnica Federale di Zurigo.

¹⁾ Vedi nota precedente. Per CH₃—CH(OC₂H₅)—CH₂—CO—COOC₂H₅ R.M._D calc. 47,07, trov. 47,20.

²⁾ Vedi nota ²⁾ p. 1504.

³⁾ L'indice di rifrazione varia a seconda della temp. di reazione. Un esperimento ha dato un prodotto con $n_D^{17} = 1,4800$. L'etere enolico di *Claisen* (l. c.), da noi pure preparato, ha le seguenti proprietà: p. eb.₁₁ = 126—127°; $n_D^{17} = 1,4797$; $d_4^{17} = 1,0867$.

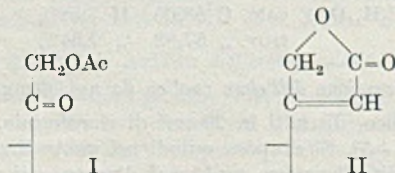
189. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe.

78. Mitteilung¹⁾.Überführung digitaloider Lactone in Ketole vom
Typus der Corticosteroide

von K. Meyer und T. Reichstein.

(20. VI. 47.)

Die Überführung von Ketol-acetaten vom Typus der Corticosteroide (I) in digitaloide Lactone (II) ist zuerst von *Ruzicka* und Mitarbeitern²⁾ sowie kurz darauf von *Elderfield* und Mitarbeitern³⁾ und seither vielfach⁴⁾ beschrieben worden. Hingegen scheint die umgekehrte Reaktion bisher noch wenig untersucht worden zu sein. Über negative Versuche in dieser Richtung wird von *Paist* und Mitarbeitern⁵⁾ berichtet. Hingegen ist von *Ruzicka* in einem Patent⁶⁾ der Abbau des Anhydro-uzarigenins und Digoxigenins kurz erwähnt worden. Im folgenden wird an drei Beispielen, die alle von Digitoxigenin ausgehen, ein einfacher Weg für diese Umwandlung angegeben.



Digitoxigenin-acetat (VII) wurde in Essigester bei -80° mit ca. 1 bis 2 Mol Ozon behandelt und das rohe Ozonid mit Zinkstaub reduziert. Es entstanden nur Spuren saurer Bestandteile. Das Hauptreaktionsprodukt war neutral, liess sich krystallisieren und gab bei der Analyse Werte, die auf die Formel $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_7 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ passten. Es zeigte im Ultraviolett selektive Absorption mit einem Maximum bei etwa $272 \text{ m}\mu$ und $\log \epsilon = 2,44$ (siehe Kurve). Ferner reduzierte es in wenig Methanol gelöst alkalische Silberdiamminlösung bei 18° rasch und stark und lieferte bei der Oxydation mit CrO_3 das schon früher^{c)} beschrieben 3 β -Acetoxy-14-oxy-20-keto-14-*iso*-pregnan-21-säure-

¹⁾ 77. Mitt. A. Lardon, S. Lieberman, Helv. 30, 1373 (1947).

²⁾ L. Ruzicka, T. Reichstein, A. Fürst, Helv. 24, 76 (1941).

³⁾ J. Fried, R. G. Linville, R. C. Elderfield, J. Org. Chem. 7, 362 (1942).

⁴⁾ Vgl. die Zusammenstellung in Ann. Rev. Biochem. 15, 177 (1946).

⁵⁾ W. D. Paist, E. R. Blout, F. C. Uhle, R. C. Elderfield, J. Org. Chem. 6, 279 (1941).

⁶⁾ L. Ruzicka, Franz. Patent 882377 vom 27. 5. 1942, ausgeg. 1. 6. 1943; C. 1944,

I, 567.

⁷⁾ Die mit den Buchstaben a) bis e) bezeichneten Fussnoten siehe auf der Formelseite.

lacton-(21→14)¹). Somit dürfte es sich bei dem erwähnten Neutralprodukt um den Glyoxylsäure-ester (VIII) handeln, der sich mit KHCO_3 in wässrigem Methanol verseifen liess, wobei das krystallisierte, stark reduzierende Monoacetat (IX) erhalten wurde. Seine Konstitution ist dadurch gesichert, dass es bei der Oxydation mit Perjodsäure die bekannte Säure (XIII)^c lieferte, die noch als Methylester (XIV) charakterisiert wurde²). Das Monoacetat (IX) wurde ferner in das krystallisierte Diacetat (V) übergeführt, das sich leicht chromatographisch reinigen liess und das alkalische Silberdiamminlösung

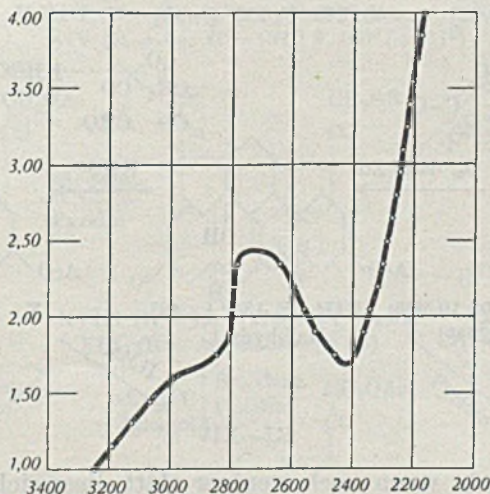


Fig. 1.

3 β -Acetoxy-14-oxy-21-glyoxyloxy-14-*iso*-pregnanon-(20) (VIII) in Alkohol.

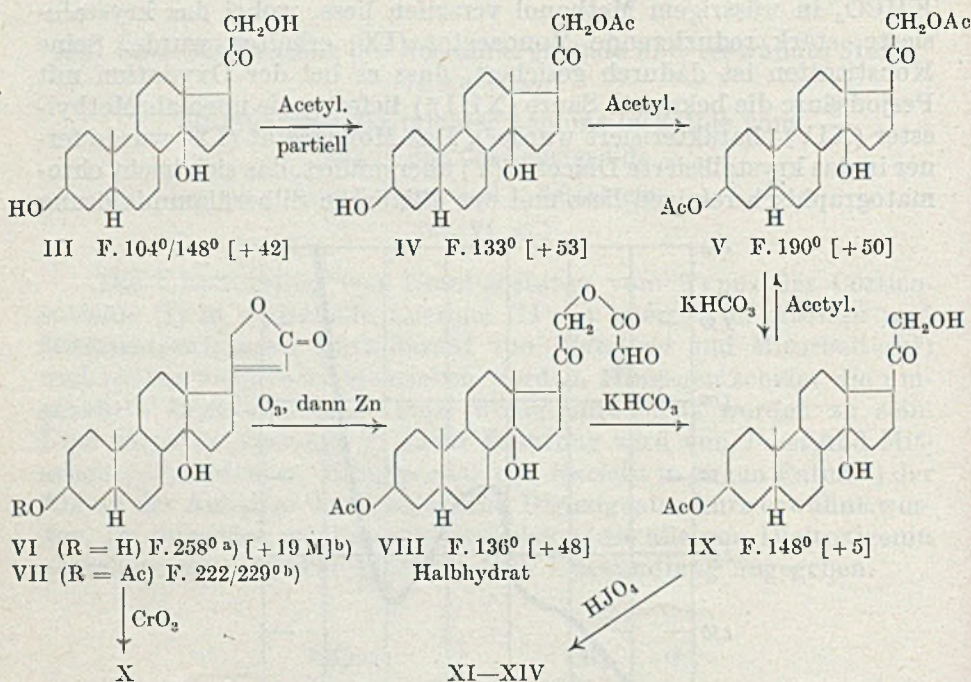
bei 18° ebenfalls rasch und stark reduzierte. Für die präparative Bereitung von (V) ausgehend von (VII) war es nicht notwendig, die Zwischenprodukte (VIII) und (IX) zu reinigen. Die Ausbeute betrug dann 72% der Theorie. Umgekehrt liess sich (V) durch partielle Verseifung in (IX) überführen.

In gleicher Weise wurde auch freies Digitoxigenin (VI) mit Ozon abgebaut. Das nach reduktiver Spaltung mit Zinkstaub erhaltene rohe Neutralprodukt lieferte nach Verseifung mit KHCO_3 das krystallisierte Trioxyketon (III), das sich partiell acetylieren liess, wobei in relativ guter Ausbeute das krystallisierte 21-Monoacetat (IV) ent-

¹) Diejenigen Derivate, die in 14-Stellung eine Oxy-Gruppe besitzen, werden aus den früher mitgeteilten Gründen (vgl. *M. Sorkin, T. Reichstein, Helv. 29, 1218 (1946)*) hier als 14-*iso*-Steroide formuliert. Die genauere Begründung folgt in einer späteren Arbeit.

²) Die Ausbeute an Säure (XIII) und Methylester (XIV) ist auf diesem Wege merklich besser als bei direkter Oxydation von (VII) mit KMnO_4 ,^c so dass dieser kombinierte Ozon-Perjodsäure-Abbau auch für die Überführung digitaloider Lactone in die entsprechenden Ätiosäuren präparativ vorteilhaft ist.

stand. Dieses gab bei energischerer Acetylierung das oben erwähnte Diacetat (V).



Ganz ähnlich, wenn auch weniger glatt, liess sich Digitoxigenon (X)^{b)} abbauen¹⁾. Nach Ozonisierung, reduktiver Spaltung und milder Verseifung des vermutlich auch hier auftretenden Glyoxylsäure-esters wurde ein stark reduzierendes Rohprodukt (XVIII) erhalten. Nach Acetylierung liess sich durch Krystallisation etwas unverändertes Ausgangsmaterial (X) abtrennen und das Acetat (XIX) durch Chromatographie reinigen. Allerdings krystallisierte es bisher nicht, sondern schied sich immer in Form von Gallerten ab, war also vielleicht nicht ganz einheitlich. Ein gleiches amorphes Produkt (XIX) entstand auch aus (IV) durch Oxydation mit CrO₃. Nach milder Verseifung von (XIX) wurde ein Präparat von (XVIII) erhalten, aus dem sich etwa 40% unscharf schmelzende Krystalle abschieden. Die Oxydation mit Perjodsäure in Methanol gab neutrale (ca. 30%)²⁾ und saure (ca. 70%) Anteile, die sich beide als jodhaltig erwiesen. Nach Entjodung mit Zinkstaub in Eisessig konnte aus den Neutralteilen

¹⁾ Mit 3-Keto-12- α -acetoxy-cholansäure-methylester³⁾ als Modellsubstanz wurde zunächst festgestellt, dass dieser Stoff bei der Ozonisierung unter den angewandten Bedingungen nicht verändert wird.

²⁾ Die Bildung des Methylesters beim Perjodsäure-Abbau erfolgte hier offenbar wegen der Verwendung von relativ viel Methanol als Lösungsmittel.

³⁾ T. Reichstein, M. Sorkin, *Helv.* 25, 797 (1942).

leicht der Ester (XVI) und aus den sauren Anteilen die entsprechende Säure (XV) isoliert werden, die aber beide noch von Nebenprodukten begleitet waren. Der Methylester (XVI) wurde zum Vergleich auch aus (XIV) durch Verseifung, Methylierung und Dehydrierung mit CrO_3 , also über die Zwischenstufen (XI) und (XII) bereitet.

Zur Einführung einer Doppelbindung wurde das amorphe Acetat (XIX) mit 1 Mol Brom in Eisessig bromiert und das rohe Bromierungsprodukt mit Pyridin erhitzt. Aus dem entstandenen Gemisch liessen sich nach Chromatographie in schlechter Ausbeute 3 kristallisierte Stoffe isolieren. Der erste schmolz bei 139° , und seine Analysenwerte passten gut auf die Bruttoformel $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_4$. Da er eine positive Tetranitromethan-Probe gab, glauben wir, dass ihm die Konstitution (XXI) zukommt. Er reduzierte in wenig Methanol gelöst alkalische Silberdiamminlösung bei 18° rasch und stark. Die alkoholische Lösung zeigte allerdings im Ultraviolett selektive Absorption mit einem Maximum bei $229\text{ m}\mu$ und $\log \varepsilon = \text{ca. } 3,2$ (siehe Kurve I). Ein α, β -ungesättigtes Keton wird dadurch zwar ausgeschlossen, doch enthielt das Präparat möglicherweise eine kleine Menge einer stark absorbierenden Verunreinigung. Es löste sich in konz. H_2SO_4 mit gelbbrauner Farbe und zeigte auf dunkler Unterlage keine grüne Fluoreszenz. Derselbe Stoff liess sich auch aus (XIX) durch Erwärmen mit HCl in Äthanol und Nachacetylierung erhalten.

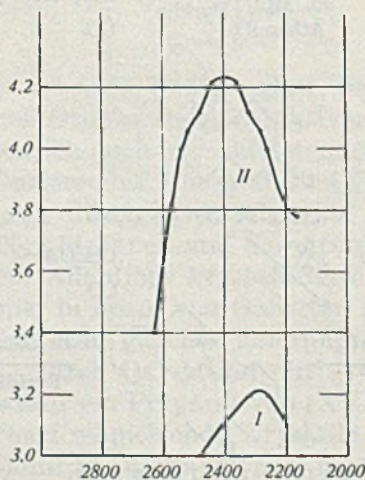


Fig. 2.

I 21-Acetoxy-pregnen-(14)-dion-(3,20) (XXI) in Alkohol

II 14-Oxy-21-acetoxy-14-*iso*-pregnen-(4)-dion-(3,20) (XXII) in Alkohol

Ein zweiter Stoff schmolz bei $142\text{--}144^\circ$, also fast gleich wie der obige, doch gab die Mischprobe mit diesem eine starke Schmelzpunktserniedrigung. Für eine Analyse reichte die Menge nicht aus. In konz. H_2SO_4 löste er sich mit gelbbrauner Farbe, und die Lösung

zeigte auf dunkler Unterlage stark grüne Fluoreszenz, genau wie Corticosteron-acetat. Da er ausserdem mit Tetranitromethan in wenig Chloroform eine gelbe Färbung gab, besitzt dieser Stoff möglicherweise die Formel (XVII).

Der dritte Stoff schmolz bei 182—185° und besass, wie sich aus folgendem ergibt, die Formel (XXII). Er ist also mit Corticosteron-acetat isomer. In konz. H_2SO_4 löste er sich orangebraun mit starker grüner Fluoreszenz, und in Methanol reduzierte er alkalische Silberdiamminlösung bei 18° rasch und stark. Die Analyse stimmte auf die Bruttoformel $C_{23}H_{32}O_5$. Die alkoholische Lösung zeigte im Ultraviolett starke selektive Absorption mit einem Maximum bei 240 $m\mu$ und $\log \epsilon = \text{ca. } 4,22$ (siehe Kurve II¹).

Leider reichte das erhaltene Material von (XXII) nicht für einen Abbau mit Perjodsäure, wobei die dem Methylester (XX) entsprechende Säure hätte entstehen sollen. (XX) wurde aus (XVI) durch Bromierung und anschliessendes Erhitzen mit Pyridin erhalten.

Zum Konstitutionsbeweis von (XXI) wurde dieser Stoff mit PtO_2 in Eisessig hydriert und das rohe Hydrierungsprodukt (XXIII) mit CrO_3 dehydriert. Der entstandene kristallisierte Stoff erwies sich nach Schmelzpunkt und Mischprobe als identisch mit dem bekannten 21-Acetoxy-pregnandion-(3,20) (XXIV)^a. Da die Überführung des letzteren in Desoxy-corticosteron-acetat bereits beschrieben ist^a, ist damit erstmals eine direkte Überführung eines pflanzlichen digitaloiden Glykosids in ein natürliches Nebennierenhormon realisiert.

Der eine von uns (K. M.) dankt der *Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie* für ein Stipendium, das ihm die Ausführung dieser Arbeit ermöglichte.

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$. Substanzproben zur Analyse und Drehung wurden, wenn nichts anderes erwähnt, 1 Stunde im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Schweinchen bedeutet, dass die unmittelbar vor der Verbrennung im Hochvakuum getrocknete Substanz im Schweinchen eingewogen wurde.)

3 β -Acetoxy-21-glyoxyloxy-14-oxy-14-iso-pregnanon-(20) (VIII).

270 mg Digitoxigenin-acetat (VII) vom Doppel-Smp. 222—225°/229—230° wurden in 15 cm^3 reinem, neutralem Essigester gelöst und bei -80° während 6 Minuten²) trockener ozonhaltiger Sauerstoff (ca. 100 cm^3 /Min. mit ca. 4,5% O_3 entsprechend ca. 2,4 Mol O_3) eingeleitet. Die blaviolette Lösung wurde 20 Minuten bei -80° stehen gelassen, wobei die Farbe bestehen blieb. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der farblose Rückstand in ca. 3 cm^3 Eisessig gelöst und unter Schütteln mit kleinen Portionen Zinkstaub versetzt wobei Selbsterwärmung auf ca. 35° eintrat. Es wurde ca. 5 Minuten geschüttelt, bis ein Tropfen der Lösung auf feuchtem Kaliumjodidstärkepapier keine Blaufärbung mehr

¹) Wir danken Herrn P. D. Dr. H. Mohler für die Ausführung dieser Messung.

²) Will man nicht den kristallisierten Glyoxylsäure-ester (VIII) isolieren, sondern direkt das Ketolacetat (V), so ist es vorteilhafter, nur 2½ Minuten zu ozonisieren. Zwar wird unter diesen Bedingungen etwas Ausgangsmaterial zurückerhalten, doch entstehen dabei keine amorphen Nebenprodukte.

zeigte. Dann wurde filtriert, mit Chloroform nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen, die Lösung einmal mit Wasser und Eis, zweimal mit verdünnter Sodalösung und Eis und zweimal mit Eiswasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. (Aus der angesäuerten Sodalösung liessen sich nur Spuren einer Säure isolieren.) Eine Probe des rohen Neutralproduktes (273 mg) krystallisierte beim Anreiben mit Methanol. Die Hauptmenge gab aus wenig Aceton mit viel Äther nach Animpfen mit obiger Probe 150 mg Krystalle. Nochmaliges Umkrystallisieren aus Aceton-Äther lieferte farblose rechteckige Plättchen vom Smp. 136–138°. Die spez. Drehung einer bei 50–60° getrockneten Probe betrug $[\alpha]_D^{18} = +48,40 \pm 1^\circ$ ($c = 1,982$ in Chloroform).

20,001 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0,960 \pm 0,020$

Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

3,862 mg Subst. gaben 9,26 mg CO₂ und 2,82 mg H₂O

C₂₅H₃₆O₇ · $\frac{1}{2}$ H₂O (457,55) Ber. C 65,62 H 8,15%

Gef. „ 65,44 „ 8,17%

Das Produkt reduzierte in wenig Methanol gelöst alkalische Silberdiamminlösung bei 18° rasch und stark.

Das U. V.-Absorptionsspektrum siehe im theoretischen Teil, Fig. 1.

Oxydation von (VIII) mit CrO₃.

100 mg krystallisierter Glyoxylsäure-ester (VIII) vom Smp. 136–138° wurden in 2 cm³ Eisessig gelöst, innerhalb von 7 Stunden portionsweise mit insgesamt 1,4 cm³ 4-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung (= 56 mg CrO₃ entsprechend 3,75 Mol) versetzt und anschliessend noch 14 Stunden bei 18° stehen gelassen, worauf das CrO₃ vollständig verbraucht war. Es wurde im Vakuum bei 20° zum Sirup eingedampft, mit Eis und verdünnter H₂SO₄ versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die übliche Trennung mit Soda gab 78 mg neutrale und 11 mg saure Anteile.

Die Säure krystallisierte aus Aceton-Äther in flachen Nadeln vom Smp. 230–240° (Zers.) und gab bei der Mischprobe mit 3 β-Acetoxy-14-oxy-14-iso-ätio-cholansäure (XIII) vom Smp. 232–238° c) keine Schmelzpunktniedrigung. Der mit Diazomethan bereitete Methyl ester schmolz bei 156–161°, die Mischprobe mit authentischem Vergleichsmaterial (XIV)^c) ebenso.

Die neutralen Anteile gaben aus Äther 24 mg farblose Nadeln vom Smp. 235–238°. Sie erwiesen sich nach Mischprobe als identisch mit dem 3 β-Acetoxy-14-oxy-20-keto-14-iso-pregnan-21-säure-lacton-(21 → 14)^c).

In einem Vorversuch, bei dem nur 1 Mol CrO₃ zur Oxydation verwendet wurde, blieb die Hauptmenge des Glyoxylsäure-esters unverändert.

3 β-Acetoxy-14,21-dioxy-14-iso-pregnanon-(20) (IX).

70 mg Glyoxylsäure-ester (VIII) vom Smp. 136–138° wurden in 4 cm³ Methanol gelöst, mit der kalt bereiteten Lösung von 55 mg KHCO₃ in 1,75 cm³ Wasser versetzt und 40 Stunden bei 18° stehen gelassen. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum wurde in Chloroform-Äther aufgenommen, mit wenig Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (59 mg) gab aus wenig Äther kleine zu Rosetten vereinigte Plättchen vom Smp. 148–149°. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{20} = +4,9 \pm 1^\circ$ ($c = 2,059$ in Chloroform).

20,620 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +0,100 \pm 0,020$

Zur Analyse wurde 2 Stunden bei 80° getrocknet (Schweinchen).

3,747 mg Subst. gaben 9,63 mg CO₂ und 3,06 mg H₂O

C₂₃H₃₆O₅ (392,52) Ber. C 70,37 H 9,25%

Gef. „ 70,14 „ 9,14%

3 β , 21-Diacetoxy-14-oxy-14-*iso*-pregnanon-(20) (V).

a) Aus (IX). 36 mg rohes Monoacetat (IX) vom Smp. 144—148° wurden in 0,5 cm³ absolutem Pyridin und 0,3 cm³ Acetanhydrid gelöst, 16 Stunden bei 35° stehen gelassen und hierauf im Vakuum zum Sirup eingedampft. Nach Aufnehmen in Äther wurde mit verdünnter HCl, verdünnter Sodalösung und Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es resultierten 36 mg neutrales Diacetat, das nach 2-maligem Umkrystallisieren aus Aceton-Äther bei 186—188° schmolz. Die Mischprobe mit dem Analysenpräparat (siehe unten) zeigte keine Schmelzpunktniedrigung.

Aus der angesäuerten Sodalösung liessen sich durch Ausschütteln mit viel Äther ca. 3 mg einer Säure isolieren, die aus Aceton-Äther in feinen Nadelchen krystallisierte. Smp. 225—236° (Zers.). Der mit einigen Tropfen ätherischer Diazomethanlösung bereitete Methylester zeigte den Smp. 150—156°. Die Mischprobe mit authentischem Ester (XIV)^c schmolz bei 153—158°.

b) aus (VII). 200 mg reines Digitoxigenin-acetat (VII) wurden wie oben, jedoch nur während 2½ Minuten ozonisiert (ca. 1 Mol O₃). Die ursprünglich blauviolette Lösung entfärbte sich beim Stehen bei -80° nach 10 Minuten. Die wie oben durchgeführte Aufarbeitung gab 190 mg farbloses Neutralprodukt (VIII), das noch etwas Ausgangsmaterial (VII) enthielt. Es wurde in 15 cm³ Methanol gelöst und mit der Lösung von 350 mg KHCO₃ in 8 cm³ Wasser 20 Stunden bei 18° stehen gelassen. Die Aufarbeitung gab 163 mg rohes Monoacetat (IX), das noch (VII) enthielt. Dieses Material wurde in 0,6 cm³ absolutem Pyridin gelöst, mit 0,4 cm³ Acetanhydrid versetzt und 16 Stunden bei 35° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung (mit Chloroform-Äther) gab 180 mg Rohprodukt, das über 5 g alkalifreiem Al₂O₃ chromatographisch gereinigt wurde. Die mit Benzol-Petroläther eluierten Anteile lieferten aus Aceton-Äther 116 mg reines Diacetat (V) in Form farbloser, dicker Prismen vom Smp. 190—191°. $[\alpha]_D^{15} = +50,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 2,3075 in Chloroform).

23,11 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +1,155^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,769 mg Subst. gaben 9,56 mg CO₂ und 2,98 mg H₂O

C₂₅H₃₈O₆ (434,55) Ber. C 69,10 H 8,80%

Gef. „ 69,22 „ 8,85%

Mit Benzol-Chloroform-Gemischen liessen sich noch 46 mg reines Ausgangsmaterial (VII) gewinnen. Unter Berücksichtigung dieser Menge betrug die Ausbeute an (V) 72% der Theorie.

3 β -Acetoxy-14, 21-dioxy-14-*iso*-pregnanon-(20) (IX) aus (V).

88 mg Diacetat (V) vom Smp. 186—188° wurden in 8 cm³ Methanol gelöst und mit der Lösung von 110 mg KHCO₃ in 3,5 cm³ Wasser versetzt. Dabei krystallisierte ein grosser Teil von (V) aus, der durch Zufügen von 4 cm³ reinstem Dioxan und längeres Schütteln in Lösung gebracht werden konnte. Es wurde hierauf 45 Std. bei 18° stehengelassen. Nach Entfernen des Dioxans im Vakuum wurde mit Chloroform ausgezogen, die Chloroformlösung mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wog 84 mg und bestand zur Hauptsache aus Ausgangsmaterial (V). Er wurde deshalb erneut in 8 cm³ Methanol gelöst und mit der Lösung von 110 mg KHCO₃ in 3,5 cm³ Wasser versetzt, wobei nur schwache Opaleszenz eintrat, aber nichts mehr auskrystallisierte. Nach 48 Stunden (bei 18°) wurde wie oben aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt wog 61 mg und gab aus wenig Äther zunächst ein feines Krystallpulver (33 mg) und nach Umkrystallisieren aus Äther kleine zu Rosetten vereinigte Plättchen vom Smp. 146—148°. Die Mischprobe mit dem Analysenpräparat von (IX) schmolz ebenso.

3 β -Acetoxy-14-oxy-14-*iso*-ätio-cholansäure-methylester (XIV) aus (IX).

20 mg reines Ketol (IX), Smp. 146—148°, wurden in 1,0 cm³ reinsten Dioxan gelöst, mit der Lösung von 40 mg Perjodsäure in 0,3 cm³ Wasser versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Zufügen von 1 cm³ Wasser wurde im Vakuum

stark eingengt, mit 3 Tropfen verdünnter H_2SO_4 versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene, über Natriumsulfat getrocknete, filtrierte und im Vakuum eingedampfte Chloroformlösung gab 18 mg Säure (XIII), die aus Aceton-Äther in dünnen, flachen Prismen vom Smp. 220–236° (Zers.) kristallisierte. Der mit ätherischer Diazomethanlösung bereitete Methylester kristallisierte in flachen Nadelchen vom Smp. 156–160°. Die Mischprobe mit 3 β -Acetoxy-14-oxy-14-*iso*-ätio-cholansäure-methylester (XIV)^c vom Smp. 159–161° schmolz bei 158–160°.

3 β , 14, 21-Trioxo-14-*iso*-pregnanon-(20) (III).

400 mg reines Digitoxigenin (VI) vom Smp. 258–261° wurden in 30 cm³ Essigester warm gelöst, auf –80° abgekühlt und 5 Minuten trockener ozonisierter Sauerstoff (100 cm³/Minute mit ca. 4,5% O₃ entsprechend ca. 1 Mol O₃) eingeleitet. Die Aufarbeitung wie bei (VIII) gab 385 mg amorphes Neutralprodukt. Dieses wurde in 20 cm³ Methanol gelöst, mit der kalt bereiteten Lösung von 400 mg KHCO₃ in 10 cm³ Wasser versetzt und 16 Stunden bei 18° stehen gelassen. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum wurde 5mal mit dem 5-fachen Volumen Chloroform ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser gewaschenen und über Natriumsulfat getrockneten Auszüge hinterliessen beim Eindampfen im Vakuum 304 mg Rückstand. Zweimaliges Umkristallisieren aus Aceton gab 70 mg reines Triol in farblosen glänzenden Blättchen mit dem Doppelschmelzpunkt 104–110° und 148–154°. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{16} = +42,4 \pm 2^\circ$ ($c = 1,440$ in Chloroform).

14,42 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0,61^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurden 3,511 mg Subst. 4 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet (Schweinchen). Gewichtsverlust 0,391 mg = 11,1%.

3,120 mg Subst. gaben 8,17 mg CO₂ und 2,82 mg H₂O

$C_{21}H_{31}O_4$ (350,48)	Ber. C 71,96	H 9,78%
	Gef. „ 71,46	„ 10,12%

Die Mutterlaugen von (III) wurden für die folgende partielle Acetylierung verwendet.

21-Acetoxy-3 β , 14-dioxy-14-*iso*-pregnanon-(20) (IV).

234 mg rohes Trioxo-14-*iso*-pregnanon-(20) (III) wurden im Hochvakuum bei 60° getrocknet, in 0,7 cm³ absolutem Dioxan gelöst, mit 0,12 cm³ Pyridin und 0,1 cm³ Acetanhydrid (= ca. 1,5 Mol) versetzt und 28 Stunden bei 0° stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 270 mg Rohprodukt, das über 8 g alkalifreiem Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Benzol-Chloroform (4:1) eluierten Anteile (120 mg) gaben nach dreimaligem Umkristallisieren aus wenig Aceton-Äther 83 mg farblose, zu Rosetten vereinigte Nadeln, die sich bereits bei ca. 80° verflüssigten. Nach Trocknung im Hochvakuum schmolzen sie scharf bei 133–134°. $[\alpha]_D^{15} = +52,8^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,4614$ in Chloroform).

24,65 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +1,30^\circ \pm 0,02^\circ$

3,661 mg Subst. gaben 9,57 mg CO₂ und 3,09 mg H₂O (Schweinchen)

$C_{23}H_{36}O_5$ (392,52)	Ber. C 70,37	H 9,25%
	Gef. „ 71,34	„ 9,45% ¹⁾

Aus den folgenden mit Benzol-Chloroform (4:1) und (2:1) eluierten Anteilen liessen sich noch 50 mg Digitoxigenin vom Smp. 245–255° isolieren. Die Mischfraktionen gaben nach erneuter Chromatographie noch 30 mg reines Monoacetat, so dass die totale Ausbeute 113 mg betrug.

¹⁾ Diese Werte stimmen besser auf das vorher beschriebene Trioxo-14-*iso*-pregnanon-(20) (III), doch kann dieses nicht vorgelegen haben, da bei der Oxydation mit CrO₃ (XIX) erhalten wurde (siehe unten).

3 β , 21-Diacetoxy-14-oxy-14-*iso*-pregnanon-(20) (V) aus (IV).

25 mg Mutterlaugen der reinsten Krystallfraktion von (IV) wurden nach dem Trocknen im Hochvakuum bei 60° mit 0,2 cm³ absolutem Pyridin und 0,2 cm³ Acetanhydrid acetyliert (16 Stunden bei 35°). Die übliche Aufarbeitung gab 27 mg Diacetat (V) vom Smp. 186—188°; Mischprobe mit dem Analysenpräparat (siehe oben) ebenso.

3-Keto-14-oxy-14-*iso*-ätio-cholansäure-methylester (XVI) aus Digitoxigenin-acetat (VII).

400 mg Digitoxigenin-acetat (VII) wurden unter den bei der Herstellung von (III) angewandten Bedingungen ozonisiert und das Rohprodukt wie oben beschrieben mit KHCO₃ verseift. Das so erhaltene Material (355 mg) wurde in 10 cm³ Methanol gelöst, mit 600 mg Perjodsäure in 2 cm³ Wasser versetzt und 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Aufarbeitung gab 170 mg Neutrales und 170 mg Säure (XIII). Die Säure wurde mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert. Aus Äther wurden 100 mg flache, dünne Nadelchen vom Smp. 160—161° (XIV) erhalten. Die Mutterlaugen gaben nach chromatographischer Reinigung noch 50 mg (XIV) vom Smp. 158—159°. Die 170 mg Neutrales wurden nachacetyliert und chromatographiert. Chloroform-Benzol (1:19) und (1:9) eluierten 40 mg. Aus Äther dünne, glänzende Nadeln vom Smp. 156-158°. Die Mischprobe mit (XIV) gab keine Schmelzpunktserniedrigung¹). $[\alpha]_D^{16} = +29,8^{\circ} \pm 2,0^{\circ}$ ²) (c = 1,675 in Chloroform).

16,80 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0,50^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,742 mg Subst. gaben 9,65 mg CO₂ und 3,08 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₆ O ₅ (392,52)	Ber. C 70,37	H 9,25%
	Gef. „ 70,38	„ 9,21%

Chloroform-Benzol (1:4) und (1:1) und Chloroform eluierten 100 mg Digitoxigenin-acetat (VII) vom Smp. 220—228°.

Die Ausbeuten betragen somit unter Berücksichtigung des zurückgewonnenen Ausgangsmaterials 74,5% für den rohen bzw. 67,5% für den analysenreinen Ester (XIV).

100 mg (XIV) vom Smp. 159—161° wurden mit 4 cm³ Methanol und 0,4 cm³ 25-proz. KOH 48 Stunden bei 35° stehengelassen. Zufügen von 1 cm³ Wasser, Eindampfen im Vakuum auf ein kleines Volumen, Ansäuern, Ausschüteln mit Chloroform und Umkrystallisieren aus Aceton gab 80 mg prismatischer Platten vom Smp. 234—238° (Zers.) (XI). Der aus dieser Säure mit ätherischer Diazomethanlösung bereitete Methylester (XII) krystallisierte aus Methanol-Wasser in flachen Nadeln vom Smp. 70—72°.

70 mg Oxy-ester (XII) wurden in 0,8 cm³ Eisessig gelöst, mit 0,6 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung versetzt und 1½ Stunden bei 18° stehen gelassen. Hierauf wurden noch 0,3 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung zugegeben und 1 Stunde stehen gelassen. Analoge Aufarbeitung wie bei (X) gab 66 mg Rückstand, der aus wenig Aceton unter Zusatz von Äther in gelb gefärbten kleinen Prismen krystallisierte. Smp. 145—146°. Sublimation im Molekularkolben bei 140° gab ein rein weißes Produkt, das aus Aceton-Äther in farblosen, zu Rosetten vereinigten Prismen krystallisierte. Smp. unverändert. $[\alpha]_D^{16} = +44,9^{\circ} \pm 1,0^{\circ}$ (c = 1,6935 in Chloroform).

16,96 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0,76^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,869 mg Subst. gaben 10,24 mg CO₂ und 3,16 mg H₂O

C ₂₁ H ₃₂ O ₄ (348,47)	Ber. C 72,37	H 9,26%
	Gef. „ 72,23	„ 9,14%

¹) Die Bildung des Methylesters von (XIII) beim Perjodsäure-Abbau erklärt sich aus der Verwendung von relativ viel Methanol als Lösungsmittel.

²) Hunziker und Reichstein⁶) fanden $[\alpha]_D^{15} = +30,7^{\circ}$ (in Chloroform).

3-Keto-14-oxy-14-iso-ätio-cholansäure (XV). 30 mg Ester (XVI) wurden in 1,5 cm³ Methanol gelöst und nach Zugabe von 0,16 cm³ 25-proz. KOH 48 Stunden bei 35° stehen gelassen. Die Aufarbeitung wie bei (XI) und Umkrystallisieren aus Aceton gab längliche Plättchen vom Smp. 225–230° (Zers.).

3-Keto-14-oxy-14-iso-ätio-cholen-(4)-säure-methylester (XX).

84 mg reiner Ester (XVI) vom Smp. 144–146° wurden in 1 cm³ Eisessig gelöst, auf 0° abgekühlt und tropfenweise mit 2,0 cm³ einer 2-proz. Brom-Eisessig-Lösung versetzt. Gegen Ende der Bromierung trat jeweils fast momentane Entfärbung ein. Einengen im Vakuum bei 25° auf ca. 1 cm³, Aufnehmen in Äther, Neutralwaschen mit KHCO₃-Lösung und Wasser, Trocknen und Eindampfen gab 108 mg Rückstand. Zur HBr-Abspaltung wurde er mit 1 cm³ Pyridin in eine evakuierte Ampulle eingeschmolzen und 30 Minuten auf 135° erhitzt (Xyloldampf). Dann wurde im Vakuum zum Sirup eingedampft, in Chloroform aufgenommen und die dunkelgelbe Lösung 2mal mit verdünntem HCl und Eis gewaschen. Beim Ausschütteln mit KHCO₃-Lösung und Eis färbte sich die Chloroformlösung viel dunkler, nahm aber beim Neutralwaschen mit Wasser wieder ihre ursprüngliche Farbe an. Nach Trocknen über Natriumsulfat, Filtrieren und Eindampfen wurde ein dunkelbrauner Rückstand (47,5 mg) erhalten, aus dem sich nach chromatographischer Reinigung 20 mg Kristalle gewinnen liessen, die nach Umkrystallisieren aus wenig Aceton und viel Äther bei 174–177° schmolzen. Sublimation im Hochvakuum bei 110° Badtemperatur und Umlösen aus Aceton-Äther gab ein analysenreines Produkt, das in schön ausgebildeten, langen prismatischen Nadeln vom Smp. 176–178° krystallisierte. $[\alpha]_D^{18} = +125,20 \pm 2^\circ$ (c = 0,8547 in Chloroform).

8,56 mg Subst. zu 1,0015 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{18} = +1,070 \pm 0,02^\circ$

3,558 mg Subst. gaben 9,49 mg CO₂ und 2,81 mg H₂O

C₂₁H₃₀O₄ (346,45) Ber. C 72,80 H 8,73%

Gef. „ 72,79 „ 8,83%

Der Ester (XX) zeigte im Ultraviolett selektive Absorption mit einem Maximum bei $\lambda = 238 \text{ m}\mu$ und $\log \epsilon = 4,32$ (in Alkohol) und löste sich in konz. H₂SO₄ mit rein gelber Farbe, die auf dunkler Unterlage lebhaft grüne Fluoreszenz zeigte.

Einwirkung von O₃ auf 3-Keto-12 α -acetoxy-cholansäure-methylester.

In die auf –80° abgekühlte Lösung von 200 mg 3-Keto-12 α -acetoxy-cholansäure-methylester (Smp. 124–125°)¹⁾ in 10 cm³ Essigester wurde während 2½ Minuten ozonhaltiger Sauerstoff (ca. 1 Mol) eingeleitet. Die stark violettblaue Färbung war auch nach 15 Minuten langem Stehen bei –80° nicht verändert. Nach Eindampfen im Vakuum bei 20° und Aufnehmen des Rückstandes in Eisessig färbte die Lösung Kaliumjodidstärkepapier kaum. Dann wurde mit wenig Zn-Staub versetzt, geschüttelt, filtriert, eingedampft und in Äther neutral gewaschen. Der Rückstand (195 mg) gab aus Äther 180 mg prismatische Platten vom Smp. 125°, die sich nach Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial als identisch erwiesen.

Digitoxigenon (X) aus Digitoxigenin (VI).

1,58 g rohes Digitoxigenin (VI) vom Smp. 230–260° wurden in 16 cm³ Eisessig gelöst, mit 12 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung versetzt und bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nachdem alles CrO₃ verbraucht war, wurden portionsweise noch weitere 12 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung im Laufe von 3 Stunden zugegeben. Dann wurde bei Zimmertemperatur im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Chloroform auf-

¹⁾ T. Reichstein, M. Sorkin, Helv. 25, 797 (1942).

genommen. Die orangerote Chloroformlösung wurde so lange mit verdünnter H_2SO_4 und Wasser gewaschen, bis die wässrige Phase farblos blieb. Ausschütteln der Chloroformlösung mit verdünnter Sodalösung und Wasser, Trocknen über Natriumsulfat, Filtrieren und Eindampfen gab 1,77 g orangerot gefärbtes Rohprodukt, das über 50 g Al_2O_3 chromatographiert wurde. Chloroform-Benzol (1:9) eluierte 1,4 g Material, das noch stark gefärbt war. Aufnehmen in Aceton und Filtrieren durch wenig Al_2O_3 brachte weitgehende Entfärbung. Nochmaliges Filtrieren durch Aktiv-Kohle und Al_2O_3 entfärbte fast völlig. Aus Aceton-Äther wurden 1,2 g dünne Plättchen vom Smp. 210–212° erhalten.

Rohes 14-Oxy-21-acetoxy-14-iso-pregnan-dion-(3,20) (XIX).

a) Aus Digitoxigenon (X). 400 mg Digitoxigenon (X) vom Smp. 205–210° wurden in 20 cm³ Essigester wie bei (III) ozonisiert und das neutrale Reaktionsprodukt mit $KHCO_3$ verseift. Es wurden 360 mg rohes (XVIII) in Form eines farblosen Schaums erhalten, der zur Acetylierung mit 1,5 cm³ Pyridin und 1,0 cm³ Acetanhydrid 20 Stunden bei 35° stehen gelassen wurde. Die übliche Aufarbeitung gab 410 mg Rohprodukt, das in Benzol gelöst wurde. Die mit Petroläther bis zur beginnenden Trübung versetzte Lösung wurde durch eine Säule von 12 g Al_2O_3 (mit Benzol-Petroläther (1:3) bereitet) filtriert. Benzol-Chloroform (19:1) eluierte 247 mg farbloses Material, das in wenig Methanol gelöst alkalische Silberdiamminlösung stark und rasch reduzierte. Bei längerem Stehen in Äther schied sich die Substanz als Gallerte ab, aus der jedoch keine Krystalle erhalten werden konnten. Die Elution mit Benzol-Chloroform (1:1) gab 27 mg kristallisiertes Ausgangsmaterial (X).

Ein analog durchgeführter Versuch mit 600 mg (X) gab 600 mg rohes Acetat. Nach Auflösen in Aceton-Äther und Impfen mit (X) wurden 70 mg von diesem erhalten. Die chromatographische Reinigung der Mutterlauge lieferte noch 25 mg (X) sowie 340 mg stark reduzierendes rohes (XIX) als farbloses Harz.

b) Aus (IV). 140 mg Monoacetat (IV) vom Smp. 133° wurden in 1 cm³ Eisessig gelöst, innerhalb von 2 Stunden portionsweise mit 0,6 cm³ 4-proz. CrO_3 -Eisessig-Lösung (= 24 mg entsprechend 1 Mol CrO_3) versetzt und anschliessend noch 2 Stunden bei 18° stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 131 mg hellgelbes neutrales Rohprodukt, das auch nach chromatographischer Reinigung nicht kristallisierte.

14, 21-Dioxy-14-iso-pregnan-dion-(3,20) (XVIII).

330 mg amorphes, chromatographisch gereinigtes Acetat (XIX) wurden in 28 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 300 mg $KHCO_3$ in 12 cm³ Wasser versetzt und 40 Stunden bei 18° stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 290 mg Rohprodukt. Mehrmaliges Umkrystallisieren aus Aceton-Äther lieferte 120 mg feine Plättchen vom Smp. 170–194°; $[\alpha]_D^{16} = +57,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,5936$ in Chloroform).

15,96 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0,91^\circ \pm 0,02^\circ$

3,739 mg Subst. gaben 9,90 mg CO_2 und 3,11 mg H_2O

$C_{21}H_{32}O_4$ (348,47)	Ber. C 72,37	H 9,26%
	Gef. „ 72,26	„ 9,31%

Reines 14-Oxy-21-acetoxy-14-iso-pregnan-dion-(3,20) (XIX) aus (XVIII).

120 mg (XVIII) vom Smp. 170–194° wurden in 1 cm³ absolutem Pyridin und 0,7 cm³ Acetanhydrid gelöst und 16 Stunden bei 35° stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 130 mg rohes Acetat (XIX), das auch nach chromatographischer Reinigung keine Krystalle lieferte.

Für die Bestimmung der spez. Drehung und die Analyse wurden die mit Benzol-Chloroform (24:1) und (12:1) eluierten Anteile verwendet. $[\alpha]_D^{15} = +57,7^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 3,102$ in Chloroform).

31,065 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +1,79^\circ \pm 0,02^\circ$

3,572 mg Subst. gaben 9,25 mg CO₂ und 2,78 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₄ O ₅ (390,50)	Ber. C 70,74	H 8,77%
	Gef. „ 70,67	„ 8,71%

3-Keto-14-oxy-14-iso-ätio-cholansäure-methylester (XVI) aus (XVIII).

a) 36 mg kristallisiertes (XVIII) vom Smp. 170—194° wurden in 8 cm³ Methanol gelöst, mit 150 mg Perjodsäure in 1,0 cm³ Wasser versetzt und 15 Stunden bei 18° stehen gelassen. Nach Zufügen von 1 cm³ Wasser wurde das Methanol im Vakuum bei 30° abgedampft. Dann wurde mit verdünnter H₂SO₄ angesäuert, mit Chloroform extrahiert, die Chloroformlösung mit verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es wurden 11 mg neutrale Anteile erhalten. Die angesäuerten Sodalösungen lieferten nach dem Ausschütteln mit Chloroform 29 mg Säure. Neutralteil und Säure waren jodhaltig. Sie wurden gesondert in Eisessig mit Zn-Staub entjodet. Hierauf kristallisierte die Säure aus Aceton-Äther in langen, flachen Nadeln vom Smp. 210—225° (Zers.); Mischprobe mit (XV) ebenso. Mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert und aus Äther-Pentan umkristallisiert gab die Säure prismatische Nadelchen vom Smp. 140-144°. Die Mischprobe mit (XVI) schmolz bei 142—146°. Untersuchung des entjodeten Neutralteiles siehe weiter unten.

b) 80 mg Mutterlauge von (XVIII) (grösstenteils ölig) wurden in 3,0 cm³ Methanol mit 70 mg Perjodsäure in 0,5 cm³ Wasser wie oben oxydiert. Es wurden 36 mg Neutralteil und 58 mg Säure erhalten, die gesondert in Eisessig mit Zn-Staub entjodet wurden. Die Säure kristallisierte hierauf aus Aceton-Äther in Nadeln vom Smp. 205—225° (Zers.). Methylierung mit ätherischer Diazomethanlösung und Umkristallisieren aus Äther gab feine Prismen vom Smp. 140—144° (XVI). Die Mutterlauge wurde zusammen mit derjenigen der methylierten Säure aus Versuch a) (total 75 mg) chromatographiert. Benzol und Benzol-Chloroform (19:1) eluierten 20 mg (XVI) vom Smp. 145—147°. Benzol-Chloroform (9:1) und (4:1) gaben 47 mg eines Gemisches, aus dem sich durch fraktionierte Kristallisation noch 17 mg (XVI) vom Smp. 140—145° gewinnen liessen. Ausserdem wurden Fraktionen erhalten, die zwischen 155—174° schmolzen und nicht weiter untersucht wurden.

Die mit Zn-Staub entjodeten Neutralteile aus a) und b) wurden vereinigt (total 35 mg) und gaben nach chromatographischer Reinigung neben öligen Fraktionen noch wenig Ester (XVI).

21-Acetoxy-pregnen-(14)-dion-(3,20) (XXI),

21-Acetoxy-pregnadien-(4,14)-dion-(3,20) (XVII) (?) und

14-Oxy-21-acetoxy-14-iso-pregnen-(4)-dion-(3,20) (XXII) aus (XIX).

340 mg amorphes, chromatographisch gereinigtes Acetat (XIX) wurden in 1 cm³ Eisessig gelöst und nach dem Abkühlen auf 0° tropfenweise mit 2,5 cm³ 4-proz. Brom-Eisessig-Lösung versetzt. Gegen Ende der Bromierung trat jeweils fast momentan Entfärbung ein. Nach dem Einengen im Vakuum bei 25° wurde bei 0° mit gesättigter wässriger KHCO₃-Lösung neutralisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösungen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (400 mg) wurde zur HBr-Abspaltung mit 3 cm³ Pyridin in einer evakuierten Ampulle 30 Minuten auf 135° (Xyldampf) erwärmt. Dann wurde im Vakuum zum Sirup eingedampft, in Chloroform aufgenommen und die dunkelgelbe Lösung 3mal mit verdünnter HCl und Eiswasser gewaschen. Beim Ausschütteln mit frisch bereiteter KHCO₃-Lösung färbte sich die Chloroformlösung tieforange, nahm aber nach dem Waschen mit Wasser wieder ihre ursprüngliche Farbe an. Trocknen über Natriumsulfat, Filtrieren und Abdampfen des Chloroforms

gab einen dunkelbraunen Rückstand (240 mg), der in Benzol gelöst und über eine Säule von 8,0 g Al_2O_3 nach der Durchlaufmethode chromatographiert wurde.

Frakt.	Lösungsmittel je 25 cm ³	Menge	Aussehen, Smp.	Färbung mit konz. H_2SO_4	Tetra- nitro- methan
1-2	100% Benzol	wenig	Öl, pentanlös.	—	—
3-5	96% Benzol + 4% CHCl_3	38 mg	Nadeln, 134-140°	gelb, ohne Fluoreszenz	gelb
6	92% Benzol + 8% CHCl_3	30 mg	flache Nadeln, 134-142°	orange mit stark grüner Fluoreszenz ¹⁾	gelb
7	92% Benzol + 8% CHCl_3	44 mg	gelbes Öl mit Spur Kry- stallen	—	—
8	92% Benzol + 8% CHCl_3	30 mg	gelbes Öl und Krystalle 174-182°	orange mit stark grüner Fluoreszenz ¹⁾	farblos
9-17	92% Benzol + 8% CHCl_3 bis 100% CHCl_3	30 mg	gelbes bis braunes Öl	—	—

Die Krystalle aus den Fraktionen 3-5 wurden mehrmals aus Aceton-Äther umkrystallisiert und gaben 11 mg Nadelchen vom Smp. 139,5-140,5°. $[\alpha]_{\text{D}}^{10} = +77,5^{\circ} \pm 2,0^{\circ}$ ($c = 1,0455$ in Chloroform).

10,47 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{10} = +0,81^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum getrocknet.

3,729 mg Subst. gaben 10,13 mg CO_2 und 2,84 mg H_2O

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (372,49) Ber. C 74,16 H 8,66%

Gef. „ 74,14 „ 8,52%

Im Ultraviolett zeigte die Substanz, in Alkohol gelöst, selektive Absorption mit einem Maximum bei $\lambda = \text{ca. } 229 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = \text{ca. } 3,2$. Da dieser Stoff auch durch Wasserabspaltung von (XIX) entsteht (siehe unten), entspricht seine Konstitution der Formel (XXI).

Die Fraktion 6 gab aus Aceton-Äther umkrystallisiert kurze, prismatische Platten vom Smp. 142-144°, die bei der Mischprobe mit (XXI) bei 115-125° schmolzen. Leider reichte die Menge an reinen Krystallen nicht für die Ausführung einer Analyse. Auf Grund der grünen Fluoreszenz mit konz. H_2SO_4 dürfte diesem Stoff die Formel (XVII) zukommen.

Die Fraktion 8 gab aus Aceton etwa 12 mg flache Krystalle, die nach dem Umkrystallisieren aus Aceton-Äther bei 182-185° schmolzen und fiederförmige Platten darstellten. $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = +129,8^{\circ} \pm 2,0^{\circ}$ ($c = 1,1403$ in Chloroform).

11,42 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{18} = +1,48^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum getrocknet.

3,780 mg Subst. gaben 9,86 mg CO_2 und 2,76 mg H_2O

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5$ (388,49) Ber. C 71,11 H 8,30%

Gef. „ 71,18 „ 8,17%

Das U. V.-Absorptionsspektrum siehe im theoretischen Teil, Fig. 2.

¹⁾ Gleich wie bei Corticosteron-acetat.

Dieser Stoff ist somit isomer mit Corticosteron-acetat und besitzt die Konstitution entsprechend Formel (XXII).

In einem zweiten HBr-Abspaltungsversuch wurden 343 mg durch Bromierung von (XIX) erhaltenes Reaktionsprodukt in 5 cm³ Pyridin 10 Minuten auf 135° erhitzt. Die Aufarbeitung gab 256 mg amorphes, gelbbraun gefärbtes Rohprodukt. Bei der chromatographischen Reinigung liessen sich aber nur 55 mg Krystalle vom Smp. 132–138° (XXI) isolieren, dagegen kein (XVII) und (XXII).

21-Acetoxy-pregnen-(14)-dion-(3,20) (XXI) aus (XIX).

85 mg amorphes Acetat (XIX) (acetylierte Mutterlaugen von (XVIII)) wurden mit 4 cm³ Äthanol und 0,2 cm³ konz. HCl 30 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Einengen im Vakuum auf etwa das halbe Volumen wurden ca. 0,5 cm³ Wasser zugegeben und noch 3 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt. Dann wurde wieder unter Zusatz von 1 cm³ Wasser im Vakuum eingengt und mit Äther ausgeschüttelt. Die neutral gewaschene und getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Abdampfen 67 mg gelb gefärbten Rückstand, der mit 0,5 cm³ absolutem Pyridin und 0,35 cm³ Acetanhydrid acetyliert wurde (48 Stunden bei 18°). Die chromatographische Reinigung des Rohproduktes gab 26 mg Nadeln vom Smp. 134–139°. Nach Umkrystallisieren aus Aceton-Äther stieg der Schmelzpunkt auf 139–140°; Mischprobe mit dem obigen Analysenpräparat von (XXI) vom Smp. 140° ebenso.

21-Acetoxy-pregnandion-(3,20) (XXIV) aus (XXI).

20 mg 21-Acetoxy-pregnen-(14)-dion-(3,20) (XXI) vom Smp. 136–139° wurden in 1 cm³ Eisessig mit 30 mg PtO₂·H₂O hydriert. Dann wurde vom Katalysator abfiltriert, mit Äther nachgewaschen und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 0,5 cm³ Eisessig gelöst, mit 0,8 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung (= 16 mg CrO₃ = ca. 3 Mol) versetzt und 4½ Stunden bei 18° stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung wurden aus Äther 25,5 mg feine Nadelchen vom Smp. 140–150° erhalten, die aus wenig Aceton-Äther prismatische Nadelchen vom Smp. 149–150° gaben; Mischprobe mit authentischem (XXIV)^d vom Smp. 150–153° ebenso (Sintern ab 147°).

Die Mikroanalysen wurden von Hrn. *F. Weiser*, Basel, die Aufnahmen der U. V. Absorptionsspektren, wenn nichts anderes erwähnt, im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

190. Über Glykolester der Pektinsäure.

(21. Mitteilung über Pektinstoffe¹⁾)

von H. Deuel,

(21. VI. 47.)

Die Pektinsäure (Polygalakturonsäure) liegt in der Natur meist als partieller Methylester (Pektin) vor. Wiederholt hat man daher versucht, Pektinsäure mit Methanol zu verestern²⁾. Je nach den Methylierungsbedingungen kann auch noch eine Reaktion mit den Aldehyd- und den sekundären Hydroxylgruppen der Pektinsäure eintreten³⁾. Besondere Schwierigkeiten bereitet eine völlige Veresterung ohne Abbau der Makromolekel. Andere Ester der Pektinsäure⁴⁾ wurden bisher kaum studiert.

1. Veresterungsversuche.

Die freien Carboxylgruppen von Pektinstoffen lassen sich leicht in Gegenwart von Wasser mit Äthylenoxyd in die Glykolester (Hydroxyäthylester) überführen. Wasserunlösliche Pektinsäure wird anfangs in heterogenem System verestert; bereits der partielle Glykolester ist wasserlöslich, so dass die weitere Veresterung, wenn genügend Wasser vorhanden ist, in wässriger Lösung erfolgt. Geeignet zur Verfolgung der Veresterung in homogener Lösung ist wasserlösliche Formaldehyd-Pektinsäure.

Im folgenden Versuch wurden je 2,00 g wasserlösliche Formaldehyd-Pektinsäure (0,4% gebundener Formaldehyd; Na-Pektat-Viskosität $Z = 0,46$) in ein 100 cm³-Messkölbchen gegeben, in wenig Wasser gelöst und mit verschiedenen Mengen Äthylenoxyd versetzt. Dann wurde mit Wasser auf genau 100 cm³ aufgefüllt. Die Lösungen wurden während 50 Stunden bei 18° C stehen gelassen. Darauf wurden die Pektinstoffe mit Kupfersulfat ausgefällt und die Niederschläge mit Salzsäure-Alkohol, verdünntem Alkohol, Alkohol und Äther auf der Nutsche gewaschen. Die Untersuchungen an 0,40-proz. Lösungen dieser Produkte sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

¹⁾ 20. Mitt. Helv. 30, 1269 (1947).

²⁾ Smolenski und Wlostowska, Ref. C. 1928, II, 439; Buston und Nanji, Biochem. J. 26, 2090 (1932); Morell, Baur und Link, J. Biol. Chem. 105, 1 (1934); Ehrlich, in *Abderhalden*, Hdb. biol. Arbeitsmeth. I, 11, II, 1503 (1936); Schneider und Mitarb. B. 69, 2530 (1936); 70, 1611 (1937); Kertesz, J. Biol. Chem. 121, 589 (1937); Ono, Pharm. Abstr. 3, 282 (1940); Bull. Agr. For. Taihoku Imp. Univ. 1, 1 (1940); Bennison und Norris, Biochem. J. 33, 1443 (1939); Hinton, Biochem. J. 34, 1211 (1940); Jansen und Jang, Am. Soc. 68, 1475 (1946).

³⁾ Siehe Zusammenfassung: Hirst und Jones, Adv. Carbohydrate Chem. 2, 235 (1946).

⁴⁾ Deuel, Exper. 3, 151 (1947).

Tabelle 1.
Veresterung von Formaldehyd-Pektinsäure mit Äthylenoxyd.

cm ³ Äthylenoxyd in 100 cm ³ Reaktionslösung	0	6	12
Veresterungsgrad	0	82	100
Spez. Viskosität in Wasser . .	0,6	0,6	0,6
Fällbarkeit mit:			
HCl	+	-	-
CaCl ₂	+	-	-
AlCl ₃	+	+	-

Bei der Veresterung ist ein Überschuss von Äthylenoxyd nötig. Teilweise wird das Epoxyd zu Glykol hydrolysiert. Die Viskositätsmessungen zeigen, dass durch die Veresterung höchstens ein geringer Abbau eingetreten ist. Durch die Veresterung mit Äthylenoxyd sind die Präparate elektrolytunempfindlicher geworden. Bei gleichem Veresterungsgrad sind die Glykolester jedoch leichter durch Elektrolyte fällbar als die Methyl ester. — Der Glykolester wird bei Zimmertemperatur rasch durch Natronlauge zum stark elektrolyt-empfindlichen Natriumpektat verseift.

Bei den Veresterungsversuchen der Tabelle 2 wurde die Äthylenoxyd-Konzentration im Verhältnis 1:20 variiert. Pro Versuch wurden 1,64 Milliäquivalente Pektinsäure verwendet, von denen 0,24 Milliäquivalente zum Löslichmachen mit Natronlauge neutralisiert und die restlichen 1,40 Milliäquivalente zur Veresterung verfügbar waren. Der Veresterungsgrad gibt die veresterten Carboxyle in Prozent von 1,40 Milliäquivalenten an. Gesamtvolumen pro Versuch 30 cm³. 23° C. 17 Stunden Reaktionsdauer.

Tabelle 2.
Veresterung von Pektinsäure bei Variation der Äthylenoxyd-Konzentration

g Äthylenoxyd	Veresterungsgrad %	g Äthylenoxyd	Veresterungsgrad %
0,000	0	1,128	33
0,112	4	1,344	37
0,224	7	1,568	42
0,448	15	1,792	46
0,672	22	2,016	49
0,896	27	2,240	52

In den Tabellen 3 und 4 wurde die Veresterung von Pektinsäure und von monomerer Galakturonsäure bei 20° C verfolgt.

Bemerkenswert ist, dass die monomere Galakturonsäure langsamer als die Pektinsäure verestert wird. (Milch- und Essigsäure zeigen unter gleichen Bedingungen eine noch geringere Veresterungsgeschwindigkeit als Galakturonsäure.) Galakturonsäure katalysiert

die Hydrolyse des Äthylenoxydes zu Glykol stärker als die Pektinsäure. Während der Veresterung bleiben die Aldehydgruppen der Galakturonsäure unverändert.

Tabelle 3.

Veresterung von Formaldehyd-Pektinsäure und Galakturonsäure mit Äthylenoxyd.

Milliäq. Uronsäure:	Formaldehyd-Pektinsäure		Galakturonsäure		
		0,47	0,47	0,48	0,48
g Äthylenoxyd:	1,03	2,06	1,03	2,06	
cm ³ Gesamtvolumen:	25	30	25	30	
Reaktionsdauer Stunden		Veresterungsgrad %			
1	2	4	0	2	
2	4	11	2	4	
4	11	19	4	10	
6	15	28	8	15	
11	26	43	10	21	
17	32	49	13	27	
24	38	62	18	31	
40	49	77	21	40	
64	60	85	23	44	
136	68	96	23*	44*	
168	68*	100	23*	44*	

* Kein Äthylenoxyd mehr nachweisbar. Bestimmt nach Schwarz und Decker¹⁾.

Tabelle 4.

Veresterung von Pektinsäure und Galakturonsäure mit Äthylenoxyd.

Je 30 cm³ Gesamtvolumen mit anfangs 3,3 g Äthylenoxyd.

Pektinsäure: je 0,44 Milliäq. COOH + 0,075 Milliäq. COONa.

Galakturonsäure: je 0,46 Milliäq.

Reaktionsdauer in Stunden	Pektinsäure		Galakturonsäure	
	Veresterungsgrad %	Äthylenoxyd verbraucht %	Veresterungsgrad %	Äthylenoxyd verbraucht %
1	9	0	2	1
2	18	1	4	5
3	27	1	11	12
5	36	3	17	18
7	48	5	24	24
24	84	15	50	58
48	100	24	63	74
72	100	24	67	89

¹⁾ Ref. C. 1930, II, 1119; Hecker, Diss. Zürich 1937.

Bei Reaktion in flüssigem Äthylenoxyd, dem nur wenig Wasser zugesetzt wird, erfolgt die Esterbildung in heterogenem System. Die Isolierung und Reinigung des Glykolesters ist hier sehr einfach. Das wasserhaltige Äthylenoxyd wird auf der Nutsche abgesaugt und das Pektinpräparat mit Alkohol und Äther gewaschen und anschliessend getrocknet. (Tabelle 5.) Bei sehr langer Einwirkungszeit des Äthylenoxydes scheinen noch Sekundärreaktionen aufzutreten, da das Präparat dann unlöslich wird. — Pektin mit noch freien Carboxylen und Protopektin lassen sich in ähnlicher Weise mit Äthylenoxyd behandeln.

Tabelle 5.

Veresterung von Pektinsäure mit Äthylenoxyd in Gegenwart verschiedener Mengen Wasser.

Je 0,500 g Pektinsäure (1,8 Milliäq.) und 5,0 cm³ Äthylenoxyd.
23 Stunden bei 15° C.

g Wasser	Veresterungsgrad %
0,1 (ca.)	27 (Suspension)
1	88 (Suspension)
3	89 (Suspension)*
5	88 (Lösung)
10	83 (Lösung)
15	78 (Lösung)

* Nach 2 Tagen vollständig verestert.

Unter geeigneten Bedingungen ist der Abbau der Makromolekel bei der Veresterung gering. Wichtig ist, bei möglichst tiefer Temperatur zu arbeiten. Temperaturerhöhung beschleunigt die Veresterungsgeschwindigkeit und den Abbau. Für den Versuch der Tabelle 6 wurde eine bereits völlig veresterte Glykolverbindung gewählt, da sich die Viskosität bei der Veresterung auch ohne Veränderung der Hauptvalenzketten verschieben kann.

Tabelle 6.

Abbau von Pektinsäure-glykolester durch Äthylenoxyd.

Je 0,400 g Glykolester in Lösung von 20 cm³ Wasser + 20 cm³ Äthylenoxyd. Verschieden lange Zeit in 100 cm³-Messkölbchen bei 20° C aufbewahrt. Vor Viskositätsmessung Auffüllen mit Wasser auf 100 cm³.

Versuchsdauer in Tagen	Zähigkeitszahl Z
0	0,84
1	0,72
2,5	0,65
3,5	0,57
4,5	0,55

Die Veresterung mit Äthylenoxyd erfolgt um so langsamer, je grösser der Prozentsatz an COONa-Gruppen bei konstantem Gehalt an (COOH + COONa) ist. Bei konstanter Vorlage an COOH-Gruppen wird jedoch durch zusätzliche COONa-Gruppen (Natriumpektat) die Veresterung deutlich beschleunigt, obwohl neutrales Natriumpektat nicht in den Glykolester übergeführt wird. — Pyridinpektat lässt sich verestern. Bei Überschuss an Pyridin tritt keine vollständige Veresterung ein, da Pyridin mit Äthylenoxyd stark basische Verbindungen¹⁾ liefert, die den gebildeten Glykolester verseifen können.

2. Charakterisierung von Glykolestern der Pektinsäure.

Der in Tabelle 7 charakterisierte Glykolester ist noch reich an Asche und organischen Verunreinigungen (Hemicellulose). Er wurde aus einer Pektinsäure, die durch alkalische Verseifung eines Handelspektins gewonnen wurde, folgendermassen hergestellt.:

100 g Pektinsäure wurden mit 1 Liter Wasser und 300 cm³ Äthylenoxyd in eine Flasche gegeben. Nach mehrstündigem Schütteln bei 18° C ging bereits der partielle Ester in Lösung. Die Lösung wurde dann noch 9 Tage stehen gelassen. Der neutrale Ester wurde mit Aceton ausgefällt, und der Niederschlag auf der Nutsche mit Aceton und Äther gewaschen. Das getrocknete und gemahlene Material wurde zur Analyse verwendet. — Zur Bestimmung der Estergruppen wurde eine eingewogene Menge des Präparates mit einer bekannten Menge NaOH im Überschuss in Gegenwart von Alkohol alkalisch verseift. Das gebildete Natriumpektat wurde auf der Nutsche abfiltriert und mit verdünntem Alkohol gründlich gewaschen. Im Filtrat wurde die restliche Natronlauge — zur Ermittlung der zur Verseifung verbrauchten Lauge — titriert. Ausserdem wurde in aliquoten Teilen des Filtrates der Gehalt an Glykol nach der Perjodat-Methode²⁾ bestimmt. Die Laugentitration stimmt mit der oxydimetrischen Glykolbestimmung gut überein. Die Berechnung der Menge an reinem Glykolester erfolgte durch Multiplikation der ermittelten Äquivalente Ester mit dem Äquivalentgewicht 220,18.

Tabelle 7.

Analyse eines Glykolesters der Pektinsäure.
Natriumpektat-Viskosität $Z = 0,52$.

Wasser	8,40%
Asche	3,45%*
Reiner Glykolester	
aus Laugentitration	75,77%
aus Glykolbestimmung	75,94%

* 3,45 g Asche besaßen eine Alkalinität von 33,4 Milliäq. Dies würde 5,85 g Pektinsäureanion, das nicht veresterbar ist, entsprechen.

Für die Analysen der Tabelle 8 wurde eine gründlich gereinigte, fast aschefreie Pektinsäure verwendet. Die Abweichungen der Elementaranalysen von der Theorie sind wahrscheinlich, abgesehen von geringen organischen Verunreinigungen, auf noch vorhandenes Wasser, das äusserst schwierig völlig zu entfernen ist, zurückzuführen. Das Pektinsäurepräparat enthält 1,40% zu wenig C und 0,33% zuviel H, das Glykolesterpräparat 1,28% zu wenig C und 0,30% zuviel H.

¹⁾ Lohmann, J. pr. [2] 153, 57 (1939).

²⁾ Malaprade, Bl. [4] 44, 683 (1928); [5] 1, 833 (1934); Hoepe und Treadwell, Helv. 25, 353 (1942).

Die Pektinsäure wurde zunächst mit Chlordioxyd gebleicht und darauf zur Entaschung auf der Nutsche mit HCl-Alkohol gewaschen. Darauf wurde die Pektinsäure in einem Überschuss von NaOH gelöst, die Lösung durch eine Kieselschicht klar filtriert und die Pektinsäure mit Schwefelsäure ausgefällt. Anschliessend wurde noch zweimal umgefällt. Vor der Trocknung wurde auf der Nutsche mit verdünntem Alkohol, Alkohol und Äther gewaschen. — 2 g dieser Pektinsäure wurde mit 60 cm³ Wasser und 20 cm³ Äthylenoxyd versetzt. Die Mischung wurde während 5 Tagen bei 20° C in einer gut verschlossenen Flasche aufbewahrt. Darauf wurde der neutrale Ester durch eine Aceton-Äthermischung aus der wässrigen Lösung ausgefällt. Der Niederschlag wurde mit Aceton und Äther auf der Nutsche gewaschen und im Trockenschrank vorgetrocknet. Pektinsäure und Glykolester wurden während zwei Tagen bei 50° C über Phosphorpentoxyd im Hochvakuum getrocknet. — Die Milliäquivalente Säure bzw. Ester wurden durch Titration bestimmt. Der Gehalt an Reinsubstanz wurde aus diesen Titrationswerten berechnet (s. Tabelle 8).

Tabelle 8.

Analyse einer gereinigten Pektinsäure und ihres Glykolesters.

	Äqui- valent- gewicht	Milliäq. pro g	Rein- substanz %	C %	H %
Pektinsäure theor. (C ₆ H ₈ O ₆) _n	176,12	5,678	100	40,91	4,58
Pektinsäure-Präparat	—	5,351	94,23	39,51	4,91
Glykolester theor. (C ₈ H ₁₂ O ₇) _n	220,18	4,542	100	43,64	5,49
Glykolester-Präparat	—	4,439	97,73	42,36	5,79

Tabelle 9.

Verseifung eines Glykolesters der Pektinsäure mit Natronlauge.
Verfolgung der Verseifung bei 20° C. Natriumpektat-Viskosität Z = 0,671.

Verseifungsdauer in Minuten (t)	Verseifter Ester % (x)	„Verseifungs- konstante“ (V')
Versuche mit c = 0,0195 Äquivalenten pro Liter		
0,67	22	21
1,5	32	16
4,0	47	12
10	60	7,8
20	69	5,8
30	72	4,4
40	74	3,6
60	77	2,9
165	81	1,3
Versuche mit c = 0,0082 Äquivalenten pro Liter		
1	18	27
2	28	24
4	38	19
10	51	12
20	60	8,5
40	67	6,2
60	71	4,9
150	82	3,4

3. Einige Eigenschaften von Glykolestern der Pektinsäure.

Die Glykolester werden durch Natronlauge im Überschuss wie die Methylester rasch verseift; der Veresterungsgrad lässt sich daher durch Titration bestimmen.

Bei den Verseifungsversuchen der Tabelle 9 wurden äquivalente Mengen Ester und Lauge verwendet. Die „Verseifungskonstante“ V' wurde nach folgender Gleichung¹⁾ berechnet:

$$V' = \frac{1}{c \cdot t} \left(\frac{100}{100-x} - 1 \right)$$

c = Äqu. Ester bzw. NaOH pro Liter zur Zeit $t = 0$.

x = % Ester verseift zur Zeit t .

Die alkalische Verseifung des Glykolesters gehorcht nicht den Gleichungen einer Reaktion zweiter Ordnung; die „Verseifungskonstante“ nimmt mit der Zeit stark ab. — In Tabelle 10 sind noch einige Messungen über die Verseifung des Esters in saurer Lösung zusammengestellt.

Tabelle 10.

Verseifung eines Glykolesters der Pektinsäure beim Erwärmen mit destilliertem Wasser und verdünnter Schwefelsäure.

Anfangs stets 0,036 Äquivalente Ester pro Liter

Lösungsmittel:	Destilliertes Wasser			0,1-n. H ₂ SO ₄	0,5-n. H ₂ SO ₄
Temperatur C:	80	90	100	40	40
Reaktionsdauer in Stunden	Prozent Glykolester verseift				
1	1,0	1,5	2,9	—	—
5	2,0	4,2	5,0	—	—
8	2,8	5,6	7,1	1,5	12
16	—	—	10,0	—	21
24	—	—	—	2,8	35
96	—	—	—	14	68

Die Fällbarkeit des Glykolesters aus der wässrigen Lösung durch Elektrolyte nimmt mit steigendem Veresterungsgrad ab. Bei gleichem Veresterungsgrad sind die Glykolester elektrolytempfindlicher als die Methylester. Umgekehrt lassen sich die Glykolester schwerer durch Alkohol ausfällen; für präparative Zwecke ist die Ausflockung mit Aceton geeignet.

Die Viskosität wässriger Lösungen der völlig mit Glykol veresterten Pektinsäure wird durch Elektrolyte (HCl, NaCl, CaCl₂) stark vermindert. Die Zähigkeitszahl ist in einem ziemlich weiten Bereich von der Esterkonzentration unabhängig. (Tabelle 11.)

¹⁾ Skrabal, Homogenkinetik, Dresden 1941.

Tabelle 11.

Viskositäten verschieden konzentrierter, wässriger Lösungen eines Glykol-esters der Pektinsäure.

20° C. — Veresterungsgrad 100%. Ohne Elektrolytzusatz.
Natriumpektat-Viskosität in 0,05-n. NaOH: $Z = 0,80$.

Milliäq. Ester pro 100 cm ³ Lösung	Zähigkeitszahl Z
0,13	1,90
0,26	1,49
0,39	1,37
0,52	1,37
0,78	1,33
1,04	1,38
1,30	1,35

Je geringer der Veresterungsgrad ist, desto niedriger ist *et. par.* die Viskosität. (Tabelle 12.) Die HO-CH₂-CH₂-O-Gruppe besitzt also ein positives Viskositätsinkrement.

Tabelle 12.

Viskositäten wässriger Lösungen von Glykolestern der Pektinsäure verschiedenen Veresterungsgrades.

Gewinnung der Produkte durch alkalische Verseifung. 20° C.

Je 1,33 Milliäq. Polyuronsäure/100 cm³ Lösung.

Natriumpektat-Viskosität in 0,05-n. NaOH: $Z = 0,35$.

Veresterungsgrad %	Zähigkeitszahl Z	Veresterungsgrad %	Zähigkeitszahl Z
100	0,87	44	0,53
89	0,70	32	0,51
77	0,67	21	0,49
66	0,62	10	0,49
55	0,60	0	0,47

Tabelle 13.

Enzymatischer Abbau eines Glykolesters der Pektinsäure.

Je 1,31 Milliäq. Polyuronsäure und 10 mg Pectasin (Handelspektinase).

$p_H = 3,9$ (Citratpuffer). 20° C. — Einwirkungsdauer 24 Stunden. —

Reaktionsvolumen 65 cm³. Pektat-Viskosität anfangs $Z_0 = 0,355$.

Veresterungsgrad %	Zähigkeitszahl Z in % von Z_0	Veresterungsgrad %	Zähigkeitszahl Z in % von Z_0
95 (ca.)	72,0	54	18,6
85	58,8	39	14,9
70	37,7	0	13,5

Je geringer der Veresterungsgrad ist, desto rascher erfolgt der Abbau des Glykolesters durch das Enzym Pektinase. (Tabelle 13.) Die glykosidischen Bindungen des völlig veresterten Produktes werden nur sehr langsam fermentativ hydrolysiert. — Das Enzym Pektase, das Methanol aus Pektin abspaltet, vermag den Glykolester nicht zu verseifen.

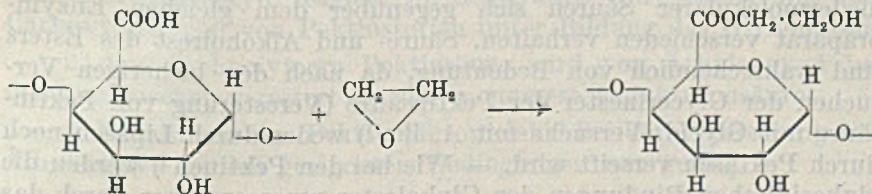
Der Glykolester der Pektinsäure reagiert bedeutend rascher mit Formaldehyd als Pektin. Durch Methylenbrücken zwischen den Makromolekeln können Hauptvalenzgele gebildet werden, die jedoch durch alkalische Verseifung leicht zu zerstören sind.

Die verwendeten Materialien und Methoden sind in früheren Untersuchungen¹⁾ beschrieben.

4. Besprechung der Ergebnisse.

Äthylenoxyde können mit verschiedensten Säuren Additionsverbindungen bilden²⁾. Die Anlagerung von Salzsäure an Äthylenoxyd (Chlorhydrin) wird zur quantitativen Bestimmung verwendet. *Brønsted, Kilpatrick* und *Kilpatrick*³⁾ haben eingehende, kinetische Untersuchungen über Reaktionen verschiedener Epoxyde mit anorganischen Säuren und mit Essigsäure durchgeführt. Wiederholt wurde die Einwirkung von Epoxyden auf Aminosäuren und Eiweisse studiert. Nach *Fränkel-Conrat*⁴⁾ wird der isoelektrische Punkt von Eiweissen in das alkalische Gebiet verschoben. Wegen der verminderten Adsorption für basische Farbstoffe wird u. a. eine Veresterung der Carboxylgruppen angenommen. — Auch Anhydride von Zuckern und Hexiten (5,6-Anhydro-monoaceton-glucose, 1,2,5,6-Dianhydro-mannit) reagieren mit Carbonsäuren (Essig- und Phthalsäure)⁵⁾. — Mit Alkali-Cellulose und -Stärke bildet Äthylenoxyd Hydroxyäthyl-Äther.

Die Carboxylgruppen von Pektinstoffen lassen sich durch Äthylenoxyd bei Zimmertemperatur in Gegenwart von Wasser leicht verestern. Die Glykolester können in Suspension oder in wässriger Lösung gebildet werden. Unter geeigneten Bedingungen tritt nur geringer Abbau der Makromolekel ein. Bei erhöhter Temperatur ist die Geschwindigkeit der Veresterung und des Abbaus erhöht.



Die Pektinsäure wird rascher als die monomere Galakturonsäure und bedeutend rascher als Essig- und Milchsäure durch Äthylenoxyd verestert. Die Reaktionskinetik ist kompliziert, da stets auch Äthylenoxyd zu Glykol hydrolysiert wird. Dieser Vorgang wird

¹⁾ *Pallmann, Matus, Deuel* und *Weber*, R. 65, 633 (1946); *Deuel* und *Weber*, *Helv.* 28, 1089 (1945).

²⁾ Zusammenfassung: *Bodforss*, *Samml. chem. u. techn. Vorträge*, *Ahrens* 26, 145 (1920).

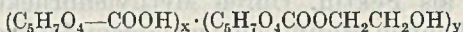
³⁾ *Am. Soc.* 51, 428 (1929).

⁴⁾ *J. Biol. Chem.* 154, 227 (1944).

⁵⁾ *Ohle* und *Mertens*, B. 68, 2176 (1935); *Wiggins*, *Soc.* 1946, 384.

durch H-Ionen, deren Konzentration während der Veresterung abnimmt, katalysiert. Die Veresterung erfolgt nur unterhalb $p_H = 7$, da der Glykolester durch OH-Ionen verseift wird. Natriumpektat lässt sich daher nicht verestern; Salze schwacher Basen (Pyridinpektat) können jedoch in den Glykolester übergeführt werden.

Die Glykolester der Pektinsäure zeigen teils sehr ähnliches Verhalten wie die Methylester (Pektine). Von Interesse ist vor allem, die Eigenschaften als Funktion des Veresterungsgrades zu studieren. Der partielle Glykolester besitzt folgende Formel:



$$\text{Veresterungsgrad} = 100 y/(x + y).$$

Präparate verschiedenen Veresterungsgrades lassen sich durch Variation der Einwirkungsdauer des Äthylenoxydes oder durch alkalische Verseifung einer völlig veresterten Pektinsäure gewinnen. Die Fällbarkeit durch Elektrolyt oder Alkohol nimmt mit dem Veresterungsgrad ab. Die Glykolester sind bei gleichem Veresterungsgrad elektrolytempfindlicher als die natürlichen Methylester. — Gegenüber Alkalien und Säuren zeigt der Glykolester ähnliche Stabilität wie das Pektin. Die Verseifung durch Natronlauge lässt sich wie beim Methylester¹⁾ nicht als Reaktion zweiter Ordnung beschreiben. Wohl wegen der steigenden, negativen Aufladung der Makromolekel nimmt die „Verseifungskonstante“ im Laufe der Verseifung ab. — Die Viskosität der wässrigen Glykolester-Lösungen ist *et. par.* um so höher, je grösser der Veresterungsgrad ist. Die Estergruppe besitzt also ein positives Viskositätsinkrement.

Der Glykol- und z. B. auch der Glycerinester der Pektinsäure wird durch das Enzym Pektase (aus Tomate, Orange, Luzerne, *Carica Papaya*) nicht verseift. Die Pektase ist sicher spezifischer, als oft angenommen wird, und sie dürfte mit fettspaltenden Enzymen nicht identisch sein. *Fodor*²⁾ zeigte, dass Methyl- und Glycerinester niedermolekularer Säuren sich gegenüber dem gleichen Enzympräparat verschieden verhalten. Säure- und Alkoholrest des Esters sind wahrscheinlich von Bedeutung, da nach den bisherigen Versuchen der Glycerinester der Pektinsäure (Veresterung von Pektinsäure mit Glycid, Versuche mit *A. Weil*) weder durch Lipasen noch durch Pektasen verseift wird. — Wie bei den Pektinen³⁾ werden die glykosidischen Bindungen der Glykolester um so rascher durch das Enzym Pektinase (aus Schimmelpilzen) hydrolysiert, je geringer der Veresterungsgrad ist. Für die Studien dieses Enzymes ist der Glykolester brauchbar, da er von der Pektase, die die Pektinase meist be-

¹⁾ *Deuel*, Ber. Schweiz. Bot. Ges. 53, 219 (1943); *Lineweaver*, Am. Soc. 67, 1292 (1945).

²⁾ *Nature*, 158, 375 (1946).

³⁾ *Jansen und Macdonnell*, Arch. Biochem. 8, 97 (1945); *Weber und Deuel*, Mitt. Lebensmittelunters. Hyg. 36, 368 (1945); *Pallmann, Matus, Deuel und Weber*, R. 65, 633 (1946).

Alkohol als die Methylester aus der wässrigen Lösung ausgefällt. — Die Viskosität wässriger Lösungen des Glykolesters der Pektinsäure steigt mit zunehmendem Veresterungsgrad an.

6. Der Glykolester der Pektinsäure wird durch das Enzym Pektase nicht verseift. Das Enzym Pektinase baut den Ester um so rascher ab, je geringer der Veresterungsgrad ist.

7. Mit Formaldehyd reagiert der Glykolester der Pektinsäure, der primäre Hydroxylgruppen besitzt, bedeutend rascher als der Methylester.

8. Pektinstoffe können auch mit anderen 1,2-Epoxyden verestert werden.

9. Polyglukuron- und Polymannuronsäure reagieren mit Epoxyden in ganz ähnlicher Weise wie die Polygalakturonsäure (Pektinsäure).

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. H. Pallmann, möchte ich für sein Interesse an der vorliegenden Arbeit bestens danken.

Agrikulturchemisches Institut
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

191. Über das polarographische Verhalten der aliphatischen Aldehyde V.

Der Einfluss der Grundlösungszusammensetzung auf die Formaldehyd-Welle

von R. Bleber und G. Trümpler.

(24. VI. 47.)

Während in der ersten und der vierten Mitteilung¹⁾ der p_H -Einfluss sowie derjenige mehrwertiger Kationen auf die Formaldehydwelle in saurer Lösung beschrieben wurden, soll in dieser Arbeit vor allem der Einfluss der Grundlösungskonzentration in ungepufferten Lösungen, die Verwendung organischer Lösungsmittel und der Einfluss von Vorwellen auf die Formaldehydreduktion untersucht werden,

1. Der Einfluss des Grundlösungskations in neutraler und alkalischer Lösung.

Beim Vergleich einer gegebenen Formaldehydkonzentration in Pufferlösungen oder in Lösungen der Hydroxyde und Chloride usw. können die Kationen der Alkalimetalle untereinander vertauscht werden, ohne dass sich Wellenhöhe oder -lage verändern, insofern das p_H in Pufferlösungen oder die Ionenkonzentration in ungepufferten

¹⁾ I. Helv. 30, 706 (1947); IV. Helv. 30, 1286 (1947).

Lösungen konstant bleiben. In Lösungen der Chloride und Hydroxyde der Erdalkali-Metalle liegen die gleichen Verhältnisse vor. Gegenüber den Grundlösungen mit Alkalimetallen wird aber in analogen Lösungen der höherwertigen Kationen die Formaldehydwelle nach positiveren Potentialen verschoben. So liegt z. B. in 0,1-m. CaCl_2 -Lösung die Formaldehydwelle ca. 50 mV positiver als in 0,1-m. NaCl -Lösung. Tabelle 1 enthält die Effekte, wie sie beim Zusatz von CaCl_2 zu formaldehydhaltigen Pufferlösungen und zu 0,1-m. KCl -Grundlösung gefunden wurden.

Tabelle 1.

$t = 20^\circ \text{C}$, $E = 1/20^4$.

Grundlösung	(CaCl_2) m	$(\text{CH}_2\text{O})_a$ m	J_{gr} mm	$\pi_{\frac{1}{2}}$ Volt
Puffer p_H 9,5	—	0,0198	27	-1,279
Puffer p_H 9,5	0,00443	0,0198	31	-1,258
Puffer p_H 7,0	—	0,0625	14	-1,177
Puffer p_H 7,0	0,025	0,0625	15	-1,153
KCl 0,1-m.	—	0,0252	15	-1,288
KCl 0,1-m.	0,00806	0,0252	13	-1,258

2. Der Einfluss der Grundlösungskonzentration.

Eine wichtige Rolle spielt in ungepufferten und gepufferten Lösungen die Konzentration des Grundelektrolyten. Auf die Wichtigkeit guter Pufferung wurde bereits hingewiesen, ebenso auf die Notwendigkeit genügender Leitfähigkeit des Grundelektrolyten, damit der Spannungsabfall am zellinneren Widerstand vernachlässigt werden kann²⁾. Bei der Reduktion neutraler, organischer Molekel treten im Gegensatz zu den Ionen keine Wanderungserscheinungen auf. Wenn aber trotzdem ähnliche Effekte auftreten, so haben sie eine andere Ursache.

Fig. 1 zeigt Formaldehydwellen in verschiedenen konzentrierten KCl -Grundlösungen in Abwesenheit von Luftsauerstoff. In sehr verdünnten KCl -Lösungen können unregelmässige Kurven erhalten werden mit hohen Grenzströmen, wie in Kurve a zu sehen ist. Dies tritt allerdings nicht mit allen Kapillaren auf. In ganz konzentrierten KCl -Lösungen entsteht ein Maximum, das höher ist als der Grenzstrom in 0,1-m. KCl -Lösung. Mit steigender KCl -Konzentration werden die Formaldehydwellen positiver.

¹⁾ Es bedeuten hier und im folgenden: E = Galvanometerempfindlichkeit, J_{gr} = Grenzstrom, gemessen in mm Galvanometeranschlag (1 mm = ca. $2,8 \times 10^{-9}$ A bei $E = 1/1$), $(\text{CH}_2\text{O})_a$ = analyt. Gesamtkonzentration an Formaldehyd, $\pi_{\frac{1}{2}}$ = Halbwellenpotential bezüglich der Normalwasserstoffelektrode.

²⁾ I. Helv. 30, 706 (1947).

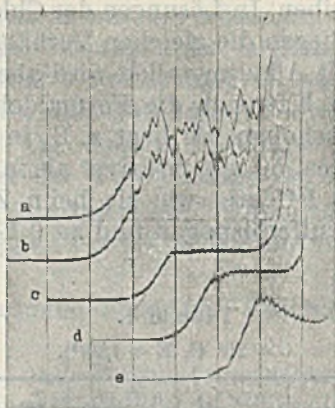


Fig. 1.

$t = 20^{\circ} \text{C}$, $V_w = 3 \text{ V}$, Kurven ab 1,2 V, $\pi_A = +250 \text{ mV}$, $E = 1/50^1$, $(\text{CH}_2\text{O})_a = 0,029 \text{ m}$.

- a: (KCl) = 0,01-m.
- b: (KCl) = 0,01-m. (Wiederholung)
- c: (KCl) = 0,1-m.
- d: (KCl) = 1,0-m.
- e: gesättigt an KCl

Die hohen Wellen in 0,01-m. KCl sind wohl auf das Fehlen jeglicher Pufferung zurückzuführen²). Auch Neutralsalzlösungen haben bekanntlich eine kleine Pufferwirkung, die um so grösser ist, je höher die Salzkonzentration ist.

Das Wiederansteigen der Stufenhöhe mit steigender Konzentration des Grundelektrolyten ist besonders ausgeprägt in CaCl_2 -Lösungen, wo bei halbgesättigter CaCl_2 -Lösung ein maximaler Wert der Wellenhöhe des Formaldehyds erhalten wird. Bei weiterer Steigerung der CaCl_2 -Konzentration bis zur Sättigung fällt der Strom wieder ab, wohl infolge Viskositätserhöhung. Da sich neben der chemischen Nachlieferung von CH_2O aus $\text{CH}_2(\text{OH})_2$ auch ein für den Grenzstrom wichtiges Diffusionsgefälle bezüglich $\text{CH}_2(\text{OH})_2$ ausbildet, steckt in den für den Grenzstrom gültigen Formeln, die in der 1. Mitteilung²) abgeleitet wurden, auch die Diffusionskonstante von Methylenglykol, und zwar in der Konstanten K^* . Diese ist natürlich abhängig von der Viskosität der Lösung.

Fig. 2 zeigt die starke Wellenerhöhung. Der Maximalwert in halbgesättigter CaCl_2 -Lösung ist 7-mal grösser als in 0,1-m. CaCl_2 . Mit steigender Konzentration an CaCl_2 wird die CH_2O -Welle immer positiver. Sie hat die in Fig. 2 gezeigte eigenartige Form.

¹) Vgl. Anm. 1, S. 1535, V_w = Walzenspannung, π_A = Potential der Anode.

²) I. Helv. 30, 706 (1947).

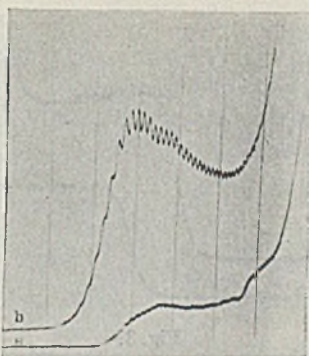


Fig. 2.

$t = 20^{\circ} \text{C}$, $V_w = 3 \text{ V}$, $E = 1/20$, Kurven ab $1,05 \text{ V}$, $\pi_A = +250 \text{ mV}$, $(\text{CH}_2\text{O})_a = 0,027\text{-m}$.

a: $(\text{CaCl}_2) = 0,1\text{-m}$.

b: gesättigt an CaCl_2

Beim 15 Minuten langen Durchleiten von N_2 durch die CH_2O -haltige, gesättigte CaCl_2 -Lösung treten im Gegensatz zu den Lösungen in $0,1\text{-m}$. Grundelektrolyt Verluste von ca. 10% auf. Nach Angaben von *Ledbury* und *Blair*¹⁾ wird der Dampfdruck wässriger CH_2O -Lösungen durch Zusatz von CaCl_2 wesentlich erhöht. In konzentrierten CaCl_2 -Lösungen wird daher einerseits das Hydratationsgleichgewicht des Formaldehyds infolge verringerter Wasserkonzentration zugunsten des unhydratisierten Aldehyds verschoben und andererseits wohl auch die wichtige Dehydratationsgeschwindigkeit erhöht. Durch diese beiden Vorgänge könnten die Wellenerhöhungen in konzentrierten CaCl_2 -Lösungen erklärt werden²⁾. Gleiche, wenn auch nicht ebenso ausgeprägte Erscheinungen sind in $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ -Grundlösungen zu beobachten. $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ hat ebenso wie CaCl_2 ein grosses Wasserverbindungsvermögen.

3. Der Einfluss organischer Lösungsmittel.

Wird als Lösungsmittel an Stelle von Wasser in steigendem Anteil Methanol verwendet, so verkleinern sich die Formaldehydstufen in zunehmendem Masse. Es ist dies auf die Bildung von Halbacetalen und Acetalen zurückzuführen, welche Verbindungen grössere Stabilität, d. h. eine kleinere Zerfallsgeschwindigkeit als die entsprechende Verbindung mit Wasser, das Methylenglykol, aufweisen. Fig. 3 zeigt diese Erscheinung. Die Formaldehydwellen werden dabei negativer, was u. a. auch auf der p_H -Verschiebung der Grundlösung durch den Methanolzusatz beruht.

¹⁾ *W. Ledbury* and *E. W. Blair*, *Soc.* **127**, 26, 33, 2835 (1925).

²⁾ Vgl. auch *E. F. Orlemann* und *I. M. Kolthoff*, *Am. Soc.* **64**, 833 (1942), über das Auftreten einer „Wasserwelle“ in konz. Grundlösungen, wobei OH -Ionen gebildet werden, die hier wellenerhöhend sein könnten.

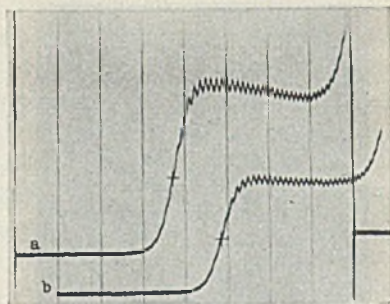


Fig. 3.

$t = 20^{\circ} \text{C}$, $V_w = 2 \text{ V}$, Kurven ab $1,2 \text{ V}$, $\pi_A = +250 \text{ mV}$, $E = 1/20$, $p_H = 10,34$ gepuffert,
 $(\text{CH}_2\text{O})_a = 0,0304\text{-m}$.

a: ohne CH_3OH

b: $(\text{CH}_3\text{OH}) = 0,9\%$

Solange bei der Stufenbildung beteiligte chemische Nachlieferungsvorgänge in ihrer Geschwindigkeit nicht genau bekannt sind, kann man an solchen Systemen keine eindeutigen Gleichgewichtsmessungen machen.

Ein Lösungsmittel mit guten Elektrolyt-Lösungseigenschaften aber ohne Wechselwirkung mit Formaldehyd ist Dioxan. Fig. 4 zeigt Polarogramme, die in 80-proz. Dioxan-Wasser-Gemisch¹⁾ mit 0,1-m. $(\text{CH}_3)_4\text{NBr}$ als Grundlektrolyt aufgenommen wurden.⁵ Die Kurven

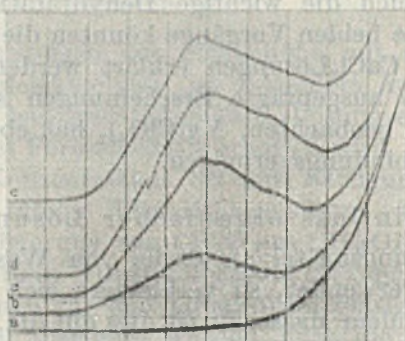


Fig. 4.

$t = 20^{\circ} \text{C}$, $V_w = 3 \text{ V}$, Kurven $1,2 \text{ V}$, $E = 1/20$, Grundleösung: 80-proz. Dioxan-Wasser
 0,1-m. $(\text{CH}_3)_4\text{NBr}$.

a: leere Grundlösung

b: $(\text{CH}_2\text{O})_a = 0,00291\text{-m}$.

c: $(\text{CH}_2\text{O})_a = 0,00566\text{-m}$.

d: $(\text{CH}_2\text{O})_a = 0,00825\text{-m}$.

e: $(\text{CH}_2\text{O})_a = 0,00825\text{-m}$.

nach 1 Stunde N_2 -Durchleiten

¹⁾ Reinigung des Dioxans nach Hess und Frahm, B. 71, 2627 (1938).

haben eine eigenartige Form. Das erscheinende Maximum ist 46-mal höher als die Formaldehydwelle in rein wässriger, 0,1-m. $(\text{CH}_3)_4\text{NBr}$ -Lösung. Beim Austausch von $(\text{CH}_3)_4\text{NBr}$ gegen LiCl sind die Wellen noch etwas höher. Wiederum beruht die Wellenvergrößerung wahrscheinlich auf Vermehrung des im Gleichgewicht befindlichen, freien, unhydratisierten CH_2O und vor allem auf starker Vergrößerung der Dehydratisierungsgeschwindigkeit.

Entsprechend der erhöhten Viskosität in gesättigten CaCl_2 - und KCl -Lösungen sowie in 80-proz. Dioxan fallen die Diffusionsströme von Thallium- und Mangan-Ionen in diesen konzentrierten Grundlösungen kleiner aus als in den verdünnteren der gleichen Art. Während die Mangan-Welle, deren Maximum dabei ganz verschwindet, mit steigender CaCl_2 -Konzentration nach positiveren Potentialen verschoben wird, rückt die Thallium-Welle nach negativeren Potentialen. Tabelle 2 enthält die gemessenen Werte. Die Potentiale beziehen sich auf die Normal-Wasserstoff-Elektrode. Die Tl^+ -Welle ist in 0,1-m. CaCl_2 -Lösung, verglichen mit der Mn^{++} -Welle, gemäss der *Ilkovic*-Gleichung um 20% zu hoch.

Tabelle 2.

t = 20° C, E = 1/20.

(TlCl) m	(MnCl ₂) m	(CaCl ₂) m	$J_{d\text{Tl}}$ mm	$\pi_{\frac{1}{2}\text{Tl}}$ Volt	$J_{d\text{Mn}}$ mm	$\pi_{\frac{1}{2}\text{Mn}}$ Volt
0,00045	0,00045	0,05	14,5	-0,217	20,5	-1,250
0,00045	0,00045	gesättigt	6,0	-0,321	11,0	-1,179

4. Der Einfluss von Vorwellen auf die Formaldehyd-Welle.

Obwohl es sich bei der Formaldehydreduktion vor allem in alkalischen Grundlösungen nicht um eigentliche Ionen-Reduktion handeln kann, spielen die Methylenglykol-anionen doch eine wichtige Rolle in sehr alkalischen Lösungen, wie in der 1. Mitteilung dargestellt wurde¹⁾.

a) Der Einfluss der Sauerstoff-Vorwelle auf die CH_2O -Reduktion.

Während in gut gepufferten Lösungen durch den gelösten Luft-sauerstoff fast keine Veränderung der CH_2O -Welle auftritt, hat der gelöste Sauerstoff in ungepufferten, neutralen Grundlösungen eine stark wellenerhöhende und nach negativen Potentialen verschiebende Wirkung. Sie beruht auf der Produktion der die Formaldehydreduktion sehr beeinflussenden OH -Ionen¹⁾ bei der Reduktion des

¹⁾ I. Helv. 30, 706 (1947).

Sauerstoffs. Diese erfolgt bei positiveren Potentialen und daher auch am Einzeltropfen zeitlich vor der Formaldehydreduktion. Der Formaldehyd trifft somit eine erheblich vergrösserte OH-Ionenkonzentration in der Elektroden-Umgebung an. In Puffern wird sie aber bei genügender Pufferkapazität sofort abgestumpft. Fig. 5 zeigt die erwähnten Effekte in 0,1-m. KCl.

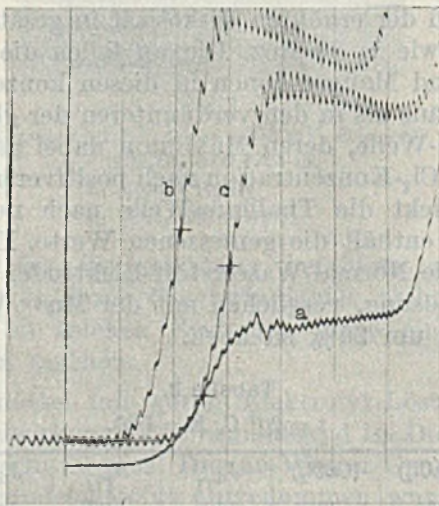


Fig. 5.

$t = 20^{\circ} \text{C}$, $V_w = 2 \text{ V}$, Kurven ab 1,3 V, $\pi_A = +250 \text{ mV}$, $E = 1/20$,
0,1-m. KCl + 0,027-m. CH_2O .

a: luftfrei, b: nach 3 Minuten Luftdurchblasen, c: schwach mit
Luft gesättigt.

In stark alkalischen Grundlösungen wie 0,1- und 1-m. NaOH erniedrigt hingegen der Sauerstoff die CH_2O -Welle um ca. 4%, was auf die nun wellenerniedrigende Wirkung der entstehenden und das lokale p_{H} noch weiter steigenden OH-Ionen¹⁾ zurückzuführen ist. Bei so hohem p_{H} liegt ein grosser Teil des Formaldehyds als $\text{CH}_2 \begin{matrix} \text{O}^- \\ | \\ \text{OH} \end{matrix}$ vor.

b) Der Einfluss der Tl^+ -Vorwelle auf die CH_2O -Stufe.

Während beim Einfluss des Sauerstoffs hauptsächlich die entstehenden OH-Ionen wirksam sind, spielen beim Einfluss der Tl^+ -Vorwelle wohl hauptsächlich rein elektrische Effekte eine Rolle. Um eine Vergleichsmöglichkeit zu haben wurde zunächst der Einfluss der Tl^+ -Vorwelle auf die rein diffusionsbedingte Mn^{++} -Stufe bei $p_{\text{H}} 7$ gemessen. Es ist kaum eine Erhöhung der Mn-Welle zu sehen. Zum Vergleich der Werte mit und ohne Tl^+ -Zusatz müssen die bei einem

beliebigen Potential gemessenen Stromwerte nach einer von *Kolthoff* und *Orlemann*¹⁾ aus der *Ilkovic*-Gleichung abgeleiteten Formel

$$J_{d_1} = J_{tot_2} - J_{d_1} \cdot \frac{(m^{2/3} \cdot t^{1/6})_2}{(m^{2/3} \cdot t^{1/6})_1}$$

umgerechnet werden, wobei der Reststrom wie üblich berücksichtigt werden muss. Dabei bedeutet J_{d_1} den Diffusionsstrom der negativeren Welle beim Potential 2, J_{tot_2} die Summe der Wellenhöhen der positiveren und der negativeren Welle beim Potential 2, J_{d_1} die Wellenhöhe der positiveren Welle gemessen beim Potential 1.

Tabelle 3 enthält die Ergebnisse der Messungen. Während in saurer Grundlösung das CH_2O -Maximum durch die TI-Vorwelle deutlich erhöht wird, wird die CH_2O -Welle bei p_{H} 7 nur noch unbedeutend vergrößert und schliesslich in alkalischer Lösung etwas verringert. Die Halbwellenpotentiale werden nicht beeinflusst.

Tabelle 3.

$t = 20^\circ \text{C}$, $E = 1/20$.

Grundlösung	Depolarisator	(TICI)	$J_{d_{\text{TI}}}$	$J_{d_{\text{Dep}}}$
p_{H} 7 gepuffert	MnCl_2 0,000535-m.	—	—	24,0 mm
p_{H} 7 gepuffert	MnCl_2 0,000535-m.	0,00086-m.	29,4 mm	24,2 mm
p_{H} 3,7 gepuffert	CH_2O 0,0326-m.	—	—	31,0 mm
p_{H} 3,7 gepuffert	CH_2O 0,0326-m.	0,00087-m.	30,8 mm	45,4 mm
p_{H} 7,0 gepuffert	CH_2O 0,0625-m.	—	—	13,0 mm
p_{H} 7,0 gepuffert	CH_2O 0,0625-m.	0,00084-m.	29,0 mm	13,5 mm
p_{H} 8,9 gepuffert	CH_2O 0,077-m.	—	—	35,0 mm
p_{H} 8,9 gepuffert	CH_2O 0,077-m.	0,00154-m.	42,4 mm	33,0 mm
LiOH 0,1-m.	CH_2O 0,0143-m.	—	—	16,5 mm
LiOH 0,1-m.	CH_2O 0,0143-m.	0,00090-m.	34,5 mm	16,0 mm
KCl 0,01-m.	CH_2O 0,0153-m.	—	—	17,5 mm
KCl 0,01-m.	CH_2O 0,0153-m.	0,00077-m.	32,0 mm	16,0 mm
KCl 1,0-m.	CH_2O 0,0153-m.	—	—	8,0 mm
KCl 1,0-m.	CH_2O 0,0153-m.	0,00077-m.	25,0 mm	19,0 mm

Die angeführten Resultate beleuchten den verschiedenen Charakter der Formaldehyd-Reduktion in saurer und in alkalischer Lösung auf eine neue Weise. In der sauren Lösung scheinen Kationen, in der alkalischen Anionen des Methylenglykols eine Rolle zu spielen. Da Säure- und Basenkonstante von $\text{CH}_2(\text{OH})_2$ sehr klein sind, kann bei mittlerem p_{H} der Lösung die Funktion der erwähnten Ionen nur ganz an der Elektrode beim Reduktionsmechanismus selbst zu suchen sein, wo andere Verhältnisse herrschen als in der entfernteren Lösung.

¹⁾ *I. M. Kolthoff* and *E. F. Orlemann*, *Am. Soc.* 63, 2085 (1941).

Zusammenfassung.

Es wurde die Abhängigkeit der polarographischen Formaldehyd-Welle von der Konzentration ungepuffertter, neutraler Grundlösungen geprüft und dabei besonders in hochkonzentrierten Lösungen von CaCl_2 und $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ eine Vergrößerung der Formaldehydwellen festgestellt.

Es wurde der Einfluss organischer Lösungsmittel auf die Formaldehydwellen untersucht und bei Verwendung von Methanol eine Wellenverminderung, bei Verwendung von Dioxan eine Wellenvergrößerung beobachtet.

Es wurde der Einfluss von polarographischen Vorwellen auf die Formaldehydwellen studiert und daraus auf die Bedeutung von Ionenformen des Formaldehyds beim Reduktionsmechanismus geschlossen.

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

192. Über Gallensäuren und verwandte Stoffe.

45. Mitteilung¹⁾.

 $3\alpha, 12\alpha$ -Dioxy-cholen-(7)-säure²⁾

von E. Berner, A. Lardon und T. Reichstein.

(30. VI. 47.)

Der durch partielle Acetylierung von Cholsäure-methylester relativ leicht³⁾ erhältliche 3α -Acetoxy- $7\alpha, 12\alpha$ -dioxy-cholensäure-methylester (I)^{a) b) 4)} liefert beim Erwärmen mit Tosylchlorid und Pyridin auf 50° einen Acetoxy-oxy-cholensäure-methylester, von dem *Grand* und *Reichstein*^{b)} vermuteten, daß ihm Formel (VII) zukäme. Derselbe Stoff lässt sich in etwas besserer Ausbeute durch Behandlung von (I) mit POCl_3 und Pyridin bei Zimmertemperatur bereiten⁵⁾. Die im folgenden beschriebenen Umsetzungen bestätigen die angenommene Konstitution, wenn auch nicht mit Sicherheit entschieden werden konnte, ob (VII) wirklich ganz einheitlich war oder ob das Präparat noch geringe Mengen von schwer abtrennbaren Begleitstoffen, beispielsweise von Isomeren, enthielt. Die aus (VII) durch Verseifung erhaltene Säure (IV) schmolz bei 210° und zeigte

¹⁾ 44. Mitteilung *A. Katz*, *Helv.* **30**, 883 (1947).

²⁾ Formulierung der räumlichen Lage der Substituenten an den Ringen C und D nach *M. Sorkin*, *T. Reichstein*, *Helv.* **29**, 1918 (1946).

³⁾ Bezüglich der Ausbeute vgl. experimentellen Teil.

⁴⁾ Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe auf der Formelseite.

⁵⁾ Dieselbe Reaktion wurde kürzlich zur Herstellung von γ -Cholestanyl-acetat aus $7''\beta''$ -Cholestanyl-acetat benutzt. Vgl. eine demnächst erscheinende Arbeit von *W. Buser*.

eine spez. Drehung $[\alpha]_D = +92,6^\circ$ (in Dioxan). Auch der aus (IV) bereitete Methylester (V) und das aus diesem oder direkt aus (VII) hergestellte Methylester-diacetat (VI) konnten krystallisiert erhalten werden¹⁾.

Durch Wasserabspaltung aus Cholsäure sind schon verschiedene Säuren derselben Bruttoformel wie (IV) gewonnen worden. Am bekanntesten ist die Apocholsäure (3 α ,12 α -Dioxy-cholen-(8,14)-säure) (XIII) (α -Apocholsäure nach *Callow*²⁾, deren Konstitution weitgehend gesichert ist. Dasselbe gilt für die 3 α ,12 α -Dioxy-cholen-(14)-säure. Von der von ihm hergestellten β -Apocholsäure nimmt *Callow*²⁾ an, dass sie die Doppelbindung in 8,14-Stellung enthält, sich aber von α -Apocholsäure durch Isomerie am C-Atom 9 unterscheidet, während *Barton*³⁾ glaubt, dass sich in dieser Säure die Doppelbindung in 7,8-Stellung befindet, ohne Isomerie an C-9. Für die „Isodioxy-cholensäure“ von *Yamasaki*⁴⁾ schlägt *Callow*²⁾ die Formulierung mit einer Doppelbindung in 8,9-Stellung vor, doch soll es sich nach *Barton*³⁾ bei dieser Säure um ein Umlagerungsprodukt handeln, das nicht mehr das Cholskelett enthält. Endlich ist von *Kendall* u. Mitarb.⁵⁾ eine 3 α ,12 β -Dioxy-cholen-(9,11)-Säure bereitete worden, deren Konstitution gut gesichert ist⁶⁾. In der folgenden Tabelle sind die Schmelzpunkte und spez. Drehungen $[\alpha]_D$ der genannten Säuren und ihrer Derivate zusammengestellt, S. 1544.

Aus der Tabelle ergibt sich, dass die von uns hergestellte Dioxy-cholensäure (IV) von den 5 anderen deutlich verschieden ist.

Durch Oxydation mit 1 Mol CrO₃ lieferte (VII) den 3 α -Acetoxy-12-keto-cholen-(7)-säure-methylester (II)^{b)}, der mit Tetranitromethan noch Gelbfärbung zeigte. Bei weiterer Einwirkung von CrO₃ auf (II) wurde in sehr schlechter Ausbeute ein Stoff erhalten, dessen Analyse auf die Formel C₂₇H₃₈O₆ stimmte. Er gab mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung mehr, und seine alkoholische Lösung zeigte im Ultraviolett selektive Absorption mit einem Maximum bei 241 m μ und $\log \epsilon = 4,34$. Möglicherweise handelt es sich bei diesem Stoff um das α , β -ungesättigte Keton (III). Aus dem Dioxy-ester (V) entstand bei vorsichtiger Dehydrierung mit CrO₃ ein Diketon der vermutlichen Formel (XII), das sich durch Verseifung in die zugehörige Säure (XI) überführen liess. Bei der Oxydation von (VII) mit Benzopersäure

¹⁾ Das Methylester-diacetat (VI) dürfte wahrscheinlich weitgehend einheitlich gewesen sein, da es bei der Mischprobe mit (XVI) sowie mit 3 α ,12 α -Diacetoxy-cholensäure-methylester eine Schmelzpunktserniedrigung gibt und sich von diesen Stoffen daher durch Krystallisation leicht trennen lässt.

²⁾ R. K. Callow, Soc. 1936, 462.

³⁾ D. H. R. Barton, Soc. 1946, 1116.

⁴⁾ K. Yamasaki, Z. physiol. Ch. 220, 42 (1933).

⁵⁾ R. B. Turner, V. R. Mattox, L. L. Engel, B. F. McKenzie, E. C. Kendall, J. Biol. Chem. 162, 571 (1946).

⁶⁾ Vgl. V. R. Mattox, R. B. Turner, L. L. Engel, B. F. McKenzie, W. F. McGuckin, E. C. Kendall, J. Biol. Chem. 164, 569 (1946).

	Freie Säure	Methylester	Methylester-diacetat
3 α ,12 α -Dioxy-cho- len-(7)-säure (IV)	F. 210° [+ 93 D] ^c	F. 64–67° [+ 78 Chf] ^c	F. 101° [+ 145 An] ^c [+ 127 Chf] ^c
Apocholsäure = 3 α ,12 α -Dioxy- cholen-(8,14)-säure (XIII)	F. 176° [+ 50 Al] ^d	F. 84° [+ 47 Chf] ^d	F. 137° [+ 86 Chf] ^d
3 α ,12 α -Dioxy- cholen-(14)-säure	F. 259° [+ 68 Al] ^d	F. 89° [+ 47° Chf] ^d	F. 132,5° [+ 103 Chf] ^d
β -Apocholsäure	F. 163° [+ 79 Al] ¹	F. 84–87° [+ 79 Al] ¹	— —
„Isodioxycholen- säure“	F. 198° [+ 5,9 Al] ² F. 196° [+ 6,9 Al] ³	— —	— —
3 α ,12 ?-Dioxy- cholen-(9,11)-säure	F. 198° [+ 102 Me] ⁴	F. 97° [+ 98 Me] ⁴	F. 85° [+ 200 Chf] ⁴

D = Dioxan, Chf = Chloroform, An = Aceton, Al = Alkohol, Me = Methanol.

wurden zwei Stoffe erhalten, die ein bzw. zwei O-Atome mehr enthielten als (VII). Der erstere stellt möglicherweise das normale Oxyd (VIII) dar, das durch Verseifung und anschließende Methylierung die Säure (IX) bzw. den Methylester (X) lieferte. Den zweiten Stoff formulieren wir aus Analogiegründen⁵) unter Vorbehalt als (XVII).

Von Interesse sind die mit (VI) durchgeführten Hydrierungsversuche. Bekanntlich werden Cholesten-Derivate mit 7,8-ständiger Doppelbindung bei der Hydrierung mit Platin ohne Aufnahme von Wasserstoff fast quantitativ zu Cholesten-(8,14)-Derivaten umgelagert^{6,7})⁵). Von Koprosten-(7)-Derivaten scheint bisher nur eines untersucht worden zu sein, nämlich das u-Ergostadienol (= Koproergostadien-(7,20)-ol-(3 α)), das sich nach *Windaus* und *Auhagen*⁸) sowie nach *Wetter* und *Dimroth*⁹) zum gesättigten u-Ergostanol hydrieren lässt. *Barton* (l. c.) schliesst daraus, dass die Umlagerung von Koprosten-(7)-Derivaten durch aktiviertes Platin langsamer zu verlaufen scheint. Bei der Hydrierung von (VI) erhielten wir neben unverändertem Ausgangsmaterial als einzigen kristallisierten Stoff das bekannte Apocholsäure-methylester-diacetat (XVI). Das gesättigte Desoxycholsäure-methylester-diacetat konnte auch nach Chromatographie der Mutterlaugen und Impfen nicht aufgefunden

¹) R. K. Callow, Soc. 1936, 462. ²) K. Yamasaki, Z. physiol. Ch. 220, 42 (1933).

³) H. Wieland, E. Dietz, H. Ottawa, Z. physiol. Ch. 244, 194 (1936).

⁴) R. B. Turner, V. R. Mattox, L. L. Engel, B. F. McKenzie, E. C. Kendall, J. Biol. Chem. 162, 571 (1946).

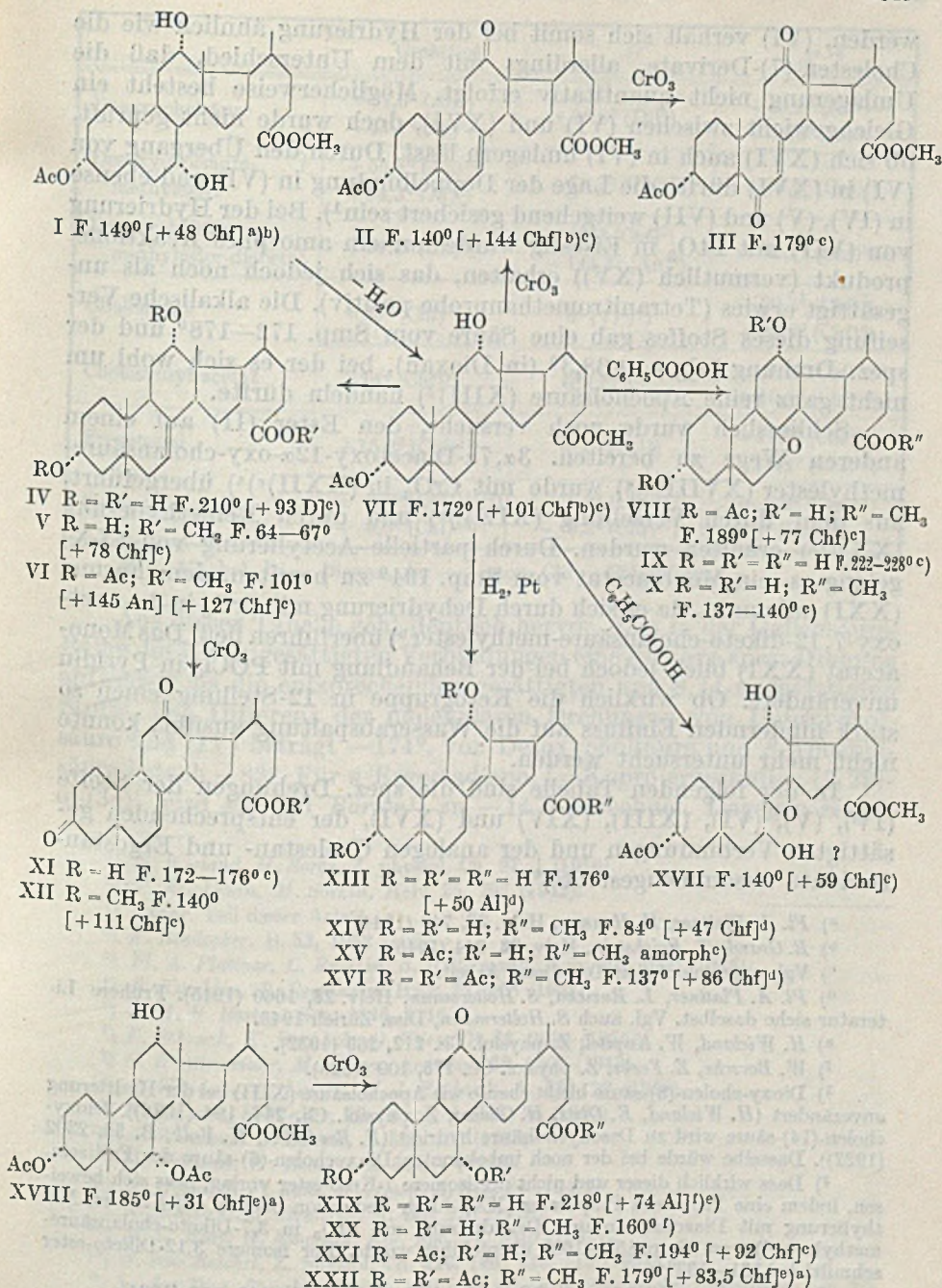
⁵) O. Wintersteiner, M. Moore, Am. Soc. 65, 1507 (1943).

⁶) γ -Ergostenol: S. von Reichel, Z. physiol. Ch. 226, 146 (1934).

⁷) γ -Cholestenol: F. Schenck, K. Buchholz, O. Wiese, B. 69, 2696 (1936).

⁸) A. Windaus, E. Auhagen, A. 472, 185 (1929).

⁹) F. Wetter, K. Dimroth, B. 70, 1665 (1937) hydrierten in Gegenwart von konz. HCl, so dass die vollständige Hydrierung auf intermediärer Umlagerung beruhen könnte.



Ac = CH₃·CO—. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: Chf = Chloroform, D = Dioxan, An = Aceton, Al = Alkohol. Fussnoten S. 1546.

werden. (VI) verhält sich somit bei der Hydrierung ähnlich wie die Cholesten-(7)-Derivate, allerdings mit dem Unterschied, daß die Umlagerung nicht quantitativ erfolgt. Möglicherweise besteht ein Gleichgewicht zwischen (VI) und (XVI), doch wurde nicht geprüft, ob sich (XVI) auch in (VI) umlagern lässt. Durch den Übergang von (VI) in (XVI) dürfte die Lage der Doppelbindung in (VI) und ebenso in (IV), (V) und (VII) weitgehend gesichert sein¹⁾. Bei der Hydrierung von (VII) mit PtO_2 in Eisessig wurde nur ein amorphes Reaktionsprodukt (vermutlich (XV)) erhalten, das sich jedoch noch als ungesättigt erwies (Tetranitromethanprobe positiv). Die alkalische Verseifung dieses Stoffes gab eine Säure vom Smp. 172—178° und der spez. Drehung $[\alpha]_D = +38,3^{\circ}$ (in Dioxan), bei der es sich wohl um nicht ganz reine Apocholsäure (XIII)⁴⁾ handeln dürfte.

Schliesslich wurde noch versucht, den Ester (II) auf einem anderen Wege zu bereiten. $3\alpha,7\alpha$ -Diacetoxy-12 α -oxy-cholansäuremethylester (XVIII)^{e)}^{a)} wurde mit CrO_3 in (XXII)^{e)}^{a)} übergeführt, aus dem durch Verseifung (XIX)^{f)}^{e)} und durch Remethylierung (XX)^{f)}²⁾ erhalten wurden. Durch partielle Acetylierung von (XX) gelang es, ein Mono-acetat vom Smp. 194° zu bereiten, dem Formel (XXI) zukommt, da es sich durch Dehydrierung mit CrO_3 in 3α -Acetoxy-7,12-diketo-cholansäuremethylester^{b)} überführen ließ. Das Mono-acetat (XXI) blieb jedoch bei der Behandlung mit POCl_3 in Pyridin unverändert. Ob wirklich die Ketogruppe in 12-Stellung einen so stark hindernden Einfluss auf die Wasserabspaltung ausübt, konnte nicht mehr untersucht werden.

In der folgenden Tabelle sind die spez. Drehungen der Stoffe (IV), (V), (VI), (XIII), (XIV) und (XVI), der entsprechenden gesättigten Verbindungen und der analogen Cholestan- und Ergostan-Derivate zusammengestellt⁵⁾⁶⁾.

^{a)} Pl. A. Plattner, H. Heusser, Helv. 27, 748 (1944).

^{b)} R. Grand, T. Reichstein, Helv. 28, 344 (1945).

^{c)} Vgl. experimentellen Teil dieser Arbeit.

^{d)} Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, S. Holtermann, Helv. 28, 1660 (1945). Frühere Literatur siehe daselbst. Vgl. auch S. Holtermann, Diss. Zürich 1945.

^{e)} H. Wieland, W. Kapitel, Z. physiol. Ch. 212, 269 (1932).

^{f)} W. Borsche, E. Feske, Z. physiol. Ch. 176, 109 (1928).

¹⁾ Dioxy-cholen-(8)-säure bleibt ebenso wie Apocholsäure (XIII) bei der Hydrierung unverändert (H. Wieland, E. Dietz, H. Ottawa, Z. physiol. Ch. 244, 194 (1936)). Dioxycholen-(14)-säure wird zu Desoxycholsäure hydriert (F. Boedecker, H. Volk, B. 55, 2302 (1922)). Dasselbe würde bei der noch unbekannteren Dioxycholen-(6)-säure der Fall sein.

²⁾ Dass wirklich dieser und nicht der isomere 7-Keto-ester vorlag, liess sich beweisen, indem eine Probe des Präparates (XX) durch Reduktion nach Wolff-Kishner, Methylierung mit Diazomethan und Dehydrierung mit CrO_3 in 3,7-Diketo-cholansäuremethylester³⁾ vom Smp. 153—160° übergeführt wurde. Der isomere 3,12-Diketo-ester schmilzt bei 131—133°⁴⁾.

³⁾ A. Windaus, A. Bohne, E. Schwarzkopf, Z. physiol. Ch. 140, 177 (1924).

⁴⁾ T. Reichstein, M. Sorkin, Helv. 25, 797 (1942).

⁵⁾ Vgl. auch D. H. R. Barton, Soc. 1945, 813, sowie weitere Literatur daselbst.

⁶⁾ D. H. R. Barton, Soc. 1946, 1116.

	Gesättigt	Δ^7	$\Delta^{8,14}$
Desoxycholsäure	+ 57,0° (Al) ¹⁾ + 47,7° (Di) ²⁾	+ 92,6° (Di) ³⁾	+ 49,9° (Al) ⁴⁾ + 50,2° (Al) ⁵⁾
Desoxycholsäure- methylester	+ 55,8° (An) ²⁾ + 54,3° (Al) ⁶⁾	+ 78,3° (Chf) ³⁾	+ 46,9° (Chf) ⁵⁾
Desoxycholsäure- methylester-diacetat	+ 94,4° (An) ⁶⁾	+ 127° (Chf) ³⁾ + 144,5° (An) ³⁾	+ 86,1° (Chf) ⁵⁾
Cholestanol	+ 23° (Chf) ⁷⁾	0° (?) ^{8)*}	+ 20,4° (Chf) ⁸⁾ + 22,9° (Chf) ⁹⁾
Cholestanyl-acetat	+ 14° (Chf) ⁷⁾	0° (?) ^{8)*}	+ 9,5° (Chf) ⁸⁾⁹⁾ + 10,1° (Chf) ¹⁰⁾
Ergostanol	+ 15,9° (Chf) ¹¹⁾	0° (?) ¹²⁾¹³⁾	+ 17,9° (Chf) ¹¹⁾ + 15,8° (Chf) ¹⁴⁾
Ergostanyl-acetat	+ 6,0° (Chf) ¹¹⁾¹⁵⁾ + 8,0° (Chf) ¹⁶⁾	- 5,3° (Chf) ¹²⁾ - 6,3° (Chf) ¹⁷⁾	+ 5,2° (Chf) ¹¹⁾ 0° (Chf) ¹⁴⁾

Al = Alkohol, Di = Dioxan, An = Aceton, Chf = Chloroform.

Aus dieser Tabelle geht deutlich hervor, dass in der Gallensäure-Reihe die 7,8-ungesättigten Verbindungen eine höhere spez. Drehung aufweisen als die entsprechenden gesättigten und 8,14-ungesättigten Stoffe. Die Differenz der molekularen Drehungen von Desoxycholsäure und (IV) beträgt -174° , von Desoxycholsäure und β -Apocholelsäure und (IV) beträgt -174° , von Desoxycholsäure und β -Apocholelsäure jedoch -83° . Für u-Ergostadienol (=Kopro-ergostadien-(7,22)-ol-(3 α)) wird sie von Barton⁷⁾ zu -147° berechnet. Dagegen zeigen

1) H. Wieland, H. Sorge, Z. physiol. Ch. **97**, 1 (1916).

2) T. Reichstein, M. Sorkin, Helv. **25**, 797 (1942).

3) Exper. Teil dieser Arbeit.

4) F. Boedecker, B. **53**, 1952 (1920).

5) Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, S. Holtermann, Helv. **28**, 1660 (1945).

6) B. Koechlin, T. Reichstein, Helv. **25**, 918 (1942).

7) D. H. R. Barton, Soc. **1946**, 1116.

8) F. Schenck, K. Buchholz, O. Wiese, B. **69**, 2696 (1936).

9) O. Wintersteiner, M. Moore, Am. Soc. **65**, 1507 (1943).

10) A. Windaus, O. Linsert, H. J. Eckhardt, A. **534**, 22 (1938).

11) F. Reindel, E. Walter, H. Rauch, A. **452**, 34 (1927).

12) A. Windaus, R. Langer, A. **508**, 105 (1933).

13) H. Wieland, W. Benend, A. **554**, 1 (1943).

14) H. Wieland, F. Rath, H. Hesse, A. **548**, 34 (1941).

15) A. Windaus, J. Brunken, A. **460**, 225 (1928).

16) M. C. Hart, H. Emerson, Am. Soc. **54**, 1070 (1932).

17) S. von Reichel, Z. physiol. Ch. **226**, 146; **228**, 112 (1934).

*) In der Diss. Troxler (Zürich 1946) ist ein durch thermische Zersetzung von 3 β -Acetoxy-7 α -benzoxy-cholestan bereitetes γ -Cholestenyl-acetat beschrieben, dessen $[\alpha]_D$ zu -65° bestimmt wurde. Wenn sich diese Angabe bestätigt, so sind alle bisher beschriebenen γ -Cholestenol-Präparate noch stark verunreinigt gewesen.

γ -Cholestenol und γ -Ergostenol eine niedrigere spez. Drehung als Cholestanol und α -Cholestenol bzw. Ergostanol und α -Ergostenol. In diesem Falle beträgt die Differenz der molekularen Drehungen für die 7,8-ungesättigten Verbindungen $+89^\circ$ bzw. $+64^\circ$. Diese Unterschiede dürften in erster Linie durch die verschiedene Konfiguration am Kohlenstoffatom 5 bedingt sein.

Der eine von uns (E. B.) dankt der *Ciba AG.*, Basel, für ein Stipendium, das ihm die Ausführung dieser Arbeit ermöglichte. Derselben Firma danken wir für Überlassung von Material sowie Herrn Dr. H. Reich für seine grosse Hilfe bei der Abfassung des Manuskriptes.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler-Block* bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$. Substanzproben zur Analyse wurden, wenn nichts anderes erwähnt, im Hochvakuum 2 Stunden bei 80° getrocknet, für die spez. Drehung bei 60° . Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Äther, Waschen mit verdünnter HCl, verdünnter Sodalösung und Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen. Zur Tetranitromethan-Probe wurden 2 mg Substanz in möglichst wenig Chloroform gelöst und die Lösung mit kleinen Tropfen Tetranitromethan versetzt. Positiv = Gelbfärbung, negativ = farblos.

3 α -Acetoxy-12 α -oxy-cholen-(7)-säure-methylester (VII) (POCl_3 -Methode).

2 g Cholsäure-methylester-mono-acetat-(3) (I)^a)^b) vom Smp. $150-153^\circ$ wurden in 4 cm³ absolutem Pyridin gelöst, mit 0,2 cm³ POCl_3 versetzt und 16 Stunden bei 18° stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung (Chloroform-Äther als Lösungsmittel) gab 1,97 g rohes Neutralprodukt, das im Hochvakuum bei $140-210^\circ$ sublimiert wurde. Aus dem Sublimat wurden durch Umkrystallisieren aus Aceton-Äther 410 mg Krystalle vom Smp. $172-174^\circ$ erhalten. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{16} = +100,9^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,895$ in Chloroform).

19,220 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +1,91^\circ \pm 0,02^\circ$

Aus den Mutterlaugen liessen sich durch Chromatographie noch 1 g Ausgangsmaterial (I) und 170 mg (VII) isolieren. Ausbeute 580 mg = ca. 30% bzw. ca. 60% auf umgesetztes Material berechnet.

Eine Wiederholung der Wasserabspaltung von (I) mit 1,8 Mol Tosylchlorid (10 Stunden bei 50°)^b) gab nach Chromatographie 23,9% (VII).

3 α ,12 α -Dioxy-cholen-(7)-säure (IV).

0,3 g 3 α -Acetoxy-12 α -oxy-cholen-(7)-säure-methylester (VII) vom Smp. $172-174^\circ$ wurden mit 10 cm³ 8-proz. methylalkoholischer KOH $\frac{1}{2}$ Stunde unter Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von Wasser wurde das Methanol im Vakuum entfernt, mit HCl angesäuert und mit viel Äther ausgeschüttelt. Beim Einengen der gewaschenen und getrockneten Ätherlösungen fielen Krystalle aus, die nach dem Absaugen und Waschen mit Äther

¹⁾ Merkwürdigerweise gelang es bisher nur mit der von F. Hoffmann-La Roche bezogenen Cholsäure, den Ester (I) in der früher angegebenen Ausbeute^b) zu bereiten. Technische Cholsäure liess sich in scharf schmelzendes Methylester-triacetat überführen, das bei energischer Verseifung sofort gut schmelzende Cholsäure gab. Sie wurde trotzdem noch mehrmals aus Aceton-Äther umkrystallisiert, wobei sich der Schmelzpunkt nicht mehr änderte. Auch der aus ihr bereitete Methylester zeigte den richtigen Schmelzpunkt. Partielle Acetylierung gab aber entweder nur Spuren oder gar kein Mono-acetat (I). Das hierauf wieder benützte Handelsprodukt lieferte dagegen (I) in der angegebenen Ausbeute.

268 mg wogen. Sie schmolzen bei 210–212°, nach Umkrystallisieren aus Aceton-Äther ebenso. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{23} = +92,60 \pm 2^\circ$ ($c = 1,572$ in Dioxan).

15,951 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{23} = +1,46^\circ \pm 0,02^\circ$

3 α ,12 α -Dioxy-cholen-(7)-säure-methylester (V).

240 mg Säure (IV) vom Smp. 210–212° wurden in 5 cm³ Methanol gelöst und bei 0° mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach 10 Minuten wurde wie üblich aufgearbeitet. Das Reaktionsprodukt krystallisierte aus Methanol bei 0° in Nadeln vom Smp. 50–64° (210 mg). Durch weiteres Umkrystallisieren aus Methanol stieg der Schmelzpunkt auf 64–67°. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{18} = +78,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,495$ in Chloroform).

15,168 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +1,17^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde im Vakuum geschmolzen (Schweinchen).

3,652 mg Subst. gaben 9,922 mg CO₂ und 3,285 mg H₂O

C₂₅H₄₀O₄ (404,59) Ber. C 74,21 H 9,97%

Gef. „ 74,14 „ 10,07%

3 α ,12 α -Diacetoxy-cholen-(7)-säure-methylester (VI).

680 mg Mono-acetat (VII) vom Smp. 172–174° wurden in 4 cm³ absolutem Pyridin gelöst, mit 3 cm³ Acetanhydrid versetzt und 3 Tage bei 18° stehen gelassen, dann noch 1½ Stunden auf 60–70° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung und Umkrystallisieren aus Methanol bei –10° gab 240 mg farblose Nadeln vom Smp. 101–103°. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{21} = +144,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,536$ in Aceton) bzw. $[\alpha]_D^{15} = +127,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,109$ in Chloroform).

15,586 mg Subst. zu 1,0141 cm³ (Aceton); $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = +2,22^\circ \pm 0,02^\circ$

21,292 mg Subst. zu 1,0094 cm³ (Chloroform); $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +2,68^\circ \pm 0,01^\circ$

3,757 mg Subst. gaben 9,824 mg CO₂ und 3,075 mg H₂O

C₂₉H₄₄O₆ (488,64) Ber. C 71,28 H 9,08%

Gef. „ 71,36 „ 9,16%

Die Mutterlauge der obigen Krystalle wurde wieder aus Methanol bei –10° umkrystallisiert, wobei sich 130 mg derbe Prismen vom Smp. 70–72° abschieden. Die Mischprobe mit den obigen Krystallen vom Smp. 101–103° schmolz bei 101–103°, so dass es sich bei den Krystallen vom Smp. 70–72° um eine zweite Modifikation von (VI) handeln dürfte. Durch Chromatographie der Mutterlauge konnten noch 270 mg der niedrigschmelzenden Form (Smp. 70–72°) erhalten werden. Die Elution erfolgte mit Petroläther-Benzol-Gemischen und reinem Benzol. Mit Benzol-Äther (9:1) wurden noch 24 mg Ausgangsmaterial (VII) eluiert.

3 α -Acetoxy-12-keto-cholen-(7)-säure-methylester (II).

0,5 g Mono-acetat (VII) vom Smp. 172–174° wurden in 10 cm³ reinstem Eisessig gelöst und allmählich mit 4,5 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung versetzt. Das Gemisch blieb insgesamt 6 Stunden bei 18° stehen. Die übliche Aufarbeitung (Waschen mit H₂SO₄) und Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther, dann aus Aceton-Äther gab Würfel vom Smp. 139–140°. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{14} = +143,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,690$ in Chloroform).

17,139 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = +2,43^\circ \pm 0,02^\circ$

3,668 mg Subst. gaben 9,742 mg CO₂ und 2,954 mg H₂O

C₂₇H₄₀O₅ (444,61) Ber. C 72,94 H 9,07%

Gef. „ 72,48 „ 9,01%

Die Tetranitromethanprobe war positiv.

3 α -Acetoxy-6,12-diketo-cholen-(7)-säure-methylester (III) (?).

360 mg 3 α -Acetoxy-12-keto-cholen-(7)-säure-methylester (II) vom Smp. 139–140° wurden in 6,5 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit 3,9 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung (= 0,97 Mol CrO₃) versetzt und 24 Stunden bei 20° stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung (Waschen mit H₂SO₄) gab 380 mg kristallisiertes neutrales Rohprodukt vom Smp. 140–150°, das an 15 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Benzol und Benzol-Äther (9:1) eluierten Fraktionen (170 mg) gaben aus Äther reines Ausgangsmaterial. Die mit Benzol-Äther (4:1) und (7:3) abgelösten Fraktionen (50 mg) gaben aus Methanol-Äther, dann aus Chloroform-Äther dünne Stäbchen vom Smp. 179–181°, die eine negative Tetranitromethanprobe zeigten. Das U.V.-Absorptionsspektrum ist im theoretischen Teil erwähnt.

3,780 mg Subst. gaben 9,774 mg CO₂ und 2,793 mg H₂O

C₂₇H₃₈O₆ (458,57) Ber. C 70,71 H 8,35%
Gef. „ 70,33 „ 8,27%

Weiteres mit Benzol-Äther (7:3) eluiertes Material (40 mg) kristallisierte zwar auch noch (Smp. 140–180°), liess sich aber nicht reinigen. Mit Äther-Methanol wurden noch 105 mg Sirup erhalten.

Wurde die Oxydation von (II) mit mehr CrO₃ (2 Mol) ausgeführt und das Reaktionsgemisch länger stehen gelassen, so liess sich trotzdem keine bessere Ausbeute an (III) erzielen.

3,12-Diketo-cholen-(7)-säure-methylester (XII).

160 mg 3 α ,12 α -Dioxy-cholen-(7)-säure-methylester (V) vom Smp. 64–67° wurden in 2,6 cm³ Eisessig mit 2,8 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung vorsichtig oxydiert. Die übliche Aufarbeitung (Waschen mit H₂SO₄) gab 160 mg neutrales Rohprodukt, das an 8 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Benzol eluierten Anteile lieferten nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 90 mg Krystalle vom Smp. 138–140°. Aus Aceton-Äther wurden feine Nadeln vom Smp. 140–141° erhalten. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{20} = +110,7^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,617 in Chloroform).

16,162 mg Subst. zu 0,9995 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{20} = +1,79^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum geschmolzen.

3,706 mg Subst. gaben 10,174 mg CO₂ und 2,993 mg H₂O

C₂₆H₃₈O₄ (400,54) Ber. C 74,96 H 9,06%
Gef. „ 74,92 „ 9,04%

3,12-Diketo-cholen-(7)-säure (XI).

50 mg Ester (XII) vom Smp. 140–141° wurden mit 2,5 cm³ 6-proz. methylalkoholischer KOH 20 Minuten unter Rückfluss gekocht. Die wie bei (IV) durchgeführte Aufarbeitung und Umkrystallisieren aus Aceton-Äther gab 42 mg Krystalle vom Smp. 172 bis 176°.

Einwirkung von Benzopersäure auf (VII).

290 mg Mono-acetat (VII) vom Smp. 172–174° wurden mit der Lösung von 360 mg Benzopersäure (= 4 Mol) in 4,7 cm³ Chloroform versetzt und 8 Tage bei 18° im Dunkeln stehen gelassen. Dann wurde mit 1 g NaJ in 10 cm³ Wasser und 2 cm³ Eisessig versetzt und mit 0,1-n. Na₂S₂O₃-Lösung titriert. Verbrauch an Benzopersäure 174,6 mg = 2 Mol. Es wurde mit Äther ausgeschüttelt und die Ätherlösungen wie üblich neutral gewaschen. Das Neutralprodukt gab aus Äther 20 mg Krystalle vom Smp. 189–191°. Die Mutterlauge wurde über 9 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Benzol sowie die ersten mit Benzol-Äther (9:1) eluierten Fraktionen (80 mg) gaben aus Äther-Petroläther 61 mg farblose Prismen vom Smp. 189–191° (VIII), die mit den direkt isolierten Krystallen identisch waren. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{15} = +76,8^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,485 in Chloroform).

15,062 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +1,14^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,710 mg Subst. gaben 9,450 mg CO₂ und 3,074 mg H₂O

C₂₇H₄₂O₈ (462,61) Ber. C 70,09 H 9,15%

Gef. „ 69,51 „ 9,27%

Die Tetranitromethanprobe war negativ.

Eine weitere mit Benzol-Äther (9:1) sowie eine folgende mit Benzol-Äther (1:1) eluierte Fraktion (zusammen 32 mg) gaben nach Umkrystallisieren aus Äther 20 mg Nadeln vom Smp. 140–142° (XVII?). Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{21} = +58,8^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,748$ in Chloroform).

7,593 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = +0,44^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,809 mg Subst. gaben 9,442 mg CO₂ und 3,022 mg H₂O

C₂₇H₄₂O₇ (478,61) Ber. C 67,75 H 8,84%

Gef. „ 67,65 „ 8,88%

Die Tetranitromethanprobe war negativ.

3 α ,12 α -Dioxy-7,8-oxydo-cholansäure (IX) (?) und Methylester (X) (?).

40 mg „Oxyd“ (VIII) vom Smp. 188–190° wurden mit 2 cm³ 5-proz. methylalkoholischer KOH $\frac{1}{2}$ Stunde unter Rückfluss gekocht. Die wie bei (IV) beschriebene Aufarbeitung lieferte 33 mg Krystalle (IX?) vom Smp. 222–228°. Der mit Diazomethan bereitete Methylester (X?) krystallisierte aus Äther in Würfeln vom Smp. 137–140°.

3 α ,12 α -Diacetoxy-cholen-(8,14)-säure-methylester (Apocholsäure-methylester-diacetat) (XVI) aus (VI).

a) 50 mg PtO₂·H₂O wurden in 2 cm³ Eisessig vorhydriert. Dann wurde die Lösung von 230 mg Diacetat (VI) vom Smp. 101–103° in 2 cm³ Eisessig zugefügt und 1 Stunde in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Die Wasserstoffaufnahme betrug 2,8 cm³. Es wurde vom Platin abfiltriert, das Filtrat im Vakuum zur Trockne gedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und die Ätherlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand gab nach Umkrystallisieren aus Methanol bei –10° 70 mg Krystalle vom Smp. 125–135°.

b) 50 mg PtO₂·H₂O wurden in 2 cm³ Eisessig vorhydriert. Nach Zusatz von 290 mg Diacetat (VI) vom Smp. 70–72° in 2 cm³ Eisessig wurde 2 Stunden in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Die Wasserstoffaufnahme betrug 3,4 cm³. Die wie unter a) durchgeführte Aufarbeitung und Umkrystallisieren aus Methanol bei –10° gab 95 mg Krystalle vom Smp. 125–135°, die bei der Mischprobe mit den unter a) erhaltenen Krystallen keine Schmelzpunkterniedrigung gaben.

c) Die Mutterlaugen von a) und b) wurden vereinigt (355 mg) und über 10 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol-Gemischen und reinem Benzol eluierten Fraktionen gaben nach Umkrystallisieren aus Methanol bei –10°, dann aus Petroläther noch 45 mg Krystalle vom Smp. 125–135° und 195 mg Ausgangsmaterial (VI) vom Smp. 68–72°, das in Petroläther leichter löslich ist als die Krystalle vom Smp. 125–135°. Mit Äther-Benzol wurden noch 3 ölige Fraktionen erhalten, aus denen sich weder Ausgangsmaterial (VI) noch Desoxycholsäure-methylester-diacetat abscheiden liessen. Die drei Krystallisate vom Smp. 125–135°, insgesamt 210 mg, wurden zunächst aus Petroläther, dann aus Methanol bei 0° umkrystallisiert und lieferten 125 mg Prismen vom Smp. 136–138°, die sich nach Schmelzpunkt und Mischprobe mit Apocholsäure-methylester-diacetat (XVI)¹⁾ als identisch erwiesen. Die Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial vom Smp. 101–103° schmolz bei 88–100°, mit dem Ausgangsmaterial vom Smp. 70–72° bei 70–90°. Mit Desoxycholsäure-methylester-diacetat (Smp. 117–119°) wurde ein

¹⁾ Wir danken Herrn Prof. Plattner (Zürich) für dieses Präparat.

Mischschmelzpunkt von 102—110° erhalten. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{17} = +84,0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,298$ in Chloroform).

13,110 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +1,09^\circ \pm 0,02^\circ$

Plattner u. Mitarb.^{d)} geben für ein aus Cholsäure hergestelltes Präparat einen Schmelzpunkt von 137—137,5° und eine spez. Drehung $[\alpha]_D^{14} = +86,1^\circ$ ($c = 2,512$ in Chloroform) an.

Aus der Mutterlauge wurden durch weiteres Umkrystallisieren noch 30 mg Prismen vom Smp. 130—135° gewonnen. Die Ausbeute an (XVI) betrug insgesamt 155 mg = 30% bzw. 47,8% unter Berücksichtigung des zurückgewonnenen Ausgangsmaterials.

3 α ,12 α -Dioxy-cholen-(8,14)-säure (Apocholesäure) (XIII) aus (VII).

1 g 3 α -Acetoxy-12 α -oxy-cholen-(7)-säure-methylester (VII) vom Smp. 172—174° wurden in 17 cm³ reinstem Eisessig mit 120 mg PtO₂·H₂O hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war nach 20 Minuten beendet. Die wie im vorigen Versuch durchgeführte Aufarbeitung gab 1,02 g amorphes Material, das noch eine positive Tetranitromethanprobe zeigte und grösstenteils das Mono-acetat (XV) enthalten haben dürfte. 0,9 g dieses Produktes wurden mit 25 cm³ 6-proz. methylalkoholischer KOH $\frac{1}{2}$ Stunde unter Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei (IV) beschrieben und lieferte beim Einengen der ätherischen Lösung 0,7 g Krystalle vom Smp. 168—176°. Durch zweimaliges Umkrystallisieren aus Methanol-Äther wurden Prismen vom Smp. 172—176° erhalten, die bei der Mischprobe mit authentischer Apocholesäure¹⁾ keine Schmelzpunktserniedrigung zeigten. Die Tetranitromethanprobe war positiv. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{22} = +38,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,359$ in Dioxan).

13,592 mg Subst. zu 0,9995 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{22} = +0,52^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde bei 120° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,527 mg Subst. gaben 9,492 mg CO₂ und 3,208 mg H₂O

C₂₁H₃₈O₄ (390,59) Ber. C 73,80 H 9,81%

Gef. „ 73,44 „ 10,18%

3 α ,7 α -Dioxy-12-keto-cholansäure-methylester (XX).

5 g Cholsäure-methylester vom Smp. 156—158° wurden durch Abdampfen mit absolutem Benzol getrocknet, in 14,2 cm³ absolutem Benzol gelöst und in der Hitze innerhalb von 50 Minuten tropfenweise mit der Mischung von 3,72 cm³ Acetanhydrid (= 3,36 Mol) und 5,7 cm³ absolutem Benzol versetzt. Anschliessend wurde noch 2 Stunden unter Rückfluss gekocht, im Vakuum eingedampft und wie üblich aufgearbeitet. Aus der eingengten Ätherlösung schied sich auf Zusatz von Petroläther nach mehrtägigem Stehen Krystalle ab, die abgesaugt und mit Petroläther gewaschen wurden. Sie wogen 800 mg, schmolzen bei 185—187° und gaben bei der Mischprobe mit 3 α ,7 α -Diacetoxy-12 α -oxy-cholansäure-methylester (XVIII)^{e)} keine Schmelzpunktserniedrigung. Die Mutterlauge wurde nicht weiter untersucht.

780 mg (XVIII) wurden in 5,5 cm³ Eisessig mit 7 cm³ einer 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung innerhalb von 8 Stunden wie üblich oxydiert. Aus Äther-Petroläther wurden 570 mg Krystalle vom Smp. 177—180° erhalten. Nach nochmaligem Umkrystallisieren lag der Schmelzpunkt bei 179,5—181°. Wieland u. Mitarb.^{e)} geben für 3 α ,7 α -Diacetoxy-12-keto-cholansäure-methylester (XXII) einen Schmelzpunkt von 179°, Plattner und Heusser^{a)} einen solchen von 177—178,5° an.

520 mg (XXII) vom Smp. 177—180° wurden mit einer Lösung von 1 g KOH in 10 cm³ Methanol 20 Minuten unter Rückfluss gekocht. Die wie bei (IV) durchgeführte Aufarbeitung lieferte nach Umkrystallisieren aus Äther 460 mg Krystalle vom Smp. 214

¹⁾ Wir danken Herrn Prof. Plattner (Zürich) für dieses Präparat.

bis 216°, bei denen es sich um die gewünschte Dioxysäure (XIX)^{f)} handelte. 420 mg dieses Produktes gaben bei der Methylierung mit Diazomethan 360 mg Krystalle vom Smp. 157 bis 160°. Nach Umkrystallisieren aus Aceton-Petroläther schmolz der 3 α ,7 α -Dioxy-12-keto-cholansäure-methylester (XX)^{f)} bei 158–160°.

3,7-Diketo-cholansäure-methylester aus (XIX).

100 mg rohe 3 α ,7 α -Dioxy-12-keto-cholansäure (XIX) wurden im Bombenrohr in einer Lösung von 80 mg Na in 3,5 cm³ absolutem Alkohol und 0,5 cm³ Hydrazinhydrat 8 Stunden auf 160° erhitzt. Nach Zusatz von Wasser wurde der Alkohol im Vakuum entfernt, konz. HCl zugegeben, mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Das Rohprodukt (Chenodesoxycholsäure) (98 mg) wurde wie üblich mit Diazomethan methyliert und der rohe Methylester in 2 cm³ Eisessig mit 2,4 cm³ einer 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung durch 4-stündiges Stehen bei 18° oxydiert. Die übliche Aufarbeitung lieferte nach Umkrystallisieren aus Aceton-Äther 80 mg Prismen vom Smp. 153–160°. *Windaus* und Mitarb.¹⁾ geben für 3,7-Diketo-cholansäure-methylester einen Schmelzpunkt von 161–162° nach Sintern ab 155 an.

3 α -Acetoxy-7 α -oxy-12-keto-cholansäure-methylester (XXI).

274 mg 3 α ,7 α -Dioxy-12-keto-cholansäure-methylester (XX) vom Smp. 158–160° wurden durch Abdampfen mit absolutem Benzol getrocknet, dann in 2 cm³ absolutem Benzol gelöst und in der Siedehitze innerhalb von 20 Minuten portionsweise mit der Mischung von 0,15 cm³ Acetanhydrid und 0,29 cm³ absolutem Benzol versetzt. Dann wurde noch 4 Stunden unter Rückfluss gekocht, im Vakuum zur Trockne gedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und die Ätherlösungen neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (340 mg) wurde über 12 g Al₂O₃ nach der Durchlaufmethode chromatographiert. Die mit Benzol und Benzol-Äther-Gemischen bis 50% Äther eluierten Fraktionen gaben nach Umkrystallisieren aus Aceton-Äther 210 mg feine Nadeln vom Smp. 193–195°. Nach nochmaligem Umkrystallisieren lag der Schmelzpunkt bei 194 bis 195°. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{19} = +92,4^{\circ} \pm 3^{\circ}$ (c = 1,656 in Chloroform).

16,802 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = +1,53^{\circ} \pm 0,03^{\circ}$

3,726 mg Subst. gaben 9,558 mg CO₂ und 3,063 mg H₂O

C₂₇H₄₂O₆ (462,61) Ber. C 70,10 H 9,15%
Gef. „ 70,00 „ 9,20%

Eine Probe dieses Stoffes lieferte bei der Oxydation mit CrO₃ 3 α -Acetoxy-7,12-diketo-cholansäure-methylester vom Smp. 161–163^{0 b)}, woraus hervorgeht, dass es sich um das 3-Monoacetat handelt.

Die mit Äther eluierten Fraktionen wogen 117 mg und gaben nach Umkrystallisieren aus Aceton-Petroläther 73 mg unverändertes Ausgangsmaterial (XX) vom Smp. 158–160°.

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

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

¹⁾ *A. Windaus, A. Bohne, E. Schwarzkopf, Z. physiol. Ch.* **140**, 177 (1924).

193. Siegfried Edlbacher

1886—1946

(3. VII. 47.)

Siegfried Edlbacher wurde 1886 in Linz, Oberösterreich, geboren. Seine engere Heimat wurde aber die schöne Barockstadt Salzburg. Dasselbst besuchte er das humanistische Gymnasium. Er wählte das Studium der Chemie, das der reisefrohe und aufgeschlossene Student an den Universitäten Wien, Giessen, Jena und Graz absolvierte. In Graz doktorierte er 1911 und wurde Mitarbeiter seines Lehrers Professor *Pregl*, bei dem er sich an der Ausarbeitung der Mikroanalyse beteiligte. 1912 kam Edlbacher das erstemal in die Schweiz gelegentlich der Demonstration der Mikroanalyse im Laboratorium von Professor *Willstätter* an der E.T.H. in Zürich. Nach einer kurzen praktischen Tätigkeit in der Gärungsindustrie ging Edlbacher 1913, seiner Neigung zur freien Forschung folgend und angezogen von den Problemen der Natur, zu Professor *Kossel*, dem damaligen Meister der Eiweisschemie am Physiologischen Institut in Heidelberg. Dasselbst habilitierte sich Edlbacher 1919 mit einer Arbeit „Über die freien Amidgruppen der Eiweisskörper“. 1924 wurde er zum Extraordinarius promoviert. Im Herbst 1932 folgte Edlbacher mit grosser Freude dem Rufe an die Physiologisch-chemische Anstalt der Universität Basel als Nachfolger von Professor *Spiro*, und 1946 verliess die medizinische Fakultät Basel Professor Edlbacher für seine grossen Verdienste in der medizinischen Chemie den Doktor h. c. anlässlich seines 60. Geburtstages.

Am 5. Juni folgte Herr Edlbacher freiwillig seiner geliebten Frau in den Tod. Sie war am 18. Mai nach längerem, unheilbarem Leiden gestorben. Während 29 Jahren haben Herr und Frau Edlbacher in seltener geistiger Verbundenheit Freud und Leid miteinander geteilt. Herr Edlbacher hat den Schmerz über den Verlust seiner Gattin, die ihm alles war, nicht überwinden können und ist ihm erlegen.

Edlbacher war ein ebenso erfolgreicher Lehrer wie fruchtbarer Forscher. Klarheit der Problemstellung, treffsichere, eindringliche Sprache und reichliche Illustration seiner Vorlesungen durch eindrückliche Experimente charakterisierten seinen Vortrag. Edlbacher war deshalb nicht nur ein sehr beliebter Lehrer, sondern auch ein ebenso geschätzter Vortragender vieler wissenschaftlicher Gesellschaften, so auch der Naturforschenden Gesellschaft Basel.

In der Forschertätigkeit Edlbachers lässt sich leicht der durchgehende rote Faden erkennen. Erst ist es das Substrat, die Kenntnis der Eiweisskörper und deren Bausteine, die ihn bei *Kossel* beschäf-

tigten. Dann folgt die Analyse der funktionellen Bedeutung der Eiweisskörper und insbesondere der intermediäre Stoffwechsel ihrer Bausteine im Zellgeschehen *in vivo* und *in vitro*. In vielen Arbeiten werden allgemeine und spezielle Probleme über die Wirkungsweise und Bedeutung der Eiweiss- und Aminosäuren-spaltenden Fermente untersucht. Das Ziel ist die Erforschung jener grundlegenden Stoffwechselforgänge, die sich gleichzeitig in grösster Mannigfaltigkeit, aber in harmonisch geordneter Weise in der Zelle abspielen, und das normale Wachstum, die Erhaltung und die Leistung des Organismus bestimmen.

Herr Edlbacher war nicht nur ein geschickter Experimentator und Analytiker, er besass auch die seltenere Gabe der Synthese. Es ist ihm ein Bedürfnis, seine experimentellen Ergebnisse mit dem Lebensproblem als Ganzes in einen Zusammenhang zu bringen und sie vom naturwissenschaftlichen und naturphilosophischen Gesichtspunkt aus einer Kritik zu unterziehen. Dies hat er in verschiedenen Vorträgen in meisterhafter Weise durchgeführt, so in „Die Chemie der Wachstumsvorgänge“, „Die Proteinsynthese und Gen-Struktur“, „Die chemodynamische Leistung der Zelle“, „Chemische Grundprinzipien des Lebens“ und schliesslich in seiner Darstellung vom Januar 1946 „Das Ganzheitsproblem in der Biochemie“. In diesem letzten Aufsatz gibt Edlbacher gewissermassen das Gesamtergebnis seiner Forschertätigkeit auf dem Gebiete der Fermentlehre wieder, und versucht, eine naturwissenschaftlich fundierte Vorstellung zu finden, welche die Phänomene des Stoffwechsels und insbesondere das für das Lebensproblem so charakteristische Prinzip der Selbstregulation unserer Erkenntnis näherbringt.

Die wissenschaftliche Tätigkeit Edlbachers umfasst 150 Veröffentlichungen, davon sechs monographische Beiträge, meist aus eigenen Arbeitsgebieten. Bewusst hat sich Herr Edlbacher nach seiner Lehrzeit auf eines, wenn nicht das wichtigste Thema der Biochemie beschränkt: auf den intermediären Stoffwechsel der Eiweisskörper bzw. der Aminosäuren. Dieses Thema wurde mit den verschiedensten Methoden und von verschiedenen Gesichtspunkten aus unter normalen und krankhaften Bedingungen systematisch bearbeitet, worin er Meister wurde. Herr Edlbacher hat es auch verstanden, geeignete Mitarbeiter für seine Untersuchungen zu interessieren; so sind aus seinem Institut eine ganze Reihe ausgezeichneter Schüler hervorgegangen, von denen einige unserem schweizerischen medizinischen Lehrkörper angehören.

Herr Edlbacher war nach aussen eine frohe Natur, ein lebenswürdiger, ausgezeichneter Gesellschafter, ein sehr korrekter, häufig zu konzilianter Kollege und ein treuer Freund.

Lag die Stärke der wissenschaftlichen Persönlichkeit Edlbacher's in der weisen Beschränkung auf eine bestimmte For-

schungsrichtung, so waren seine übrigen Interessen sehr vielseitig. In Literatur, bildender Kunst, Geschichte und Philosophie besass Edlbacher ein ungewöhnliches Wissen; ein Ausgleich zwischen Forschung und Allgemeinbildung war ihm Notwendigkeit. Auf beiden Gebieten war Edlbacher von seiner feinen und gesehiten Gattin nicht nur verstanden, sondern auch unterstützt.

Wenn auch Herr Edlbacher mit Begeisterung seinem Ruf nach Basel folgte und sich rasch in seinem neuen Wirkungsfeld und in der Schweiz einlebte und sich viele Freunde schaffte, wenn ihm als früherem österreichischen Alpinisten die Schönheiten unseres Landes sehr viel boten und er und seine Gattin in Locarno oder Pontresina regelmässig ihre Ferien verbrachten und Erholung fanden, so waren beide nur dann restlos glücklich, wenn sie in ihrer gemeinsamen Heimat, in Salzburg, heimatliche Luft atmen konnten, wo sie für immer zu ruhen wünschten. Dieser Wunsch ist ihnen leider allzu früh in Erfüllung gegangen.

E. Rothlin.

Verzeichnis der Arbeiten von Prof. Edlbacher.

1. *R. Scholl* und *S. E.*, Der Abbau des Indanthrens zum Dioxy-pyrazino-anthrachinon und sein Verhalten gegen Benzoylchlorid und Natriumalkoholat. *B.* **44**, 1727 (1911).
2. *A. Kossel* und *E.*, Über einige Spaltungsprodukte des Thynnins und Percins. *Z. physiol. Ch.* **88**, 186 (1913).
3. *A. Kossel* und *E.*, Einige Bemerkungen über das Histidin. *Z. physiol. Ch.* **93**, 396 (1915).
4. *A. Kossel* und *E.*, Beiträge zur chemischen Kenntnis der Echinodermen. Sitz.-Ber. Heidelberger Akad. Wiss. vom 29. März 1915, Abt. B.
5. *A. Kossel* und *E.*, Beiträge zur chemischen Kenntnis der Echinodermen. *Z. physiol. Ch.* **94**, 264 (1915).
6. *E.*, Das Vorkommen der Arginase im tierischen Organismus und ihr Nachweis mittels der Formoltitration. *Z. physiol. Ch.* **95**, 81 (1915).
7. *E.*, Versuche über Wirkung und Vorkommen der Arginase. *Z. physiol. Ch.* **100**, 113 (1917).
8. *E.*, Über die *Pregl'sche* mikroanalytische Bestimmung von Methylgruppen am Stickstoff. Sitz.-Ber. Heidelberger Akad. Wiss. vom 27. Nov. 1917, Abt. A, ferner: *Z. physiol. Ch.* **101**, 278 (1918).
9. *A. Kossel* und *E.*, Über die Bestimmung des Stickstoff-Methyls im Blute. *Arch. néerl. physiol.* **2**, 625 (1918).
10. *E.*, Notiz über eine Farbreaktion der Eiweisskörper. *Z. physiol. Ch.* **105**, 240 (1919).
11. *A. Kossel* und *E.*, Über die Methylierung von Dipeptiden. *Z. physiol. Ch.* **107**, 45 (1919).
12. *E.*, Über die freien Amidogruppen der Eiweisskörper 1. Mitt. *Z. physiol. Ch.* **107**, 52 (1919).
13. *E.*, Über die freien Amidogruppen der Eiweisskörper. 2. Mitt. *Z. physiol. Ch.* **108**, 287 (1919).
14. *E.*, Über die freien Amidogruppen der Eiweisskörper. *Habil.-schr. Heidelberg* 1919.
15. *E.*, Über die freien Amidogruppen der Eiweisskörper. 3. Mitt. *Z. physiol. Ch.* **110**, 153 (1920).
16. *A. Kossel* und *E.*, Über die Trennung von Histidin und Arginin. *Z. physiol. Ch.* **110**, 241 (1920).
17. *E.*, Über die freien Amidogruppen der Eiweisskörper. Schluss. *Z. physiol. Ch.* **112**, 80 (1920).

18. *E.* und *B. Fuchs*, Über die Einwirkung von β -Naphthalinsulfochlorid auf Proteine. *Z. physiol. Ch.* **114**, 133 (1921).
19. *E.*, Bemerkungen zu vorstehender Notiz von *R. Engeland*. *Z. physiol. Ch.* **116**, 228 (1921).
20. *E.*, Über die Proteinsäuren des Harns. 1. Mitt. Die Oxyproteinsäure. *Z. physiol. Ch.* **120**, 71 (1922).
21. *E.*, Bemerkungen zu dem Aufsatz über die Oxyproteinsäure. *Z. physiol. Ch.* **121**, 164 (1922).
22. *E.*, Über die Proteinsäuren des Harns. 2. Mitt. Zur Kenntnis der Antoxyproteinsäure. *Z. physiol. Ch.* **127**, 186 (1922).
23. *E.*, Über die Proteinsäuren des Harns. 3. Mitt. Zur Kenntnis der Oxyproteinsäure. *Z. physiol. Ch.* **131**, 177 (1923).
24. *E.*, Zur Kenntnis der oxydativen und reduktiven Spaltung der Proteine. *Z. physiol. Ch.* **134**, 129 (1924).
25. *E.*, Die wichtigsten Mikromethoden zur Untersuchung von Blut, Plasma und Serum. *Hoppe-Seyler-Thierfelder's Handbuch* 1924, S. 825.
26. *E.*, Über die Stickstoffverteilung in der Oxyproteinsäurefraktion des Harns. *Z. physiol. Ch.* **144**, 278 (1925).
27. *E.* und *P. Bonem*, Beiträge zur Kenntnis der Arginase. *Z. physiol. Ch.* **145**, 69 (1925).
28. *E.* und *H. Röhler*, Beiträge zur Kenntnis der Arginase. 2. Mitt. Die quant. Bestimmung der Arginase in tierischen Organen. *Z. physiol. Ch.* **148**, 264 (1925).
29. *E.* und *H. Röhler*, Beiträge zur Kenntnis der Arginase. 3. Mitt. Arginumsatz und Sexualität. *Z. physiol. Ch.* **148**, 273 (1925).
30. *E.*, Zur Kenntnis des intermediären Stoffwechsels des Histidins. 1. Mitt. *Z. physiol. Ch.* **157**, 106 (1926).
31. *E.* und *E. Simons*, Beiträge zur Kenntnis der Arginase. 4. Mitt. Das Wasserstoffionenoptimum und die Reinigung der Arginase durch das Adsorptionsverfahren. *Z. physiol. Ch.* **167**, 76 (1927).
32. *E.*, *F. Krause* und *K. W. Merz*, Beiträge zur Kenntnis der Arginase. 5. Mitt. Das Vorkommen der Arginase im Blut und die Beeinflussung ihrer Wirkung durch Serum. *Z. physiol. Ch.* **170**, 68 (1927).
33. *E.* und *K. Merz*, Über den Stoffwechsel der Tumoren. 1. Mitt. *Z. physiol. Ch.* **171**, 252 (1927).
34. *E.*, Diazotieren. *Handb. d. biol. Arbeitsmeth. von Abderhalden*, Abt. I, Teil 2, S. 457 (1927).
35. *E.*, *Albrecht Kossel* zum Gedächtnis. *Z. physiol. Ch.* **177**, 1 (1928).
36. *E.*, Arginin. *Oppenheimer-Pincussen: Die Fermente und ihre Wirkungen*. Bd. III, Die Methodik der Fermente. S. 356 (1928).
37. *E.*, Arginase. *Oppenheimer-Pincussen: Die Fermente und ihre Wirkungen*. Bd. III, Die Methodik der Fermente. S. 943 (1928).
38. *E.* und *J. Kraus*, Über den Chemismus der Adrenalinwirkung. *Z. physiol. Ch.* **178**, 239 (1928).
39. *E.* und *J. Kraus*, Zur Kenntnis des intermediären Stoffwechsels des Histidins. 2. Mitt. *Z. physiol. Ch.* **191**, 225 (1930).
40. *E.* und *H. Burckard*, Zur Kenntnis der Arginasewirkung. 6. Mitt. *Z. physiol. Ch.* **194**, 69 (1931).
41. *E.* und *J. Kraus*, Zur Kenntnis des intermediären Stoffwechsels des Histidins. 3. Mitt. *Z. physiol. Ch.* **195**, 267 (1931).
42. *E.* und *W. Kutscher*, Über den Stoffwechsel der Tumoren. 2. Mitt. *Z. physiol. Ch.* **199**, 200 (1931).
43. *E.*, *Fritz Pregl* zum Gedächtnis. *Z. angew. Ch.* **44**, 29 (1931).
44. *E.*, Physiologische Chemie in den 50er Jahren. *Festschrift des Naturhist.-med. Vereins Heidelberg*, Bd. 17, 199 (1931).

45. *E.*, Die Abartung des Chemismus der Krebszelle. Strahlentherapie **42**, 929 (1931).
46. *E.*, *J. Kraus* und *G. Walter*, Beiträge zur Kenntnis der Arginase. 7. Mitt. Aktivierungs- und Hemmungsversuche. Z. physiol. Ch. **206**, 65 (1932).
47. *E.* und *Br. Schuler*, Zur Kenntnis der Arginasewirkung. 8. Mitt. Thyroxin und Argininstoffwechsl. Z. physiol. Ch. **206**, 78 (1932).
48. *E.* und *W. Kutscher*, Über den Stoffwechsel der Tumoren. 3. Mitt. Beiträge zur Kenntnis der Phosphatasen. Z. physiol. Ch. **207**, 1 (1932).
49. *E.*, Arginase und Histidase. *Oppenheimer*: Handb. d. Biochemie d. Menschen und d. Tiere, Ergänzungswerk, 2. Aufl. Bd. I₁, S. 468 (1933).
50. *E.*, Deskriptive Chemie der Zelle. *Oppenheimer*: Handb. d. Biochemie d. Menschen und d. Tiere, Ergänzungswerk, 2. Aufl. Bd. I₂, S. 769 (1933).
51. *E.*, *J. Kraus* und *F. Leuthardt*, Die Steuerung der Arginasewirkung durch Sauerstoff. 9. Mitt. Zur Kenntnis der Arginase. Z. physiol. Ch. **217**, 89 (1933).
52. *E.*, Die Chemie der Krebszelle. Schweiz. med. Wschr. **63**, 897 (1933).
53. *E.* und *F. Leuthardt*, Über den Einfluss der Ascorbinsäure auf die Arginasewirkung. Klin. Wschr. **12**, 1843 (1933).
54. *E.* und *M. Neber*, Zur Kenntnis des intermediären Stoffwechsels des Histidins. 4. Mitt. Z. physiol. Ch. **224**, 261 (1934).
55. *E.* und *F. Koller*, Über den Stoffwechsel der Tumoren. 4. Mitt. Z. physiol. Ch. **227**, 99 (1934).
56. *E.* und *A. Jung*, Zur Kenntnis der reduzierenden Substanzen der Gewebe. Z. physiol. Ch. **227**, 114 (1934).
57. *E.*, *E. Goldschmidt* und *V. Schläppi*, Über die Enzyme des Gehirns. Z. physiol. Ch. **227**, 118 (1934).
58. *E.*, Die Chemie der Wachstumsvorgänge. Rektoratsprogramm, Basel 1934, 63 S.
59. *E.* und *M. Neber*, Über das Lipasespaltungsvermögen der Säugerorgane im gesunden und tumorkranken Organismus. Z. physiol. Ch. **233**, 265 (1935).
60. *E.* und *W. Gerlach*, Über den Kupfergehalt des *Jansen*-Sarkoms und seine Beziehungen zum Organkupfer. Z. Krebsf. **42**, 272 (1935).
61. *E.*, Untersuchungen über den Stoffwechsel der malignen Tumoren. Bull. Schweiz. Vereinigung für Krebsbekämpfung, Nr. 2 (1935).
62. *E.* und *P. Jucker*, Der Purinstoffgehalt der Organe der Ratte bei variierter Ernährungsweise, Avitaminose und *Jensen*-Sarkom. Z. physiol. Ch. **240**, 78 (1936).
63. *E.*, Untersuchungen über den Puringehalt der Organe bei Hunger und einseitiger Ernährung. *Barell*-Festschrift S. 32 (1936).
64. *E.* und *A. Zeller*, Optische Spezifität und Aktivierung der Arginase. Z. physiol. Ch. **242**, 253 (1936).
65. *E.* und *W. Baumann*, Der Hexonbasengehalt des *Jensen*-Sarkoms und der Nekrose. Z. Krebsf. **44**, 441 (1936).
66. *E.* und *A. Zeller*, Über die Natur der Arginase. Z. physiol. Ch. **245**, 65 (1936).
67. *E.*, *P. Jucker* und *H. Baur*, Die Beeinflussung der Darmreaktion des Histamins durch Aminosäuren. Z. physiol. Ch. **247**, 63 (1937).
68. *E.* und *A. von Segesser*, Der Abbau des Histidins und anderer Imidazole durch Ascorbinsäure. Bioch. Z. **290**, 370 (1937).
69. *E.* und *A. Zeller*, Über den enzymatischen Abbau des Histamins. Helv. **20**, 717 (1937).
70. *E.*, The metabolism of proteins and aminoacids. Annual Review Biochemistry VI. 269 (1937).
71. *E.* und *A. von Segesser*, Über ein grünes Derivat des Hämoglobins. Naturwiss. **25**, 461 (1937).
72. *E.* und *A. von Segesser*, Über katalytische Aufspaltung des Imidazolringes. Naturwiss. **25**, 556 (1937).

73. E. und A. v. Segesser, Über ein grünes Derivat des Hämoglobins. *Naturwiss.* **25**, 557 (1937).
74. E. und A. v. Segesser, Zur Kenntnis des enzymatischen Abbaus der Aminosäuren. *Schweiz. med. Wschr.* **67**, 827 (1937).
75. E. und A. v. Segesser, Bemerkungen zu vorstehender Mitteilung von G. Barkan und O. Schales. *Naturwiss.* **25**, 667 (1937).
76. E. und H. Pinösch, Über die Natur der Arginase. *Z. physiol. Ch.* **250**, 241 (1937).
77. E. und W. Baumann, Der Glykogen- und der Amylasegehalt in Tumor und Nekrose des Jensen-Sarkoms der Ratte. *Z. Krebsf.* **47**, 191 (1938).
78. E. und W. Baumann, Der Tryptophangehalt des Jensen-Sarkoms und der Nekrose. *Z. Krebsf.* **47**, 198 (1938).
79. E. und A. v. Segesser, Die Einwirkung von Hefe auf Arginin und Histidin. *Naturwiss.* **26**, 267 (1938).
80. E. und H. Baur, Zur Kenntnis der Natur der Hefe- und Leber-Arginase. *Naturwiss.* **26**, 268 (1938).
81. E., Bericht über die im Jahre 1936 an der Physiol.-chem. Anstalt Basel ausgeführten Untersuchungen über das Krebsproblem. *Bull. Schweiz. Vereinigung f. Krebsbekämpfung* **3**, 275 (1937).
82. E. und H. Baur, Weitere Mitteilung zur Kenntnis der Natur der Hefe- und Leber-arginase. *Z. physiol. Ch.* **254**, 275 (1938).
83. E. und A. v. Segesser, Die Einwirkung von Hefe auf Arginin und Histidin. *Z. physiol. Ch.* **255**, 53 (1938).
84. E., Protein-Synthese und Gen-Struktur. Ein Beitrag zu A. Weismann's Idenlehre. *Schweiz. med. Wschr.* **68**, 959 (1938).
85. E., H. Baur und G. Köbner, Weitere Charakterisierung von Arginase und Histidase. *Z. physiol. Ch.* **259**, 171 (1939).
86. E., M. Simon und M. Becker, Über den Abbau des *d*-Histidins beim Meerschweinchen. *Naturwiss.* **28**, 411 (1940).
87. E. und E. Zeller, Demonstration der B₅-Avitaminose. *Verhandl. Schweiz. Physiol.* Januar 1940, S. 5.
88. E., H. Baur und M. Becker, Enzymhemmung und Enzymblockierung. *Z. physiol. Ch.* **265**, 72 (1940).
89. E. und M. Becker, Der Enzymhaushalt der Ratte bei Aneurin-Avitaminose. *Z. physiol. Ch.* **265**, 72 (1940).
90. E. und F. Litvan, Eine neue Farbenreaktion auf Aminosäuren. *Z. physiol. Ch.* **265**, 241 (1940).
91. E. und F. Litvan, Notiz über die Mitteilung: „Eine neue Farbenreaktion auf Aminosäuren“. *Z. physiol. Ch.* **267**, 285 (1941).
92. E., Über neue Farbenreaktionen auf Aminosäuren. *Verhandlg. Schweiz. Physiol.* Jan. 1941.
93. E. und H. Baur, Über das Verhalten von *l*- und *d*-Histidin im Meerschweinchen. *Verhandl. Schweiz. Physiol.*, Jan. 1941.
94. E. und F. Litvan, Über die oxydative Desaminierung von Arginin und Histidin. *Schweiz. med. Wschr.* **71**, 323 (1941).
95. E., H. Baur, H. R. Staehelin und A. Zeller, Die kolorimetrische und enzymatische Bestimmung des Histidins. *Z. physiol. Ch.* **270**, 158 (1941).
96. E., H. Baur und H. R. Staehelin, Über das Verhalten von *l*- und *d*-Histidin im Tierkörper. *Z. physiol. Ch.* **270**, 165 (1941).
97. E. und H. Baur, Enzymhemmung und Enzymblockierung. 2. Mitt. (Antipodische Hemmung). *Z. physiol. Ch.* **270**, 176 (1941).
98. E. und H. v. Bidder, Histidase und Urocaninsäure. *Verhandl. Schweiz. Physiol.*, Jan. 1942.

99. *E. und H. v. Bidder*, Die Isolierung des Histidins aus dem menschlichen Gravidenharn. *Helv.* **25**, 296 (1942).
100. *E. und H. v. Bidder*, Zur Kenntnis des intermediären Stoffwechsels des Histidins. 5. Mitt. *Z. physiol. Ch.* **273**, 163 (1942).
101. *E.*, Chemische Grundprinzipien des Lebens. *Verh. Naturf. Ges. Basel* **53**, 285 (1942).
102. *E. und G. Viollier*, Zur Kenntnis des intermediären Stoffwechsels des Histidins. 6. Mitt. Trennung von Histidase und Urocaninase. *Z. physiol. Ch.* **276**, 108 (1942).
103. *E. und Fr. Heitz*, Zur Kenntnis des intermediären Stoffwechsels des Histidins. 7. Mitt. Über das Verhalten von Urocaninsäure im Tierkörper. *Z. physiol. Ch.* **276**, 117 (1942).
104. *E. und H. v. Bidder*, Über die Darstellung von Urocaninsäure. *Z. physiol. Ch.* **276**, 126 (1942).
105. *E. und H. Grauer*, Über den oxydativen Abbau des Histidins im tierischen Organismus. *Helv.* **26**, 864 (1943).
106. *E.*, Histidase und Urocaninase. *Ergebn. Enzymf.* **9**, 131 (1943).
107. *E. und F. Heitz*, Zur Kenntnis der Urocaninsäure. *Z. physiol. Ch.* **279**, 63 (1943).
108. *E. und G. Viollier*, Die Beeinflussung des Histidinstoffwechsels durch Vitaminmangel und verschiedene Ernährungsweise. *Helv.* **26**, 1978 (1943).
109. *E. und H. Grauer*, Zur Kenntnis des Abbaues der Aminosäuren im tierischen Organismus. 1. *l*-Alanin. *Helv.* **27**, 151 (1943).
110. *E.*, Die chemodynamische Leistung der Zelle. *Schweiz. med. Wschr.* **74**, 251 (1944).
111. *E. und H. Grauer*, Zur Kenntnis des Abbaues der Aminosäuren im tierischen Organismus. 2. Über die Spezifität der „*l*-Aminosäure-oxydase“. *Helv.* **27**, 928 (1944).
112. *E. und O. Wiss*, Zur Kenntnis des Abbaues der Aminosäuren im tierischen Organismus. 3. Über den oxydativen Abbau der Aminosäuren im Gehirn. *Helv.* **27**, 1060 (1944).
113. *E.*, Die biochemischen Arbeiten *Friedrich Miescher's*. *Helv. physiol. acta*, **2**, Suppl. (1944).
114. *E. und O. Wiss*, Zur Kenntnis des Abbaues der Aminosäuren im tierischen Organismus. 4. Über den oxydativen Abbau der Aminosäuren im Gehirn. *Helv.* **27**, 1824 (1944).
115. *E. und O. Wiss*, Zur Kenntnis des Abbaues der Aminosäuren im tierischen Organismus. 5. Die antipodische Hemmung des Aminosäure-Abbaues. *Helv.* **27**, 1831 (1944).
116. *E. und G. Viollier*, Über die Bedeutung der essentiellen Fettsäuren und deren biologische Bestimmung. *Z. Vitaminf.*, **15**, 274 (1944).
117. *E. und G. Viollier*, Demonstration der *Burr'schen* Fettmangelkrankheit. *Helv. physiol. acta*, **3**, C 3 (1945).
118. *E. und O. Wiss*, Zur Kenntnis des Abbaues der Aminosäuren im tierischen Organismus. 6. Die Funktion der Aminosäuren und Eiweisskörper als Effektoren des oxydativen Abbaues der Aminosäuren. *Helv.* **28**, 797 (1945).
119. *E. und K. Schmid*, Zur Kenntnis des Abbaues der Aminosäuren im tierischen Organismus. 7. Über Belastungsversuche mit *d*- und *l*-Aminosäuren. *Helv.* **28**, 1079 (1945).
120. *E. und O. Wiss*, Zur Kenntnis des Abbaues der Aminosäuren im tierischen Organismus. 8. Über die komplexe Natur der *d*-Aminosäure-oxydase. *Helv.* **28**, 1111 (1945).
121. *E.*, Das Ganzheitsproblem in der Biochemie. *Exper.* **2**, 1 (1946).
122. *E., O. Wiss und A. Walser*, Zur Kenntnis des Abbaues der Aminosäuren im tierischen Organismus. 9. Weitere Mitteilungen über Effektoren der *d*-Aminosäure-oxydase. *Helv.* **29**, 162 (1946).
123. *E. und O. Wiss*, Untersuchung über die Gewebsatmung. 1. Die Aktivierbarkeit der tierischen Atmung durch Aminosäuren. *Helv.* **29**, 216 (1946).
124. *E. und Ch. J. Morel*, Untersuchungen über den Kreatinstoffwechsel im Muskel. *Helv.* **29**, 314 (1946).
125. *E. und O. Wiss*, Über die Atmung tierischer Gewebe. *Helv. physiol. acta* **4**, C 9 (1946).

Schülerarbeiten.

1. *K. W. Merz*, Über den Wirkungsantagonismus von Blutkörperchen und Serum bei chemisch fassbaren biologischen Vorgängen. Sitz.-Ber. Heidelberger Akad. Wiss. vom Juni 1928.
2. *Hid. Fujiwara*, Über den Argininstoffwechsel bei Tuberkulose und Carcinom. Z. physiol. Ch. **185**, 1 (1929).
3. *F. Koller* und *F. Leuthardt*, Nekrose und Autolyse. Beitrag zur Kenntnis der dystrophischen Verkalkung. Klin. Wschr. **13**, 1527 (1934).
4. *F. Leuthardt* und *F. Koller*, Über die Aktivatoren der Arginase. Helv. **17**, 1030 (1934).
5. *M. Neber*, Über die Aminosäuresynthese aus Ketosäure und die Harnstoffsynthese in der Leber. Z. physiol. Ch. **234**, 83 (1935).
6. *W. Bloch* und *H. Pinösch*, Die Umwandlung von Histidin in Histamin im tierischen Organismus. Z. physiol. Ch. **239**, 236 (1936).
7. *M. Neber*, Über die oxydative Desaminierung von Aminosäuren. Z. physiol. Ch. **240**, 59 (1936).
8. *M. Neber*, Über den Abbau von Prolin im Tierkörper. Z. physiol. Ch. **240**, 59 (1936).
9. *W. Tschopp*, Über die Ascorbinsäurebestimmung im Harn. Z. physiol. Ch. **244**, 59 (1936).
10. *P. Jucker*, Der Einfluss verschiedener Ernährung auf die Morphologie und das Verhältnis von Plasma- zu Kernstickstoff der Rattenleber. Z. Zellf. mikr. Anat. **25**, 769 (1937).
11. *H. Pinösch*, Kritik der Methoden der Harnsäurebestimmung in Blut und Organen. Schweiz. med. Wschr. **67**, 694 (1937).
12. *E. A. Zeller*, Über den enzymatischen Abbau von biogenen Diaminen. (Zur Spezifität der Histaminase.) Naturwiss. **26**, 282 (1938).
13. *E. A. Zeller*, Über den enzymatischen Abbau von Histamin und Diaminen. 2. Mitt. Helv. **21**, 880 (1938).
14. *E. A. Zeller*, Zur Kenntnis der Spezifität und der prosthetischen Gruppe der Diamin-oxydase. Naturwiss. **26**, 578 (1938).
15. *W. Tschopp* und *H. Tschopp*, Untersuchungen über die Histidinausscheidung im Harn. Bioch. Z. **298**, 206 (1938).
16. *E. A. Zeller*, Zur Kenntnis der Diamin-oxydase. 3. Mitt. Über den enzymatischen Abbau von Poly-aminen. Helv. **21**, 1645 (1938).
17. *E. A. Zeller* und *B. Schär*, Zur Frage der Verwendung der Histaminase (Diamin-oxydase) in der Therapie. Schweiz. med. Wschr. **68**, 1318 (1938).
18. *E. Zeller*, *B. Schär* und *S. Stachelin*, Weitere Beiträge zur Kenntnis der Diamin-oxydase (Histaminase). Helv. **22**, 837 (1939).
19. *E. Zeller*, *H. Birkhäuser*, *H. Mislin* und *M. Wenk*, Über das Vorkommen der Diamin-oxydase bei Mensch, Säugetier und Vogel. Mit einem Anhang über das Vorkommen der Cholin-esterase beim Vogel. 5. Mitt. Helv. **22**, 1381 (1939).
20. *K. Schmid*, Zur stufenphotometrischen Bestimmung des Histidins. Helv. **29**, 226 (1946).
21. *O. Wiss*, Untersuchung über Proteasen. 1. Aminosäuren, Blausäure und Pyrophosphat als Effektoren des Pepsins. Helv. **29**, 237 (1946).

194. Isomerien und Substitutionen.

II. Mitteilung.

Krystalline Konfigurationen

von Paul Niggli.

(7. VII. 47.)

Die erste¹⁾ Mitteilung enthielt nur diejenigen Ausführungen des am 3. März 1946 in Neuchâtel gehaltenen Vortrages, die sich auf molekulare Konfigurationen bezogen. In der Zwischenzeit sind die Berechnungsmethoden vereinfacht worden²⁾; ferner ist eine Arbeit von W. G. Schlecht³⁾ erschienen, die teilweise ähnliche Probleme behandelt. Die volle, bei einem gegebenen Anordnungsschema durch Substitutionen erzeugbare Mannigfaltigkeit muss bei der Beurteilung der Mischkrystallbildung berücksichtigt werden, denn die blossе Gegenüberstellung von ungerегelten und gerегelten Mischkrystallen erfasst die in den Eigenschaften zum Ausdruck kommende Variabilität in völlig unzureichendem Maße.

Das Grundproblem ist folgendes: Teilchen A bilden einen durch Koordinationszahl (kz), Koordinationschema (ksch) und Schemaanordnung (asch) eindeutig charakterisierten krystallinen Komplex (Balken, Schicht, Gitter). Die Teilchen A sollen jedoch in zueinander diadoche Teilchen A', A'', A''' gegliedert sein. Welches sind, bei gegebenen mittleren Konzentrationen $c_{A'}$, $c_{A''}$, $c_{A'''}$, die Verteilungsmöglichkeiten von A', A'', A''', und wie lassen sie sich charakterisieren? Wir denken uns zunächst die Krystallverbindung, wie das ihrem Wesen entspricht, eindimensional (Balken oder Kettenkomplex), zweidimensional (Schichtkomplex) oder dreidimensional (Gitterkomplex) ins Unendliche sich erstreckend, d. h. die Gesamtteilchenzahlen sind unendlich gross. Die Substitutionen durch A', A'', A''' werden ungerегelt genannt, sofern zwischen dem Vorkommen von A' an einer bestimmten Stelle und dem von A'' oder A''', A'''' an einer beliebigen, z. B. benachbarten Stelle, keine besonderen Korrelationen bemerkbar sind, d. h. die Wahrscheinlichkeit des Doppelereignisses dem Produkt der Wahrscheinlichkeiten der Einzelereignisse entspricht. Auf Grund dieser Voraussetzung lässt sich die ungerегelte Verteilung bei gegebenen Konzentrationsverhältnissen näher beschreiben.

¹⁾ Molekulare Konfigurationen, Helv. 29, 991—1022 (1946).

²⁾ Neuformulierung der Kristallographie, Exper. 2 (1946).

³⁾ William G. Schlecht, Symmetrical arrangement of atoms in alumosilicates and random arrangement of two kinds of objects in a regular array. Contrib. to Geochemistry 1942—1946. U. S. Geological Survey Bull. Nr. 950 (1946).

a) Ungeregelte Mischkristalle. Von Interesse sind in erster Linie zwei Aussagen.

1. Angabe der Wahrscheinlichkeiten, mit denen eine bestimmte Verteilung der diadochen Partikel im Einzelkoordinationschema um ein A' oder A''... auftritt (p-Werte).

2. Angabe der Wahrscheinlichkeiten dafür, dass ein Teilchen A' einem einparametrig zusammenhängenden (z. B. mit dem kürzesten Abstand als Parameter) Unterkomplex bestimmter Teilchenzahl A' angehört.

Wir exemplifizieren an einem Metallkristallgitter, d. h. an einer Krystallverbindung, die nur zueinander diadoche Teilchen enthält. Das einfache kubische Gitter eignet sich gut zur Begriffserläuterung (Fig. 1). Die kz ist 6, das k_{sch} kubisch-hexaedrisch, das Anordnungsschema (parallele Wiederholung) so, dass kubisch-holoedrische Gesamtsymmetrie des Punktgitters resultiert. A bestehe lediglich aus zweierlei diadochen Teilchen A' und A'' (binärer Mischkristall).

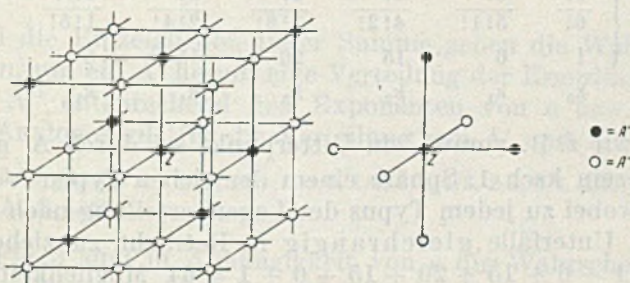


Fig. 1. Für Z gilt A'A'₂A''₄.

Die kz für das Einzelschema um ein Teilchen spaltet sich dann auf in: kz' , bezogen auf A', und kz'' , bezogen auf A''. Es ist $kz' + kz'' = 6$, und es sind rein zahlenmässig folgende Fälle möglich:

Zentralteilchen A' ist umgeben von:

	6 A'	5 A', 1 A''	4 A', 2 A''	3 A', 3 A''	2 A', 4 A''	1 A', 5 A''	6 A''
Symbol	A' A'₆	A' A'₅A''₁	A' A'₄A''₂	A' A'₃A''₃	A' A'₂A''₄	A' A'₁A''₅	A' A''₆

Zentralteilchen A'' ist umgeben von:

	6 A'	5 A', 1 A''	4 A', 2 A''	3 A', 3 A''	2 A', 4 A''	1 A', 5 A''	6 A''
Symbol	A'' A'₆	A'' A'₅A''₁	A'' A'₄A''₂	A'' A'₃A''₃	A'' A'₂A''₄	A'' A'₁A''₅	A'' A''₆

Das Mischungsverhältnis sei für den Gesamtkristall durch den Bruchteil der Atomsorten A' und A'', bezogen auf Gesamtsumme 1, angegeben. Es ist $c_{A'} + c_{A''} = 1$ oder $c_{A''} = 1 - c_{A'}$. Es bedeutet z. B. $c_{A'} = 1/8$, dass 1/8 der Atome zu Sorte A' und 7/8 zu Sorte A'' gehören

(in Fig. 1 schwarz und weiss). Die Wahrscheinlichkeit dafür, dass bei unregelmäßiger Verteilung ein bestimmter Gitterpunkt durch A' repräsentiert wird, ist dann offenbar $= c_{A'}$, diejenige, dass an dieser Stelle A'' liegt, ist gleich $c_{A''} = 1 - c_{A'}$.

Bei gegebenem, auf den Gesamtkrystall bezogenen $c_{A'}$ möchten wir nun die Wahrscheinlichkeit kennen, die irgend einem der 14 oben unterschiedenen Typen von Koordinationsschemata zukommt. Da durch die Position eines ksch zwischen links und rechts, oben und unten, vorn und hinten unterschieden werden kann, besitzt jede Koordinationsstelle individuellen Charakter, d. h. (siehe I. Mitteilung), das ksch ist mit der Symmetrie C_1 in Rechnung zu stellen. Nun gehören zu jedem Zahlenverhältnis $A':A''$ positionsverschiedene Unterfälle, deren Zahl aus Tabelle 8 der Mitteilung I (Zeile C_1) entnommen werden kann oder die direkt berechenbar ist:

	$ A'_6$	$ A'_5A''_1$	$ A'_4A''_2$	$ A'_3A''_3$	$ A'_2A''_4$	$ A'_1A''_5$	$ A''_6$
Zahl der Fälle	{	6!	6!	6!	6!	6!	6!
	6!	5!1!	4!2!	3!3!	2!4!	1!5!	6!
	1	6	15	20	15	6	1
	k_0	k_1	k_2	k_3	k_4	k_5	k_6

Setzen wir z. B. voraus, ein Gitterpunkt sei durch A' gegeben. Dann muss sein ksch 1. Sphäre einem der sieben Typen $A'|A''_nA''_{6-n}$ angehören, wobei zu jedem Typus der Lagenverteilung nach die entsprechenden Unterfälle gleichrangig in Betracht zu ziehen sind. Das ergibt $1 + 6 + 15 + 20 + 15 + 6 + 1 = 64$ Möglichkeiten. Die 15 Fälle $A'|A'_2A''_4$ werden beispielhaft durch Fig. 2 veranschaulicht. Vertauschung der äusseren schwarzen und weissen Kugeln ergibt die 15 Fälle $A'|A'_4A''_2$.

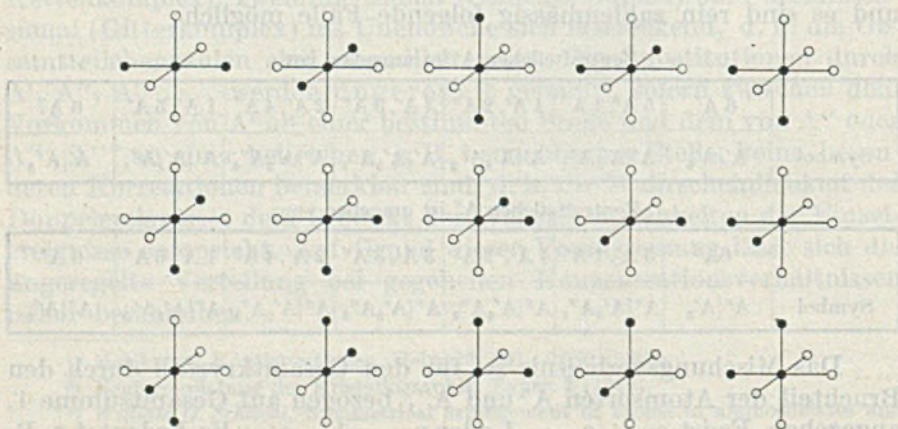


Fig. 2.

Damit bei gegebenem c_A für den Gesamtkrystall eines der Schemata $A'_4 A''_2$ um ein gegebenes A' auftritt, muss für vier Koordinationsstellen die Wahrscheinlichkeit c_A , für zwei Koordinationsstellen die Wahrscheinlichkeit $c_{A''}$ eingesetzt werden, d.h. die resultierende Wahrscheinlichkeit ist $p_{(4+2)} = c_A^4 \cdot c_{A''}^2$. Da fünfzehn gleichberechtigte Fälle in Frage kommen, ist die Wahrscheinlichkeit, zu einer gegebenen Zentralstelle A' ein Schema $A'|A'_4 A''_2$ zu finden, gegeben durch

$$p_{(4+2)} = 15 c_A^4 \cdot c_{A''}^2 = 15 c_A^4 \cdot (1 - c_A)^2.$$

Bei Benützung allgemeiner Symbole (Faktoren k entsprechend k_1, k_2, \dots vorstehender Tabelle) und Ersatz des c_A kurzweg durch c wird $p_{(kz+kz'')} = k \cdot c^{kz} (1-c)^{kz''}$.

Für ein vorbestimmtes c muss:

$$1 c^0 (1-c)^6 + 6 c^1 (1-c)^5 + 15 c^2 (1-c)^4 + 20 c^3 (1-c)^3 + 15 c^4 (1-c)^2 + 6 c^5 (1-c) + 1 c^6 (1-c)^0 = \Sigma p_c = 1$$

sein und die Einzelglieder dieser Summe geben die Wahrscheinlichkeiten an, um ein A' herum eine Verteilung der Koordinationsstellen A' und A'' entsprechend den Exponenten von c bzw. $(1-c)$ zu finden. Analoges gilt für die Verteilung von A' und A'' um ein A'' .

Tabelle 1 gibt für $c_A = 1/10, 1/8, 1/6, 1/4, 1/3, 1/2, 2/3, 3/4, 5/6, 7/8, 9/10$ die p -Werte um A' , S. 1566.

In Fig. 3 sind in Abhängigkeit von c die Wahrscheinlichkeiten dafür, dass zu einem A' als Zentralstelle einer der sieben verschiedenen k sch-Typen gehört, mit $kz' + kz'' = 6$ graphisch dargestellt. Es geht z. B. daraus hervor, daß bei unregelmässigen Substitutionsmischkrystallen beim Konzentrationsverhältnis $A':A'' = 1:2$ ($c = 0,33$) die Wahrscheinlichkeit, dass sich um ein gegebenes A' in erster Sphäre 2 A' und 4 A'' befinden, nur $p = 0,329$ ist. Bei $A':A'' = 1:1$ ist die Wahrscheinlichkeit, dass um ein gegebenes A' gerade 3 A' und 3 A'' auftreten, nicht grösser als $p = 0,3125$. Wollen wir in Unkenntnis des Umstandes, ob ein Gitterpunkt A' oder A'' ist, die Wahrscheinlichkeit dafür festlegen, dass um diesen Punkt die Koordinationsverhältnisse $kz':kz''$ entsprechend $A'_n A''_{(6-n)}$ auftreten, so müssen wir für das Schema $A'|A'_n A''_{(6-n)}$ die Zahlen der Tabelle 1 mit c_A , für das Schema $A''|A''_n A'_{(6-n)}$ mit $(1 - c_A)$ multiplizieren.

Derartige für beliebige kz und k sch leicht zu verallgemeinernde Berechnungen charakterisieren in bezug auf die Einzelkoordinationsverhältnisse die unregelmässige Mischkrystallbildung und zeigen die Unterschiede gegenüber den später zu erwähnenden geregelten Mischkrystalltypen.

Tabelle 1.
p-Werte für kubisch einfaches Gitter binärer Mischkristalle.

$c_{A'} =$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{8}$	$\frac{1}{6}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{3}$	
p um A' für						
A ₆ '	1×10^{-6}	$3,8 \times 10^{-6}$	$2,1 \times 10^{-5}$	$2,4 \times 10^{-4}$	$1,4 \times 10^{-3}$	
A ₅ 'A ₁ ''	$5,4 \times 10^{-5}$	$1,6 \times 10^{-4}$	$6,4 \times 10^{-4}$	$4,4 \times 10^{-3}$	0,016	
A ₄ 'A ₂ ''	$1,2 \times 10^{-3}$	$2,8 \times 10^{-3}$	0,008	0,033	0,082	
A ₃ 'A ₃ ''	0,015	0,026	0,054	0,132	0,219	
A ₂ 'A ₄ ''	0,098	0,137	0,201	0,297	0,329	
A ₁ 'A ₅ ''	0,354	0,385	0,402	0,356	0,263	
A ₆ ''	0,531	0,449	0,335	0,178	0,088	
Σp	1	1	1	1	1	
$c_{A'} =$	$\frac{1}{2}$	$\frac{2}{3}$	$\frac{3}{4}$	$\frac{5}{6}$	$\frac{7}{8}$	$\frac{9}{10}$
p um A' für						
A ₆ '	0,0156	0,088	0,178	0,335	0,449	0,531
A ₅ 'A ₁ ''	0,0938	0,263	0,356	0,402	0,385	0,354
A ₄ 'A ₂ ''	0,2344	0,329	0,297	0,201	0,137	0,098
A ₃ 'A ₃ ''	0,3125	0,219	0,132	0,054	0,026	0,015
A ₂ 'A ₄ ''	0,2344	0,082	0,033	0,008	$2,8 \times 10^{-3}$	$1,2 \times 10^{-3}$
A ₁ 'A ₅ ''	0,0938	0,016	$4,4 \times 10^{-3}$	$6,4 \times 10^{-4}$	$1,6 \times 10^{-4}$	$5,4 \times 10^{-5}$
A ₆ ''	0,0156	$1,4 \times 10^{-3}$	$2,4 \times 10^{-4}$	$2,1 \times 10^{-5}$	$3,8 \times 10^{-6}$	1×10^{-6}
Σp	1	1	1	1	1	1

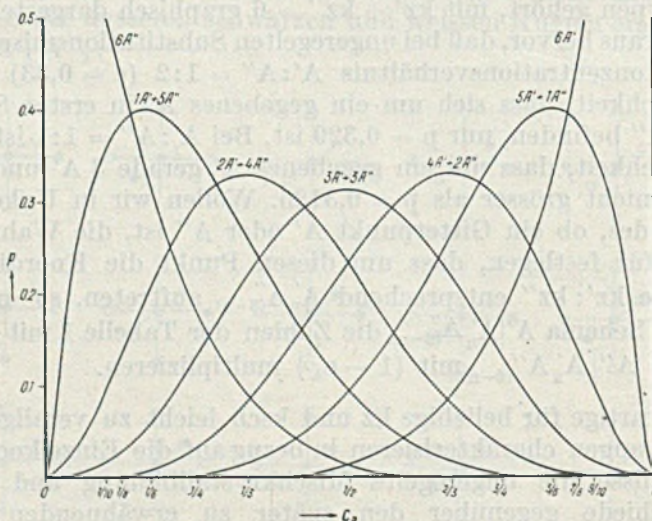


Fig. 3.

Allein gerade im Hinblick auf diesen Vergleich ist noch eine andere Darstellung von Interesse. Wir fassen die Teilchenpunkte als Punkte von Graphen auf (Begriff eingeführt 1878 durch *Sylvester*; siehe z. B. *Dénes König*, Theorie der endlichen und unendlichen Graphen, Leipzig 1936), wobei im folgenden zunächst als Verbindungslinien nur die kürzesten, den sogenannten Bindungsrichtungen des ksch entsprechenden Geraden in Frage kommen. Im behandelten Würfelgitter sind es die Würfelkanten der Kantenlänge des Elementarwürfels. Sind nun zweierlei oder vielerlei diadoche Teilchen im gleichen Gesamtgitterkomplex (z. B. Würfelgitter) vorhanden, so sollen nur diejenigen Teilchen A' unter sich einen homogenen zusammenhängenden Streckenkomplex oder Teilgraphen bilden, welche durch kürzeste Bindungsabstände als Kanten verbunden sind. Die Frage ist dann: mit welcher Wahrscheinlichkeit treten bei unregelter Substitution zusammenhängende Teilgraphen einer bestimmten Teilchenzahl auf, oder welches ist die Wahrscheinlichkeit dafür, dass ein gegebenes Teilchen einem solchen Strukturkomplex angehört.

Zur Veranschaulichung ist in Fig. 4 eine Netzebene des Würfelgitters dargestellt mit homogenen Teilgraphen A' verschiedener Teilchenzahl (1, 2, 2, 3, 4, 5). Jeder Teilgraph A' ist von anderen durch Punkte A'' in erster Sphäre isoliert.

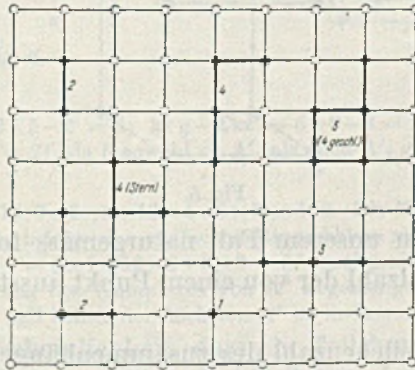


Fig. 4.

Es gibt offene und geschlossene Kantenfolgen innerhalb der in Betracht zu ziehenden homogenen Teilgraphen oder Komplexe, Endpunkte (bei offenen Kantenfolgen) und innere Knotenpunkte. Nicht geschlossene Kantenzüge werden auch als Bäume bezeichnet. Sie besitzen mindestens zwei Endpunkte, können aber auch mehr enthalten, wenn von einem Zentralpunkt mehrere Kanten ausgehen (z. B. von einer Zentralstelle des ksch). Ist ein innerer Knotenpunkt Endpunkt sämtlicher Kanten, so spricht man im speziellen von einem Stern, und es kann in unserem Fall die Zahl der von einem Zentrum

ausgehenden Kanten definitionsgemäss höchstens gleich der kz erster Sphäre sein. Für Bäume (inklusive Sterne) ist die Anzahl der Knotenpunkte (Teilchen) um 1 grösser als die Kantenzahl. Sinngemäss können auch die homogenen Teilgraphen eines Mischgitters ursprünglich als Bäume betrachtet werden, da von einem Teilchen als Zentralstelle des $kzsch$ ausgegangen werden kann (Wurzelpunkt); geschlossene Kantenzüge entstehen dann, wenn sich ein Punkt des Kantenzuges einem anderen bis auf den Grundabstand nähert, so dass er in sein Koordinationsschema fällt. So ist es möglich, den geschlossenen Kantenzug der Fig. 5 (kubisch einfaches Gitter) ursprünglich als Baum zu betrachten, z. B. mit den Kanten $1 \rightarrow 2$, $1 \rightarrow 5$, $1 \rightarrow 7$, $2 \rightarrow 3$, $3 \rightarrow 4$, $5 \rightarrow 6$, $7 \rightarrow 8$ (Zahl der Kanten = $8 - 1 = 7$). Es haben sich dann die fünf gleichberechtigten Kanten $2 \rightarrow 8$, $8 \rightarrow 4$, $6 \rightarrow 7$, $6 \rightarrow 4$, $3 \rightarrow 5$ selbsttätig eingestellt; sie führten zur Vergitterung. Allein die gleiche Figur ist von 1 ausgehend auch auf anderem Wege konstruierbar, was beim Abzählen der Möglichkeiten, alle grundsätzlich voneinander verschiedenen Teilgraphen bestimmter Teilchenzahlen zu bekommen, zu berücksichtigen ist. Es erschwert dieser Umstand die Diskussion, so dass zur Vermeidung von Fehlern nach logischen Ableitungsprinzipien Umschau gehalten werden muss.

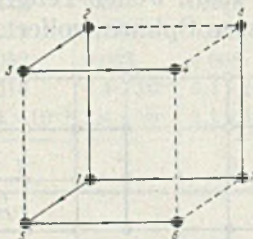


Fig. 5.

Generell gilt in unserem Fall naturgemäss folgendes:

1. Die Maximalzahl der von einem Punkt ausstrahlenden Kanten ist = kz .

2. Ist g die Teilchenzahl des zusammenhängenden Teilgraphen, so ist $g - 1$ die Minimalzahl einfacher Bindungsrichtungen (Kanten), welche die g Punkte miteinander verbinden.

3. Zu jedem Punkt des Teilgraphen (sofern dieser nicht Einpunkter ist) gehört mindestens ein Punkt des ihm zugeordneten $kzsch$.

4. Alle g -Punkte des zusammenhängenden Teilgraphen sind zugleich Punkte eines zusammenhängenden Systemes von Koordinationspolyedern, die je nach der Struktur nur Ecken oder auch Kanten bzw. Flächen gemeinsam haben können. Die Maximalzahl verschiedener, einander berührender Koordinationspolyeder, die für einen

Teilgraphen von g -Punkten notwendigerweise zu berücksichtigen ist, kann als $g/2$ bzw. $(g-1)/2$ in Rechnung gestellt werden.

5. Besteht ein Teilgraph aus A' , so ist die Summe der im Teilgraphen abgesättigten Koordinationszahlen ($\Sigma kz'$) gleich der doppelten Anzahl der Kanten, also minimal $= 2g - 2$. Es kann $\Sigma kz'$ wesentlich grösser sein, wenn Ringschluss auftritt; die Maximalzahl hängt vom $ksch$ und seiner Anordnung ab. Ein einfacher Ringschluss erhöht $\Sigma kz'$ auf $2g$; im kubischen Gitter kann bei 8 Teilchen der räumliche Ringschluss bereits zu $\Sigma kz' = 3g$ (siehe Fig. 5) führen.

6. Ist für g Teilchen die $\Sigma kz'$ im Komplex A' gegeben, so ist die Maximalzahl der nach aussen strahlenden Bindungsrichtungen, die mit A'' abgesättigt sein müssen, damit der Komplex isoliert bleibt, gegeben durch $kz \cdot g - \Sigma kz' = i$. Die in Betracht zu ziehende Zahl kann jedoch kleiner sein, wenn verschiedene der g -Teilchen gemeinsame Koordinationsstellen A'' haben.

Für das kubische Gitter sei dies an zwei Beispielen (Fig. 6 und Fig. 7) dargestellt.

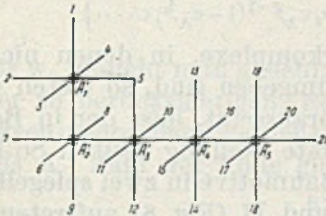


Fig. 6.

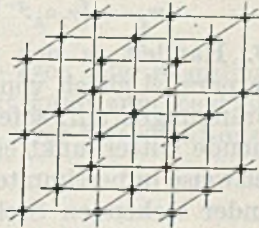


Fig. 7.

Für Fig. 6 gilt:

$g = 5$; $\Sigma kz' = 2 \times 5 - 2 = 8$; $kz g - \Sigma kz' = 5 \times 6 - 8 = 22$, zum g -Komplex gehörige i -Zahl $= 22 - 1 = 21$, da 5 sowohl zu A'_1 als auch A'_3 gehört.

Für Fig. 7 gilt:

$g = 27$; $\Sigma kz' = 1 \times 6 + 6 \times 5 + 12 \times 4 + 8 \times 3 = 108$. Die Minimalzahl für $\Sigma kz'$ wäre $54 - 2 = 52$, sie ist hier infolge der vielfachen Ringschlüsse nicht $2g - 2$, sondern $4g$. Nach aussen strahlen $i = 6 \times 1 + 12 \times 2 + 8 \times 3 = 54$ unabgesättigte Koordinationsrichtungen, die zur Isolierung des Komplexes von A'' abgesättigt sein müssen. Es ist hier $i = 27 \times 6 - 108 = 54$, weil keines der nächsten A'' zu mehreren A' gehört.

7. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Teilchen einem bestimmten Komplex von g -Teilchen A' (mit i -Teilchen der Isolierschicht A'') angehört, ist in binären Mischkristallen mit der Konzentration c_A , offenbar durch folgendes Produkt gegeben:

$$g \cdot c_A^g \cdot (1 - c_A)^i.$$

Siehe darüber auch *W. G. Schlecht* (loc. cit.). Sie wäre z. B. bei $c_A = 1/3$, für Fig. 6 gegeben durch $5 \times (1/3)^5 \times (2/3)^{21}$ und für Fig. 7 durch $27 \times (1/3)^{27} \times (2/3)^{54}$.

8. Wird nur nach der Wahrscheinlichkeit W_g dafür gefragt, dass ein Teilchen A' einem derart zusammenhängenden Komplex von g -Teilchen A angehört, so sind zunächst die verschiedenen Anord-

nungsmöglichkeiten von zusammenhängenden Graphen von g -Teilchen abzuleiten. Sie zerfallen im allgemeinen in γ_1 Anordnungen mit i_1 Isolierstellen, γ_2 Anordnungen mit $i_2 \dots$, γ_n Anordnungen mit i_n Isolierstellen, so daß W_g allgemein zu einer Summationsformel vom Charakter

$$W_g = g \{ \gamma_1 c_A^g (1 - c_A)^{i_1} + \gamma_2 c_A^g (1 - c_A)^{i_2} + \dots + \gamma_n c_A^g (1 - c_A)^{i_n} \}$$

wird. Dabei ist allerdings zu fragen, welche Anordnungen für eine bestimmte Problemstellung zu berücksichtigen sind und ob bei der Ableitung der Möglichkeiten nicht verschiedene Ausgangssituationen zum gleichen Endresultat führen. Diese Diskussionen sind nur unter Kenntnis der Symmetrieverhältnisse durchführbar.

9. Wird bereits vorausgesetzt, dass ein Gitterpunkt der Sorte A' angehört, so ist bereits über eine Wahrscheinlichkeit $c_{A'}$ verfügt, und die Wahrscheinlichkeit w_g dass dieser Gitterpunkt A' nun einem zusammenhängenden Komplex von g Punkten A' angehört, wird dann zu

$$w_g = g \{ \gamma_1 c_{A'}^{g-1} (1 - c_{A'})^{i_1} + \gamma_2 c_{A'}^{g-1} (1 - c_{A'})^{i_2} + \dots \}$$

10. Handelt es sich um Gitterkomplexe, in denen nicht alle Punkte parallel gleich von anderen umgeben sind, so treten weitere Einschränkungen auf, sofern man voraussetzt, dass der in Betracht zu ziehende Gitterpunkt eine bestimmte Stellung besitzt. So können beispielsweise in bestimmten Fällen Baumotive in zwei spiegelbildlich zueinander stehenden Stellungen I und II (Fig. 8) auftreten. Wird nun vorausgesetzt, dass der Ausgangspunkt dem Wurzelpunkt eines Motives I (Fig. 8) angehört, so fallen Motive mit Stellung II für ihn ausser Betracht usw.

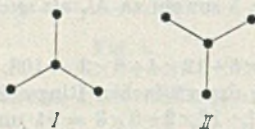


Fig. 8.

Die Wahrscheinlichkeiten w_g in A' Abhängigkeit von $c_{A'}$ sind für die Beurteilung einer unregelmäßigen Substitution mindestens so aufschlussreich wie die p -Werte. Wie sie im Einzelfall auf systematischem Wege gewonnen werden können, sei zunächst wiederum am Beispiel des einfachen kubischen Gitters dargetan.

w_1 für A' eines Mischkristalles A', A'' ist die Wahrscheinlichkeit dafür, dass ein A' -Teilchen in erster Sphäre von 6 A'' umgeben ist, die es isolieren. Einsetzen in die obigen Formeln ergibt, wenn $c_{A'}$ kurzweg mit c bezeichnet wird, zu:

$$w_1 \text{ für } A' = 1 \cdot c^0 (1 - c)^6 = (1 - c)^6,$$

was selbstverständlich identisch ist mit der Wahrscheinlichkeit p für das $k_{sch} A'|6A''$.

Für w_2 , bezogen auf ein A' , kommen die sechs Möglichkeiten der Fig. 9 in Frage, die sich nach Satz 4, S. 1568 auf ein einziges ksch beziehen und deren Zahl zu

$$\frac{6!}{1!5!} = 6.$$

unmittelbar berechnet wird. Alle sechs Fälle sind, bezogen auf die Symmetrie O_h , gleichwertig und ergeben daher die gleiche Anzahl i , nämlich $12 - 2 = 10$. Mit der Zahl $g = 2$ ist nicht zu multiplizieren, da 1 und 3, 2 und 4, 5 und 6 sich nur dadurch unterscheiden, ob von A'_1 oder A'_2 ausgegangen wird. Oder anders ausgedrückt: γ_1 wäre nicht 6, sondern 3. Somit ist $w_2 = 6 c(1 - c)^{10}$.

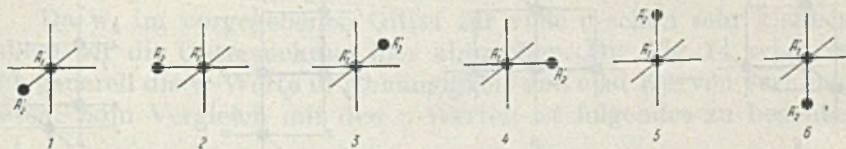


Fig. 9.

Für w_3 braucht man gleichfalls nur ein ksch oder Koordinationspolyeder zu berücksichtigen. Ein A' -Punkt kann zum Zentralpunkt dieses ksch genommen werden; dann sind zwei Koordinationsstellen ebenfalls A' . Zahl der Fälle gleich

$$\frac{6!}{2!4!} = 15.$$

Entsprechend den früheren Ausführungen ist $\Sigma kz' = 2 + 1 + 1 = 4 = 2 \times 3 - 2$. Aus Tabelle 8 der I. Mitteilung folgt, dass die 15 C_1 -Fälle in bezug auf die höchstmögliche Symmetrie (O_h) in nur zwei ungleichwertige zerfallen, entsprechend den Figuren 10a und b als Typen. Dem Typus a gehören drei, dem Typus b zwölf Fälle an. Es genügt daher, die i -Zahlen für die zwei Typen zu bestimmen; sie lauten für a: $i = 3 \times 6 - 4 = 14$, und für b: $i = 3 \times 6 - 4 - 1 = 13$. Ein Punkt A' kann irgendeiner der drei Punkte einer der 15 verschiedenen Komplexe sein, somit ist

$$w_3 = 3 \times 3 \times c^2 (1 - c)^{14} + 3 \times 12 \times c^2 (1 - c)^{13}.$$

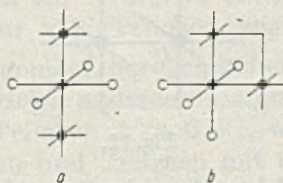


Fig. 10.

Für w_4 (Viererkomplexe) ist bereits zu berücksichtigen, dass die A' -Punkte zu einem oder zu zwei Koordinationschemata gehören

können, und dass bei vier Punkten erstmals Ringschlüsse auftreten. Kann ein A' -Punkt zur Zentralstelle eines $ksch$ gewählt werden, dem auch die drei anderen A' -Punkte angehören, so tritt um dieses A' eine Verteilung $3 A' 3 A''$ auf. Das ergibt (siehe Tabelle 8, I. Mitteilung unter C_1) $6!/3! 3! = 20$ verschiedene Fälle, die (siehe Tabelle 8, I. Mitteilung unter O_h) in zwei Typen zerfallen, entsprechend Fig. 11 a und b. Gehören 3 A' einem Koordinationsschema an und ist ein A' Zentralstelle eines benachbarten, so sind die fünf Typen c bis g der Figur 11 zu unterscheiden und in bezug auf verschiedene Stellungs-möglichkeiten abzuzählen (66 Fälle).

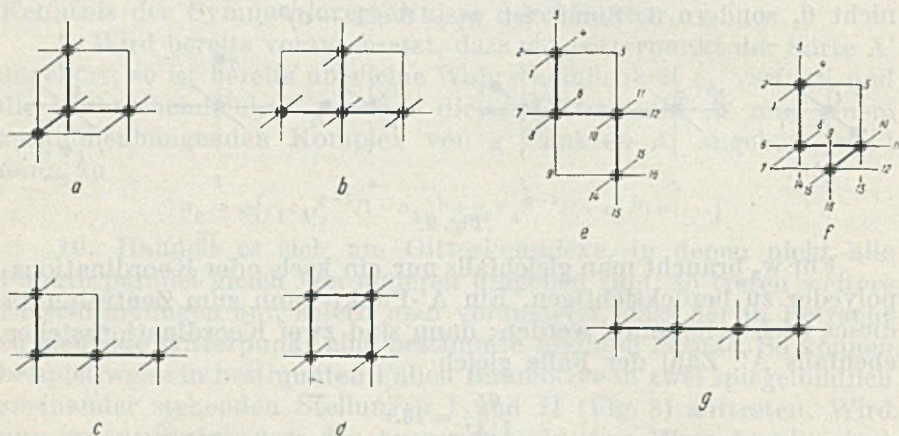


Fig. 11.

Es gibt der Orientierung nach

	a	b	c	d	e	f	g
Zahl der Fälle =	8	12	24	3	12	24	3
i =	15	16	17	16	16	16	18

Da *W. G. Schlecht*, der diesen Fall auch anführt, andere Zahlenwerte mitteilt, mag es erwünscht sein, die Ableitung noch allgemeiner zu fassen. Müssen zwei Koordinationszentren benützt werden, so sind diese am besten so zu wählen, dass sie als Mittelteilchen der Konfiguration durch eine kürzeste Bindung in einer der drei Koordinationsrichtungen miteinander verbunden sind, z. B. nach Fig. 12.

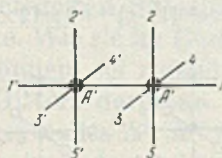


Fig. 12.

Es gibt zwanzig Fälle, bei denen die zwei weiteren A' -Teilchen nur gestrichenen oder nur einfachen Zahlen entsprechen, die sich somit auf ein einziges $ksch$ zurückführen lassen. Wird eine einfache mit einer gestrichenen Zahl kombiniert, so sind an sich $5 \times 5 = 25$ Fälle denkbar. Allein die Quadrate $A' A' 2 2'$ und $A' A' 5 5'$ sowie $A' A' 4 4'$ und $A A 3 3'$ sind paarweise als gleich zu betrachten. Beide leiten sich noch je zweimal ab,

wenn $A' A'$ senkrecht steht oder von vorn nach hinten verläuft. Dazu kommt dann je zweimal das Quadrat in einer Vertikalebene vorn-hinten. Somit sind 22 Fälle mit 3 zu multiplizieren, entsprechend den drei Richtungen der Strecke $A' A'$ gemäss Fig. 13; das ergibt wie bei der vorhergehenden Ableitung total $66 + 20 = 86$ Fälle zu je 4 Punkten, d. h. total 344 Möglichkeiten. Unter Berücksichtigung der i -Zahlen wird somit

$$w_4 = 4 \times 8 \ c^3(1-c)^{15} + 4(12 + 3 + 12 + 24)c^3(1-c)^{16} + 4 \times 24 \ c^3(1-c)^{17} + 4 \times 3 \ c^3(1-c)^{18} \\ = 32 \ c^3(1-c)^{15} + 204 \ c^3(1-c)^{16} + 96 \ c^3(1-c)^{17} + 12 \ c^3(1-c)^{18}.$$

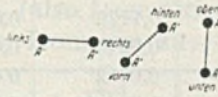


Fig. 13.

Da w_4 im vorgegebenen Gitter für viele c schon sehr klein ist, wollen wir die Untersuchung hier abbrechen. Die Fig. 14 zeigt, wie sich generell die w -Werte in Abhängigkeit von c zu Kurven verbinden lassen. Zum Vergleich mit den p -Werten ist folgendes zu beachten.

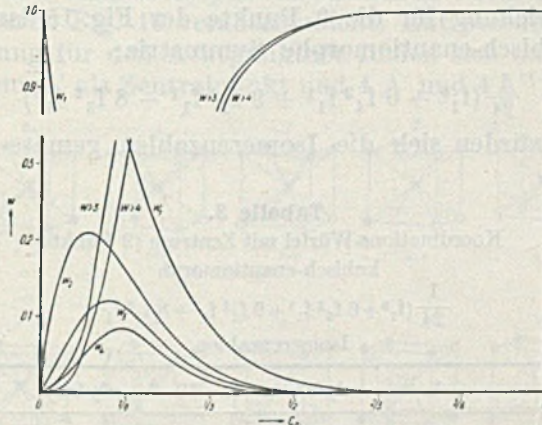


Fig. 14.

Für $c_{A'} = c = \frac{1}{2}$ ist beispielsweise die Wahrscheinlichkeit, dass ein A' in erster Sphäre 3 A' um sich gruppiert hat, nach Tabelle 1 durch den Wert 0,3125 gegeben, die Wahrscheinlichkeit w_4 jedoch, d. h. die Wahrscheinlichkeit, dass ein A' irgend einem zusammenhängenden Graph von vier und nur vier Teilchen angehört, ist 0,0006.

Das bedeutet naturgemäss, bezogen auf ein A' , dass das k_{sch} mit 3 A' und 3 A'' noch in vielen anderen zusammenhängenden Graphen mit mehr als nur vier Teilchen A' auftritt, während andererseits in w_4 auch Konfigurationen und Teilchen mit anderer Verteilung von kz' und kz'' vorkommen.

Im Hinblick auf die grosse Bedeutung, die dem innen-zentrierten Würfel, der sogenannten Wolframstruktur, in der Metallkunde zukommt, mag es von Interesse sein, diesen Fall analog zu behandeln.

Tabelle 2.
w_g-Werte für kubisch einfaches Gitter, bezogen auf A'.

	Der A' Graph ist ein					
	Ein- punktner g = 1	Zwei- punktner g = 2	Drei- punktner g = 3	Vier- punktner g = 4	> Drei- punktner g > 3	> Vier- punktner g > 4
c _{A'} = 1 ₆	0,3349	0,1615	0,1129	0,0828	0,3907	0,3079
= 1 ₃	0,0878	0,0347	0,0240	0,0181	0,8535	0,8354
= 1 ₂	0,0156	0,0029	0,0012	0,00061	0,9803	0,9797
= 2 ₃	0,0014	0,00007	1,08 × 10 ⁻⁵	2,29 × 10 ⁻⁶	0,9979	0,9979
= 5 ₆	0,00002	8,3 × 10 ⁻⁸	1,99 × 10 ⁻⁹	8,46 × 10 ⁻¹¹	0,9999..	0,9999..
= 1	0	0	0	0	1	1

Wir können von den Koordinationspolyedern als solchen, also der Tabelle 14 (I. Mitteilung) ausgehen oder auch die Gleichung und Tabelle für den innen-zentrierten Würfel als solchen ableiten. Die Symmetriegleichung für die 9 Punkte der Fig. 15 lautet beispielsweise für kubisch-enantiomorphe Symmetrie:

$$\frac{1}{24} (f_1^9 + 6 f_4^2 f_1^1 + 9 f_2^4 f_1^1 + 8 f_3^2 f_1^3)$$

und hierfür würden sich die Isomerenzahlen gemäss Tabelle 3 berechnen.

Tabelle 3.
Koordinations-Würfel mit Zentrum (9 Punkte)
kubisch-enantiomorph

$$\frac{1}{24} (f_1^9 + 6 f_4^2 f_1^1 + 9 f_2^4 f_1^1 + 8 f_3^2 f_1^3)$$

Isomerenzahlen.

x ⁹	1	x ⁴ y ³ z ²	59	x ³ y ³ zuv	424
x ⁸ y	2	x ³ y ³ z ³	72	x ³ y ² z ² uv	630
x ⁷ y ²	4	x ⁶ yzu	23	x ² y ² z ² u ² v	1890
x ⁶ y ³	6	x ⁵ y ² zu	63	x ⁴ yzuvw	630
x ⁵ y ⁴	10	x ⁴ y ³ zu	109	x ³ y ² zuvw	1260
x ⁷ yz	5	x ⁴ y ² zu	162	x ² y ² z ² uvw	1890
x ⁶ y ² z	13	x ³ y ³ z ² u	212	x ³ yzuvwh	2520
x ⁵ y ³ z	23	x ³ y ² z ² u ²	324	x ² y ² zuvwh	3780
x ⁵ y ² z ²	36	x ⁵ yzuv	126	x ² yzuvwhk	7560
x ⁴ y ⁴ z	33	x ⁴ y ² zuv	315	xyzuvwhkl	15120
Lage fixiert		Beispiele:			
x ⁵ y ⁴ = 126		x ³ y ³ z ³ = 1680		xyzuvwhkl = 362880	

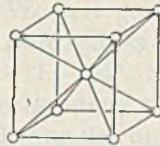


Fig. 15.

Für die nur zwei Teilchensorten umfassenden Isomeren gestaltet sich bei der Symmetrie C_1 (also Lage fixiert, keinerlei spezielle Deckoperationen) die Zahl der Isomeren zu:

x^9	x^8y	x^7y^2	x^6y^3	x^5y^4	x^4y^5	x^3y^6	x^2y^7	xy^8	y^9
1	9	36	84	126	126	84	36	9	1
$x x^8 = 1$	$x x^7y = 8$ $y x^8 = 1$	$x x^6y^2 = 28$ $y x^7y = 8$	$x x^5y^3 = 56$ $y x^6y^2 = 28$	$x x^4y^4 = 70$ $y x^5y^3 = 56$	symmetrisch zu links stehend				
	9	36	84	126					

Die kubisch enantiomorph verschiedenen Fälle für x^5y^4 sind beispielhaft durch Fig. 16 veranschaulicht. Entsprechend Tabelle 14 der I. Mitteilung für den Achtpunktner finden sich darunter sieben Fälle mit einem A' als Zentralpunkt und 4 A' und 4 A'' in den Ecken,

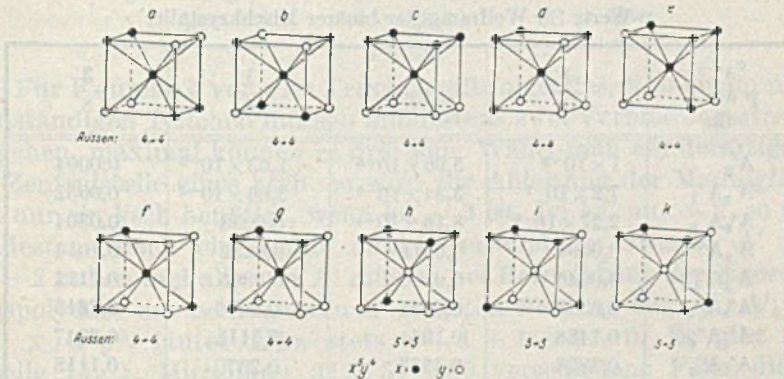


Fig. 16.

sowie drei Fälle mit A'' als Zentralpunkt und 5 A' und 3 A'' (bzw. x^5y^3) in den Ecken. Das zeigt zugleich, dass Tabelle 14 der I. Mitteilung bereits alle notwendigen Daten zu liefern vermag, was auch die zweite Zahlenreihe der kleinen Tabelle für x^ny^{8-n} beweist. Ist ein A' als Zentralstelle eines Koordinationschemas mit acht Koordinationsstellen gegeben, so ist die Wahrscheinlichkeit, $p_{(kz'+kz'')}$ dafür, dass bei gegebener Konzentration ($c_A = c$) die acht Koordinationsstellen in $kz'A'$ und $kz''A''$ zerfallen, gegeben durch $p_{(kz'+kz'')} = \gamma c^{kz'} (1 - c)^{kz''}$ mit γ als der zur Verteilung gehörigen Isomerenzahl. Σ_p (für gegebenes c) ist gleich

$$1 c^8 + 8 c^7(1-c) + 28 c^6(1-c)^2 + 56 c^5(1-c)^3 + 70 c^4(1-c)^4 + 56 c^3(1-c)^5 + 28 c^2(1-c)^6 + 8 c(1-c)^7 + 1(1-c)^8 = 1.$$

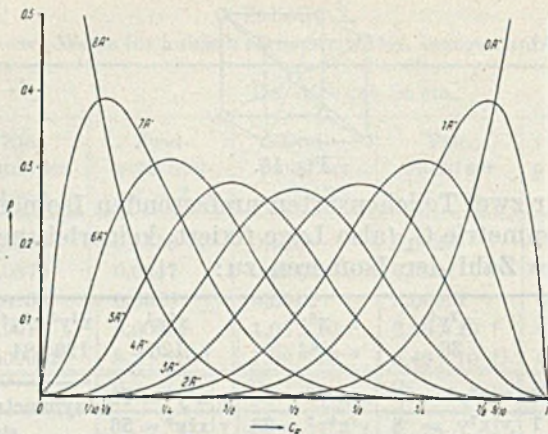


Fig. 17.

Man erhält für einige c -Werte folgende Tabelle 4 der p -Werte, entsprechend der Fig. 17.

Tabelle 4.

p -Werte für Wolframtitter binärer Mischkristalle.

$c_{A'} =$ p um A' für	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{8}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{3}{8}$	
A'_8	1×10^{-8}	$5,96 \times 10^{-8}$	$1,53 \times 10^{-5}$	0,0004	
$A'_7 A''_1$	$7,2 \times 10^{-7}$	$3,34 \times 10^{-6}$	$3,66 \times 10^{-4}$	0,0052	
$A'_6 A''_2$	$2,27 \times 10^{-5}$	$8,18 \times 10^{-5}$	0,0038	0,0304	
$A'_5 A'''_3$	0,0004	0,0011	0,0231	0,1014	
$A'_4 A''_4$	0,0046	0,0100	0,0865	0,2112	
$A'_3 A''_5$	0,0331	0,0561	0,2076	0,2816	
$A'_2 A''_6$	0,1488	0,1964	0,3115	0,2347	
$A'_1 A''_7$	0,3826	0,3927	0,2670	0,1118	
A''_8	0,4305	0,3436	0,1001	0,0233	
$c_{A'} =$ p um A' für	$\frac{1}{2}$	$\frac{5}{8}$	$\frac{3}{4}$	$\frac{7}{8}$	$\frac{9}{10}$
A'_8	0,0039	0,0233	0,1001	0,3436	0,4305
$A'_7 A''_1$	0,0313	0,1118	0,2670	0,3927	0,3826
$A'_6 A''_2$	0,1094	0,2347	0,3115	0,1964	0,1488
$A'_5 A'''_3$	0,2188	0,2816	0,2076	0,0561	0,0331
$A'_4 A''_4$	0,2734	0,2112	0,0865	0,0100	0,0046
$A'_3 A''_5$	0,2188	0,1014	0,0231	0,0011	0,0004
$A'_2 A''_6$	0,1094	0,0304	0,0038	$8,18 \times 10^{-5}$	$2,27 \times 10^{-5}$
$A'_1 A''_7$	0,0313	0,0052	$3,66 \times 10^{-4}$	$3,34 \times 10^{-6}$	$7,2 \times 10^{-7}$
A''_8	0,0039	0,0004	$1,53 \times 10^{-5}$	$5,96 \times 10^{-8}$	1×10^{-8}

Die Ableitung von w_g -Werten gestaltet sich wie folgt:

Die Wahrscheinlichkeit dafür, dass ein gegebenes A' einem Einerkomplex angehört, ist $w_1 = (1 - c)^8$. Sind zwei A' durch eine der acht Bindungsrichtungen verbunden, so gibt dies acht verschiedene Fälle, von denen je zwei sich nur davon unterscheiden, von welchem der beiden A' man ausgeht (zentrosymmetrisches ksch). Die acht Fälle sind kubisch gleichwertig, besitzen somit als i -Zahl durchwegs 14. Somit ist $w_2 = 8 c(1 - c)^{14}$. Nimmt man das mittlere Teilchen eines zusammenhängenden Dreierkomplexes zur Zentralstelle, so sieht man sofort ein, dass es $8!/6!2! = 28$ Anordnungsmöglichkeiten gibt, die nach Tabelle 14, I. Mitteilung, bei Höchstsymmetrie in drei Typen a, b, c (Fig. 18) zusammengefasst werden müssen. Für jeden Typus muss i einzeln bestimmt werden. Somit

$$w_3 = 3 \times 12 c^2 (1 - c)^{17} + 3 \times 12 c^2 (1 - c)^{19} + 3 \times 4 c^2 (1 - c)^{20}.$$

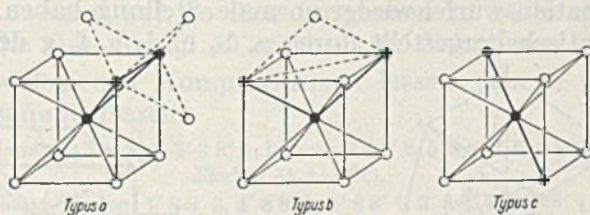


Fig. 18.

Für Komplexe von vier Teilchen gilt folgendes. Von einem nicht randständigen Teilchen müssen mindestens zwei Verbindungsstrecken ausgehen, maximal können es drei sein. Wählt man ein derartiges A' zur Zentralstelle eines ksch, so wird zur Ableitung der Mannigfaltigkeit nur ein ksch benötigt, wenn $kz' = 3$ ist. Ist kz' nur $= 2$, so muss mindestens noch ein damit direkt verbundenes zweites A' auch $kz' = 2$ haben und alle vier A' müssen bei Betrachtung der Koordinationspolyeder um beide innern A' erhalten werden. Für $A' | A'_3 A''_5$, d. h. $x | x^3 y^5$, lautet $\sum kz'$ stets $3 + 1 + 1 + 1 = 6$. Es gibt nach Tabelle 14, I. Mitteilung, $8!/3!5! = 56$ verschiedene Fälle, die bei höchstmöglicher Symmetrie zu drei gleichwertigen Typen (Fig. 19) zusammengefasst werden können. Für diese lassen sich wieder die i -Zahlen bestimmen.

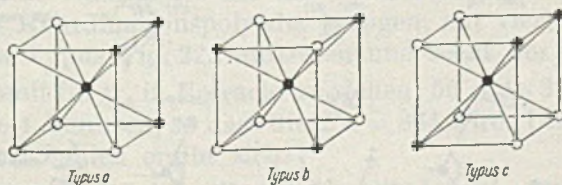


Fig. 19.

Müssen zwei ineinandergestellte Koordinationswürfel, d. h. zwei Koordinationschemata, deren Zentralstellen durch eine halbe Würfel-diagonale verbunden sind, in Betracht gezogen werden, so gehen wir

von einer der vier Diagonalrichtungen aus, die $A' A'$ als $8 S'$ miteinander verbinden (Fig. 20a der Symmetrie D_{3d}). Es können, da das einfache ksch bereits behandelt ist, neben 8 und $8'$ für A' nur noch Kombinationen eines der sieben Punkte $1', 2', 3', 4', 5', 6', 7'$ mit einem der sieben Punkte 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 auftreten. Das gibt an und für sich $7 \times 7 = 49$ Fälle. Davon können aber einzelne ununterscheidbar oder in analoger Weise mit einem $8 S'$ einer anderen Würfel-diagonalrichtung ableitbar sein. Sicherlich gilt dies nicht für die offenen Formen, die ein Mittelstück mit $A' A'$ der $kz' 2$ und zwei endständige A' der $kz' 1$ (also $\Sigma kz' = 2 + 2 + 1 + 1 = 6$) aufweisen, denn es wird die Gesamtkonfiguration nach der Richtung dieses ausgezeichneten Mittelstückes unterscheidbar sein. Nun sieht man sofort, dass es für eine gegebene Diagonalrichtung verschiedene Typen offener Komplexe gibt, abgeleitet aus der Fig. 20b, in denen die Koordinationswürfel wieder normale Stellung haben. Die Typen sind schematisch dargestellt durch a, b, c, d, e, f, g der Fig. 21.

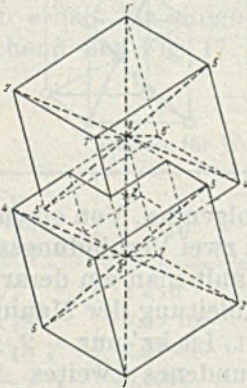


Fig. 20 a.

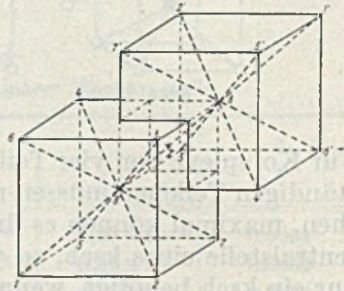


Fig. 20 b.

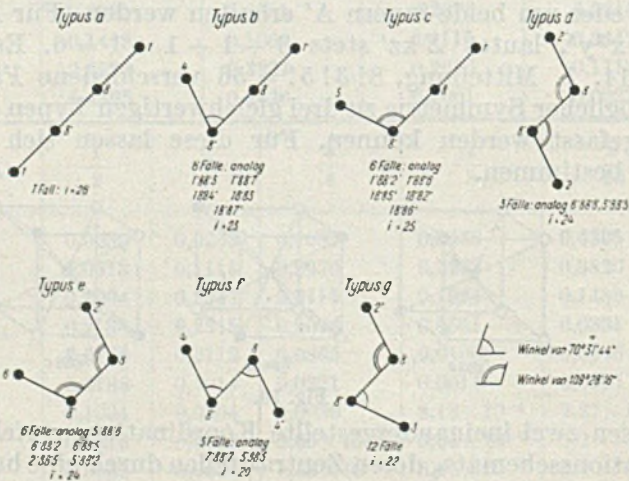
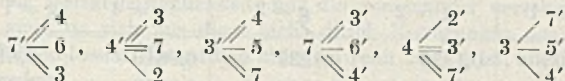


Fig. 21.

Zum Typus *g* gehören z. B. 12 Fälle, denn analog wie 3 8' 8 2' verhalten sich 5' 8 8' 4, 6' 8 8' 4, 6' 8 8' 3, 2' 8 8' 7, 5' 8 8' 7, 3' 8 8' 2, 4' 8 8' 5, 4' 8 8' 6, 3' 8 8 6, 7' 8 8' 2, 7' 8 8' 5. Total 12 Fälle. $i = 22$. Die übrigen Fälle sind bereits den Figuren beige-schrieben. Das ergibt im ganzen: $1 + 6 + 6 + 3 + 6 + 3 + 12 = 37$ offene Fälle, d. h. gewöhnliche Bäume.

Folgende mit dem Mittelstück 8 8' verbundene Kombinationen (ursprüngliche Endpunkte):



müssen geschlossene Formen ergeben, da die betreffenden Punkte durch halbe Körperdiagonalen des Grundwürfels, also den für den Streckenzug massgebenden Parameter, miteinander verbunden sind. Die mit Doppelstrich gekennzeichneten Kombinationen treten bei der Aufzählung zweimal auf, so dass im ganzen 12 Fälle (die mit den 37 offenen die Gesamtzahl 49 ergeben) zu diskutieren sind.

Die geschlossenen Komplexformen lassen sich zu zwei Typen (Fig. 22) zusammenfassen.

Typus *a* planar (analog: 3' 8 8' 5, 7' 8 8' 6; ferner: 4' 8 8' 2, 5' 8 8' 3, 6' 8 8' 7. Total 6 Fälle, $\Sigma kz' = 8$; $i = 22$),
 und Typus *b* aplanar (analog: 7' 8 8' 3, 4' 8 8' 3, 4' 8 8' 7, 3' 8 8' 7, 3' 8 8' 4. Total 6 Fälle, $\Sigma kz' = 8$; $i = 20$).

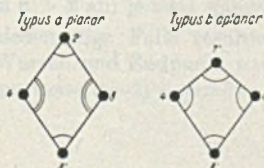


Fig. 22.

Während für das kubisch innenzentrierte Gitter bei den offenen Formen die Anzahl der Fälle der verschiedenen Typen mit 4 zu multiplizieren ist, da jede der vier Körperdiagonalrichtungen zum Mittelstück werden kann, sind bei den geschlossenen Formen in den verschiedenen Figuren je zwei Körperdiagonalrichtungen gleichwertig und keine Endpunkte der kz' 1 vorhanden. So können auf die Würfel, als Koordinationspolyeder bezogen, nur vier unterscheidbare Fälle des Typus Fig. 22a auftreten und sechs des Typus 22b.

Es sind somit für w_4 in Betracht zu ziehen: $56 + 4 \times 37 + 6 + 6 = 216$ Fälle zu je 4 Punkten, so dass die $\Sigma k = 864$ wird. Unter Berücksichtigung der i -Zahlen ergibt sich:

$$w_4 = 168 c^3(1-c)^{20} + 312 c^3(1-c)^{22} + 128 c^3(1-c)^{23} + 144 c^3(1-c)^{24} + 96 c^2(1-c)^{25} + 16 c^3(1-c)^{26}.$$

Die w_g -Werte mit $g = 1$ bis 4 und > 4 sind in Tabelle 5 und Fig. 23 dargestellt.

Tabelle 5.

w_g-Werte für Wolframstruktur binärer Mischkristalle

	Der A'-Graph ist ein					
	Ein- punktner g = 1	Zwei- punktner g = 2	Drei- punktner g = 3	Vier- punktner g = 4	Ein- bis Vier- punktner g = 1 bis 4	> als Vier- punktner g > 4
c _{A'} = 1/10	0,4305	0,1830	0,1233	0,0819	0,8187	0,1813
= 1/8	0,3436	0,1542	0,1156	0,0856	0,6990	0,3000
= 1/4	0,1001	0,0356	0,0288	0,0232	0,1877	0,8123
= 3/8	0,0233	0,0042	0,0025	0,0015	0,0315	0,9685
= 1/2	0,0039	0,0002	8,87 × 10 ⁻⁵	3,27 × 10 ⁻⁵	0,0042	0,9958
= 5/8	0,0004	5,44 × 10 ⁻⁶	9,34 × 10 ⁻⁷	1,64 × 10 ⁻⁷	0,0004	0,9996
= 3/4	1,53 × 10 ⁻⁵	2,24 × 10 ⁻⁸	1,26 × 10 ⁻⁹	7,3 × 10 ⁻¹¹	0,0001	0,9999
= 9/10	1 × 10 ⁻⁸	7,20 × 10 ⁻¹⁴	2,95 × 10 ⁻¹⁶	1,25 × 10 ⁻¹⁸	sehr klein	nahezu 1

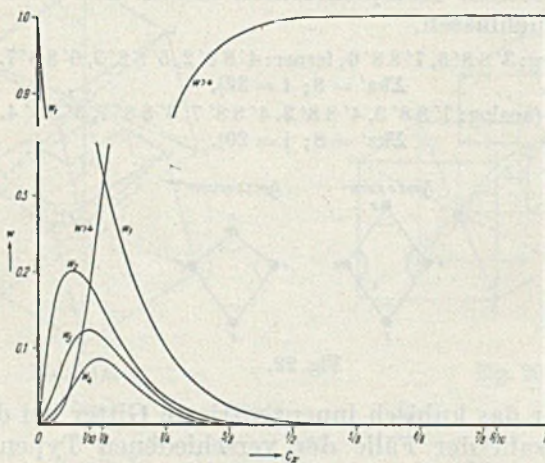


Fig. 23.

Man erkennt, dass bereits bei $c_{A'}$ um 0,16 (zwischen 1/8 und 1/4) die Wahrscheinlichkeit, ein A' gehöre einem Komplex mit mehr als vier Teilchen an, gleich gross wird wie die, dass es einem Komplex mit nur einem bis vier Teilchen A' zuzuordnen ist. Für alle grösseren $c_{A'}$ sind die Wahrscheinlichkeiten, zu Komplexen mit $g > 4$ zu gehören, grösser. Bei $c_{A'} = 3/4$ ist die Wahrscheinlichkeit, ein A' sei mit weniger als 5 A' direkt verbunden, nur noch 1/10 000.

Die sorgfältige Ableitung der verschiedenen einparametrischen Komplexe, unter Zusammenfassung der symmetrieverwandten Fälle zu Typen, gestattet zugleich, ein Problem der Chemie der hochpolymeren Stoffe in Angriff zu nehmen, nämlich dasjenige der sogenannten Konstellationsisomerie, soweit hierbei an fixierte Koordinationsrichtungen

gedacht werden darf. Denken wir uns beispielsweise, dass aneinanderschliessende Koordinationsrichtungen dreierlei Winkel miteinander bilden können, beziehungsweise dass Anordnungen der Teilchen in diesen Lagebeziehungen die einzig bevorzugten sind. Es seien, wie im Ksch des innen-zentrierten Würfels, die Winkel 180° , $109^\circ 28' 16''$, $70^\circ 31' 44''$. Von einem Teilchen sollen nicht mehr als zwei Bindungen (den Koordinationsrichtungen entsprechend) ausgehen. Die kz ist dann 2 und natürlich bei endständigen Teilchen = 1. Die Lösung der Frage, wie viele Konstellationsisomere es bei bestimmter Teilchenzahl gibt, ist implicite in unserer Ableitung der einparametrischen Graphen enthalten, wobei jedoch, infolge der Molekelbeweglichkeit, nur die voneinander verschiedenen Typen zu berücksichtigen sind, da sich nur diese nicht durch Bewegungen des ganzen Graphen ineinander überführen lassen. Ausserdem müssen, wenn $kz \leq 2$ ist, alle Fälle mit $kz' > 2$ ausgeschaltet werden.

So gibt es beim Zutreffen unserer oben genannten Voraussetzung:

für 2 Teilchen naturgemäss nur einen Fall (geradlinige Verbindung von zwei Teilchen),
für 3 Teilchen die den drei Typen a, b, c der Fig. 18 entsprechenden Fälle,
für 4 Teilchen als offene Ketten die sieben Typen a, b, c, d, e, f, g der Fig. 21 und die
zwei zu Ringen geschlossenen Typen a und b der Fig. 22 (total 9 Fälle) usw.

Ein noch einfacheres Beispiel lässt die Problemstellung etwas besser erkennen. Wir betrachten in einer Ebene für verschiedene Teilchenzahl (n) die Konstellationsisomere von Ketten und Knäueln, wenn nur zwei zueinander symmetrische Winkel zwischen den Koordinationsrichtungen in Frage kommen. Die Anzahl der Bindungslinien ist $(n-1)$, die der (inneren) Knotenpunkte $n-2$ (mit $kz = 2$); die zwei Schlusspunkte zerfallen in einen Wurzelpunkt und einen Endpunkt, sofern beide verschieden abgesättigt sind. Die Zahl der Konstellationsisomeren ergibt sich rein rechnerisch (zwei Möglichkeiten) zu $2^{(n-2)}$. Davon sind jedoch (von $n > 2$ an) je zwei spiegelbildlich zueinander, so dass nur $2^{n-2}/2 = 2^{(n-3)}$ wirklich verschiedenartige Fälle resultieren. Weitere Einschränkungen ergeben sich, sofern zwischen Wurzel- und Endpunkt nicht unterschieden werden kann. Dann resultieren bei n beziehungsweise $(n-2) =$ gerade:

$$\frac{2^{\frac{n-3}{2}} + 2^{\frac{n-2}{2}}}{2} \text{ und bei } n \text{ beziehungsweise } n-2 \text{ ungerade: } \frac{2^{\frac{n-3}{2}} + 2^{\frac{n-3}{2}}}{2} \text{ Fälle.}$$

In Abhängigkeit von der Winkelgrösse können in der Ebene von einem bestimmten n bzw. $(n-2)$ an Ringschlüsse auftreten, die, sobald Teilchen aufeinanderfallen, als Möglichkeiten zu eliminieren sind, und die auch für die weitere Ableitung nicht mehr in Frage kommen. Ist der $\angle = 120^\circ$, so treten von $n = 6$ an Ringschlüsse auf. In der Tabelle 6, die bis $n = 9$ Zahlenwerte angibt, sind die Zahlen der übrigbleibenden Konstellationsisomeren (ohne Ringschluss) für die Winkel 120° in Klammern gesetzt. Die Fig. 24–26 zeigen für $n = 8$ die 32 Fälle; dabei sind diejenigen, die, abgesehen von der Lage des Wurzelpunktes und Endpunktes zueinander gleich oder spiegelsymmetrisch sind (zu zweien mit der gleichen römischen Ziffer versehen) zusammengefasst, da sie bei Gleichheit dieser beiden Punkte zusammenfallen. Sind die Konfigurationen (wie II, III, V, VI, XI, XIV, XVII, XIX der Fig. 26) unter der Annahme: Wurzelpunkt = Endpunkt, selbst symmetrisch gebaut, so treten sie von Anfang nur einmal auf. Pro memoria sind auch die $(1+1)+1$ Fälle mit Ringschluss (XII und XI) gezeichnet. Ohne letztere ergeben sich, wie ersichtlich, 18 Fälle, sofern Wurzel- und Endpunkt identisch sind. Die Art des Vorgehens bei der Ableitung ist aus diesem Beispiel am besten ersichtlich. Dem Chemiker wird, trotzdem hierbei planarer Molekelbau vorausgesetzt ist, die Mannigfaltigkeit bei der Knäuelbildung veranschaulicht, selbst wenn starre Winkelverhältnisse zwischen den Koordinationsrichtungen unbeliebte Voraussetzungen sind.

Tabelle 6.

Teilehen- zahl n	Bin- dungs- linie $n-1$	Knoten- punkte $n-2$	Isomerenzahlen			
			Gesamt- isomere $2^{(n-2)}$	Ohne Spiegel- bild- Isomere $2^{(n-2)}$	Wurzelpunkt=Endpunkt	
					$2^{\frac{n-3}{2} + 2^{\frac{n-2}{2}}}$	$2^{\frac{n-3}{2} + 2^{\frac{n-3}{2}}}$
			$n =$ gerade	$n =$ ungerade		
3	2	1	2	1	—	1
4	3	2	4	2	2	—
5	4	3	8	4	—	3
6	5	4	16	8	6	—
7	6	5	32 (30)	16 (15)	—	10 (9)
8	7	6	64 (58)	32 (29)	20 (18)	—
9	8	7	128 (112)	64 (56)	—	36 (31)

In Klammern für $\angle 120^\circ$, abzüglich Ringschlüsse.

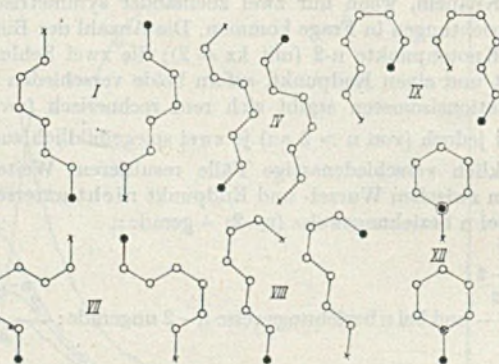


Fig. 24.

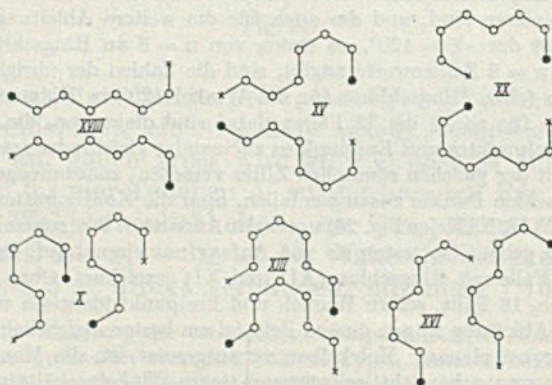


Fig. 25.

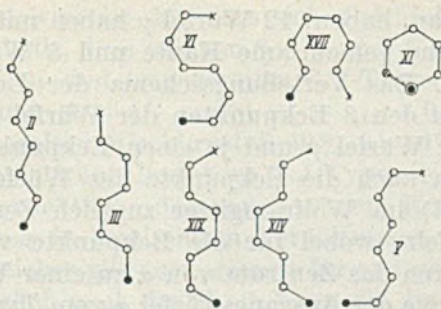


Fig. 26.

b) Geregelte Mischkristalle. Als irgendwie geregelte Substitutionsmischkristalle können alle Atomverteilungen bezeichnet werden, welche nicht eine Verteilung der diadochen Teilchen aufweisen, die den soeben unter a) erläuterten Wahrscheinlichkeitsgesetzen entspricht. Wir wollen vier verschiedene, allerdings voneinander nicht unabhängige Gesichtspunkte in den Vordergrund rücken.

1. Die Ableitung der p -Werte erfolgte unter der Voraussetzung, es sei jeder Fall der Verteilung von A' und A'' bei gleichem Verhältnis $kz' : kz''$ gleich wahrscheinlich wie jeder andere. Diese Fälle können jedoch ganz verschiedene Verteilungssymmetrie besitzen, und es ist anzunehmen, dass unter bestimmten Bedingungen die höhersymmetrischen vor den niedrigersymmetrischen bevorzugt sind. So ergibt sich beispielsweise sofort aus Fig. 16, dass von den sieben Typen der Verteilung von vier schwarzen Punkten (z. B. A') und vier weissen Punkten (z. B. A'') um einen schwarzen Punkt nach dem Schema des Wolframgitters, die Typen a, b, c symmetriegemäss bevorzugt sind. In Fig. 16b sind die zwei Teilchensorten tetraëdrisch verteilt, in Fig. 16c tetragryrisch und in Fig. 16a nach zwei gekreuzten Diagonalebene. In Rücksicht auf die Orientierung gibt Fig. 16b zwei Fälle, Fig. 16c sechs Fälle (entsprechend den sechs Würfelflächen) und Fig. 16a auch sechs Fälle entsprechend den sechs in O_h gleichwertigen Diagonalebene.

Es könnte nun sein, dass unter den k sch $A' | A'_4 A''_4$ die Fälle der Typen a, b, c bevorzugt sind oder dass einer dieser Typen (oder gar ein orientierter Unterfall davon) vorherrscht, und dies wäre unzweifelhaft selbst wenn das zugehörige $p_{(4+4)}$ als Ganzes normale Grösse hätte, bereits als Regelung zu bezeichnen. Nun gilt naturgemäss folgende Korrelation: Ist an einer Stelle die Punktverteilung an den Ecken eines Koordinationspolyeders gegeben, so sind die Möglichkeiten der Verteilungen der Punktarten der benachbarten angrenzenden Polyeder bereits zu einem gewissen Teil vorbestimmt. In der Gesamtstruktur ist jeder innenzentrierte Würfel α der Wolframstruktur von 6 innenzentrierten Würfeln β umgeben, die mit

α Flächen gemeinsam haben; 12 Würfel γ haben mit dem Ausgangswürfel α je nur eine gemeinsame Kante und 8 Würfel δ nur eine gemeinsame Ecke. Das Verteilungsschema der Eckpunkte von α bestimmt je 4 von den 8 Eckpunkten der Würfel β , je 2 von den 8 Eckpunkten der Würfel γ und je einen Eckpunkt der Würfel δ . Ausserdem sind ja auch die Eckpunkte des Würfels α (und jedes Würfels überhaupt) im Wolframgitter zugleich Zentralpunkte von Koordinationswürfeln, wobei für die Eckpunkte von α als neuen Koordinationszentren das Zentrum von α zu einer Würfecke wird. Ist nun beispielsweise der Ausgangswürfel α vom Typus der Fig. 16c, so enthält einer der Würfel β mindestens 4 A' als Ecken, einer mindestens 4 A'' und vier enthalten mindestens 2 A' und 2 A'' , und es sind zugleich die gegenseitigen Lagen dieser vorbestimmten Punkte gegeben usw. Dadurch werden bis zu einem gewissen Grad auch die benachbarten ksch bestimmt, was Beziehungen zu den unter den nachfolgenden Gesichtspunkten ableitbaren Regelungen herstellt.

2. Geregelter Substitutionsmischkristalle sind nämlich auch dann vorhanden, wenn ganz andere p-Werte für gewisse Verhältnisse $kz':kz''$ auftreten, als sie die statistisch unregelmäßige Verteilung verlangt. Besonders ausgezeichnet sind folgende bei einfach rationalen Konzentrationsverhältnissen möglichen Regelungen. Es treten nur einerlei oder in bestimmten Verhältnissen nur wenige voneinander verschiedene Koordinations schemata auf, wobei allerdings bei gegebenem $c_{A'}$ nachzuprüfen ist, ob die oben erwähnten Nachbarschaftseffekte die rechnerisch denkbaren Kombinationen ermöglichen.

So ist es z. B. im Wolframtypus beim Konzentrationsverhältnis $c_{A'} = 0,5$ (50% A' , 50% A'') möglich, dass bereits jedes A' von 4 A' und 4 A'' und jedes A'' von 4 A'' und 4 A' umgeben ist, also Koordinationsfiguren vom Typus der Fig. 16b auftreten. Es entsteht eine ganz bestimmte Regelung, die als Doppeldiamanttypus (NaTl-Typus) bezeichnet wird. Während bei unregelmäßiger Mischkristallbildung für alle Schemata $A' | A'_4 A''_4$ (bei gegebenem A' als Ausgangspunkt) die Wahrscheinlichkeit $p_{(4+4)}$ nur 0,27 ist, ist sie jetzt für ein Schema vom Typus Fig. 16b gleich 1 geworden. Man ersieht daraus, dass, um vom völlig unregelmäßigen zu diesem geregelten Typus zu gelangen, intensiver Platztausch notwendig ist.

Es ist jedoch bei gleichem $c_{A'} = 0,5$ dies keinesfalls die einzige Regelung nach lauter gleichartigen Schemata. Man erkennt z. B. leicht, dass auch Anordnungen nach Typus Fig. 16c konstruierbar sind, wobei 2 Netzebenen A' parallel der Würfel fläche (001) immer mit 2 Netzebenen A'' alternieren, so dass für ein A' teils die oberen, teils die unteren Würfecken als A' auftreten usw.

Ein bestimmtes Verhältnis $c_{A'}$ kann aber im richtigen stöchiometrischen Verhältnis auch durch Kombination zweier oder mehrerer ksch mit verschiedenem $kz':kz''$ erreicht werden. Der einfachste Fall

für das Wolframgitter ist der, dass sich gleichfalls $c_{A'} = 0,5$ einstellt, wenn für alle A' gilt, dass sie von 8 A'' , und für alle A'' , dass sie von 8 A' umgeben sind (sogenannter CsJ-Typus). Eine gleiche Anzahl $A' | A''_8$ und $A'' | A'_8$ ergibt $c_{A'} = c_{A''} = 0,5$. Während p_8 für ein A' im unregelmässigen Mischkristall 50% A' , 50% A'' nur die Wahrscheinlichkeit 0,0039 hat, lautet im CsJ-Typus der Wert = 1. Es ist ohne weiteres ersichtlich, dass auch andere Kombinationen zweier oder weniger ksch in bestimmten Verhältnissen zu $c_{A'} = 0,5$ führen können, und Gleiches gilt naturgemäss für andere Strukturtypen. Es gibt somit, lediglich nach dem ksch beurteilt, für bestimmte stöchiometrische Verhältnisse von A' zu A'' ganz verschiedenartige, jedoch einfach beschreibbare Regelungen unter Bevorzugung eines oder weniger spezieller ksch.

Eine der Aufgaben der Krystallochemie ist es, bei gegebenen Teilchenarten und gegebenen stöchiometrischen Verhältnissen herauszufinden, bei welchen Temperatur-Druckverhältnissen die eine oder andere Regelung energetisch bevorzugt ist. Die Erfahrung zeigt übrigens, dass gewisse Verteilungen der diadochen Partikelchen bereits in der Nachbarschaft zugehöriger stöchiometrischer Verhältnisse bevorzugt sind. Beispielsweise herrscht die Verteilung nach dem CsJ-Typus oft schon unterhalb und oberhalb $c_{A'} = 0,5$ stark vor, d. h. es treten vorzugsweise neben $A' | A_8''$ noch $A' | A_7'' A_1'$ usw. oder neben $A'' | A_8'$ noch $A'' | A_7' A_1''$ usw. auf.

Regelungen nach bestimmtem $A' : A''$ -Verhältnis in den einzelnen Koordinationsschemata führen zu Substitutionsmischkristallen über, die neuen Krystallverbindungen (z. B. heteropolarer Natur) oder bei heteropolaren Krystallen sogenannten Doppelsalzen ähnlich sind.

3. Betrachtet man nicht das einzelne Koordinationsschema, sondern Teilräume der Gesamtstruktur, so kann man Ungeregeltes und Geregeltes auch nach anderen Gesichtspunkten definieren und verschiedene Regelungsgrade auseinanderhalten. Im völlig unregelmässigen Zustand besitzt, streng genommen, erst der unendlich grosse Krystall das analytisch-chemisch vorgegebene Konzentrationsverhältnis. Ist dieses bereits in relativ kleinen Bereichen vorhanden, so bedeutet dies teilweise oder vollständige Regelung. Wir können ein n -faches des Raumes eines Elementarparallelepipedes abgrenzen und verlangen, dass bereits in diesem Raum das (dann naturgemäss stöchiometrische) Verhältnis $A' : A''$ des Gesamtkristalles erreicht sei. Dies soll auch für alle dazu parallelen gleichgrossen Räume gelten, die mit dem ersteren zusammen den Gesamtkristall aufbauen. Es ist dann weiter zu entscheiden, ob in allen so gebildeten Elementarräumen die Verteilung parallel gleich ist oder nur so, dass das gleiche $c_{A'}$ resultiert.

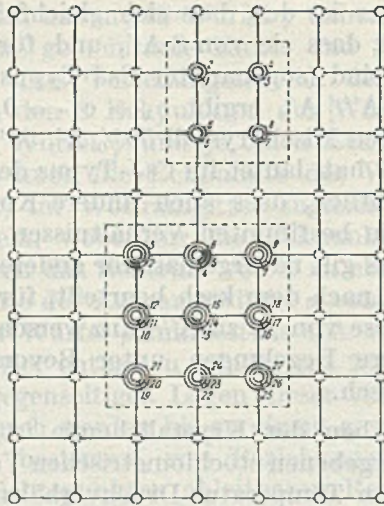


Fig. 27.

Fig. 27 sei die Projektion eines einfachen kubischen Gitters auf die Basisfläche. Es sollen bereits in Würfeln, die eine Basis besitzen, die der unteren gestrichelten Umrahmung entspricht, die mittleren Konzentrationsverhältnisse erreicht sein. Derartige Würfel enthalten 27 Teilchen, sind somit 27fache Elementarparallelepipede. Es gehören ihnen je drei vertikal übereinanderliegende Teilchen an, die in der Figur durch drei konzentrische Kreise gekennzeichnet sind. Jedes Teilchen innerhalb dieses 27fach primitiven Bereiches hat eine Nummer erhalten. Nehmen wir nun an, c_A sei 0,666.. Dann müssten in jedem dieser Grosswürfel 18 Teilchen A' und 9 Teilchen A'' sein. Die Zahl der Möglichkeiten, in der eine solche Verteilung erfolgen kann, ist $27!/18!9! = 4'686'825$. Es wird eine dieser Möglichkeiten verwirklicht sein und es können sich in den übrigen gleichgrossen, parallelliegenden Würfeln andere oder die gleiche Anordnung realisieren. In der Grosszelle selbst werden die A' höchstens Graphen (Komplexe, verbunden durch Würfelkanten) von maximal 18 (einmalig) und A'' von maximal 9 (einmalig) Teilchen bilden. Aber es sind Zusammenhänge mit den Nachbarzellen möglich. Von Teilchen, die unmittelbar hinter einer Fläche des Grosswürfels liegen, strahlt eine Bindungsrichtung in eine Nachbarzelle (Teilchen 5, 11, 13, 15, 17, 23). Liegen hier A'' , so müssen die durch diese Bindungsrichtung bestimmten Aussenpunkte A' sein, soll sich der Komplex nicht über A'' in Nachbarzellen fortsetzen. Den Teilchen A'' , unmittelbar hinter einer Kante gelegen (Teilchen 2, 8, 20, 26, 4, 6, 10, 12, 16, 18, 22, 24), gehören zwei nach aussen strahlende Bindungsrichtungen an. Je nachdem, ob an deren Endpunkten A' oder A'' liegt, ist der A'' -Komplex isoliert oder er geht weiter. Von Teilchen, die hinter Ecken liegen,

wie 1, 3, 7, 9, 19, 21 und 27, 28, strahlen drei Bindungsrichtungen nach aussen, so dass je drei Aussenteilchen bestimmen, ob ein Graph sich fortsetzt. Teilchen 14 schliesslich ist völlig im Grosszellenbereich in erster Sphäre abgesättigt.

Verlangt man nun, dass kein in einer Grosszelle vorhandener A'' -Komplex in Nachbarzellen hinüberreicht, so ergibt dies je nach der Lage von A'' in der betrachteten Grosszelle Bedingungen für die Lage gewisser A' in den Nachbarzellen. Sie lassen sich für jeden gegebenen Fall formulieren. Da bereits *W. G. Schlecht* für ein einfaches Ebenenmuster derartige Berechnungen durchgeführt hat, soll das Vorgehen nicht mehr näher erläutert werden.

Tritt ein gegebenes Konzentrationsverhältnis bereits in kleineren Zellen auf, so darf die Regelung als von höherem Grad bezeichnet werden. Die obere gestrichelt umrandete Zelle der Fig. 27 enthält 8 Teilchen; sie ist 8fach primitiv. Sollen bei einem c_A von 0,25 bereits in derartigen Bereichen die mittleren Konzentrationen erreicht sein, so müssen von den 8 Teilchen 2 A' sein, 6 A'' . Die Zahl der Verteilungsmöglichkeiten ist $8!/6!2! = 28$ und von jedem Teilchen strahlen drei Bindungsrichtungen in Nachbarzellen. Sollen die A' Einpunktner sein, so sind z. B. für einen möglichen Fall die mathematisch leicht formulierbaren Bedingungen der Fig. 28 notwendig.

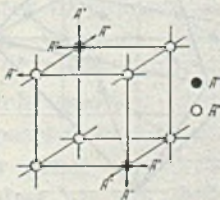


Fig. 28.

Betrachtungen, wie sie hier angetönt wurden, sind ausserdem sehr wichtig für die Beurteilung und Diskussion von Zonarstrukturen. In Kernpartien eines Krystalles sind in solchen Fällen andere Konzentrationsverhältnisse vorhanden als in Zellen der Hüllen.

4. Grundsätzlich können wir auch dann von Regelungen sprechen, wenn die Wahrscheinlichkeiten w_g für gewisse g (Teilchenzahlen der Komplexe) andere sind, als dies bei gegebenen c_A einer rein statistisch ungerichteten Verteilung entspricht. Besonders wichtig sind „Zusammenballungen“ zu grösseren Komplexen, da sie zugleich eine lokalisierte Entmischung einleiten können, ferner ins Unendliche reichende ein- oder zweidimensionale Zusammenhänge. Dabei ergeben sich wieder mannigfache, für die Krystalchemie interessante Fragestellungen.

Wenn z. B. bei einem bestimmten, nicht zu hohen c_A alle oder die Mehrzahl der A' in voneinander isolierten endlichen Gross-

komplexen auftreten, entspricht dies einer vielleicht vorerst nur strukturell wahrnehmbaren Entmischung, und es stellt sich sofort die Frage, ob nun (bei gleicher oder nahezu gleicher Teilchenzahl g der A' -Zusammenballungen) gewisse Komplexformen anderen gegenüber bevorzugt sind. Bei makroskopisch bestimmbaran Bereichen wird dies zur Frage nach der äusseren Form der Entmischungspartien. Setzen wir zur Erläuterung der Problemstellung wieder ein einfaches kubisches Gitter voraus. Unter der sehr grossen, jedoch bestimmbaran Zahl der nach Form und Orientierung verschiedenartigen Komplexe A' in einem $A'A''$ -Gitter mit 25 bis 27 A' , treten beispielsweise zwei einfache, durch kubisch-holoedrische Symmetrie ausgezeichnete Gruppierungen hervor (Fig. 7 und Fig. 29), die eine mit hexaedrischer (Fig. 7), die andere mit oktaedrischer Begrenzung (Fig. 29). Soll es sich um abgeschlossene Komplexe der Teilchenzahlen 27 bzw. 25 handeln, so müssen die äusseren Teilchen in den kürzesten Abständen durch A'' von eventuell weiteren A' isoliert sein.

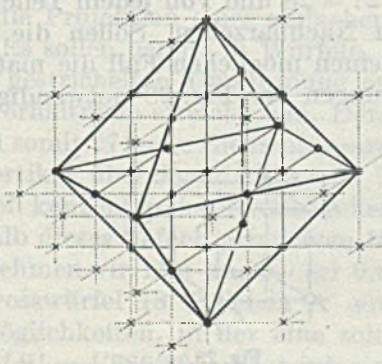


Fig. 29.

Der Hexaederkomplex von 27 Teilchen enthält nur 1 inneres, in erster Sphäre völlig abgesättigtes Teilchen und 26 Randteilchen. Davon besitzen:

- 6 (Flächenmitten) eine unabgesättigte Koordinationsrichtung,
- 12 (Kantenmitten) zwei unabgesättigte Koordinationsrichtungen, und
- 8 (Ecken) drei unabgesättigte Koordinationsrichtungen.

Da nicht zwei Endpunkte dieser kürzesten Bindungsrichtungen zusammenfallen, verlangt somit der 27-Punktner vom Hexaeder-typus $6 + 24 + 24 = 54$ ihn isolierende A'' . Diese bilden ihrerseits Netzebenen parallel den Würfelflächen.

Der Oktaederkomplex von 25 Teilchen enthält 7 in erster Sphäre völlig abgesättigte Teilchen und 18 Aussenteilchen. Von letzteren besitzen die 12 auf den Oktaederkanten befindlichen Teilchen vier

unabgesättigte Koordinationsrichtungen erster Sphäre, die 6 Eckatome des Oktaeders sogar fünf. Die Zahl der zur Isolierung notwendigen A'' ist nun jedoch nicht $12 \times 4 + 6 \times 5 = 78$. Acht zur Isolierung notwendige A'' gehören zur ersten Sphäre von je drei Kantenatomen, 24 isolierende A'' sind sowohl der ersten Sphäre eines Kanten- als eines Eckatoms zugeordnet und nur 6 A'' sind lediglich an ein Eckatom direkt gebunden. Es genügen somit $8 + 24 + 6 = 38 A''$ zur Isolierung. Andererseits entstehen auf diese Weise nicht Isolierschichten parallel den Oktaederflächen; die Form des A' -Komplexes + i-Atome A'' ist unregelmässiger.

Die Unterschiede im Verhalten beider Komplexe werden für die Umregelung (oder das innere Wachstum der Entmischungspartien) naturgemäss verschiedene Bedingungen darbieten und es wird von der Art der Krystallverbindung, vom Ausgangszustand und Ablauf der Umregelungsprozesse abhängig sein, welche Komplexbildungen bevorzugt werden.

Eine andere Form der Regelung besteht im Auftreten von Punktreihen oder beliebigen ketten- bis bandartig ins Unendliche reichenden A' -Zusammenhängen, eventuell auch von Netzen, Schichten oder Gitterzusammenhängen. Sie bedingen bei gegebenem c_A natürlich zugleich die Verbandsverhältnisse der A'' . Es können im einfach kubischen Gitter beispielsweise nach einer Würfelkantenrichtung im bestimmten Wechsel A' -Geraden und A'' -Geraden wechseln oder parallel je einer Würfelfläche A' - und A'' -Netzebenen. Selbstverständlich werden derartige Regelungen unter Umständen mit bereits beschriebenen anderen Regelungstypen zusammenfallen. So ist der geregelte Typus der CsJ-Struktur eines Wolframtitters beschreibbar als ein Alternieren von A' und A'' -Netzebenen nach den Würfelflächen oder als Ineinanderstellung zweier einfacher Würfelgitter. Man sieht, dass in solchen Fällen auch Graphen mit Koordinationsrichtungen und Abständen höherer Sphären zu berücksichtigen sind, entsprechen doch in den letztgenannten Fällen die Identitätsabstände in Richtung der Würfelkanten den Bindungen zweiter Sphäre.

Ersieht man aus den angeführten Beispielen, wie verschiedenartig Mischkrystalle von Metallen gebaut sein können, d. h. wie gross die Zahl der Mischkrystall-Isomeren bei gleichem Mischungsverhältnis sind, so bedarf es kaum des Hinweises, dass alle diese Überlegungen auf Mischkrystalle heteropolarer Verbindungen übertragbar sind. So bilden beispielsweise beim normalen oder deformierten (z. B. rhomboedrisch oder hexagonal deformierten) Steinsalztypus die Kationen Koordinationspolyeder vom Typus des Oktaeders oder Pseudo-Oktaeders um die Anionen und umgekehrt. Treten zwei oder mehrere diadoche Kationen wie Mg, Fe \pm Ca auf, so verteilen sich

diese Ionen in unregelmäßiger oder verschiedenartig geregelter Weise um die Anionen, d. h. auf die Oktaederecken der Kationenverbände.

Zur Erläuterung mag die Untersuchung in eine Oktaederschicht senkrecht zu einer Trigyre genügen. Die Oktaeder oder Pseudo-Oktaeder liegen dann so, dass parallel der Ebene senkrecht zur Trigyre eine in Fig. 30 schraffierte Fläche liegt. Zerfallen die Kationen in A' (schwarze Kreise) und A'' (leere Kreise), so ist z. B. beim Verhältnis 1:1 ein geregelter Typus durch die Fig. 30 gegeben. Die A' bilden die obere, die A'' die untere Netzebene, in der Mitte (Oktaederzentren) würden die Anionen liegen. Verhalten sich die darüber und darunter liegenden Schichten analog, so entsteht z. B. bei rhomboedrischer Deformation die geregelte Dolomitstruktur,

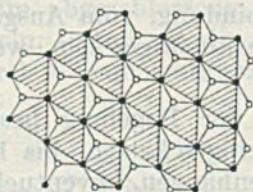


Fig. 30.

sofern $A' = \text{Ca}$ und $A'' = \text{Mg}$ ist. Es ist jedoch selbstverständlich diese Regelung bei gleichbleibendem Verhältnis $\text{Mg}:\text{Ca}$ nicht die einzige, und es lassen sich wiederum mathematisch-geometrisch die verschiedenen Möglichkeiten unregelmäßigen und geregelten Ersatzes ableiten. Ist das Anion vom Typus CO_3 , so treten (wie bei Carbonaten) zweierlei Stellungen gegenüber dem Koordinationspolyeder auf (Fig. 31) und es sind (abgesehen von der speziellen Stellung) je 3 (bzw. 4) Regelungstypen in Einzelkoordinationschemata von 3 Teilchen A' und 3 Teilchen A'' möglich (Fig. 31: 1, 2, 3a, 3b). In

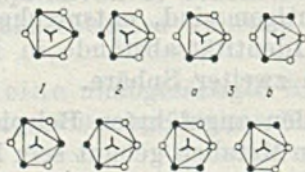


Fig. 31.

der bereits besprochenen Fig. 30 tritt nur das Motiv 1 auf. In Fig. 32 ist in zwei spiegelbildlichen Varianten nur Motiv 2 vorhanden; in Fig. 33 wechseln Motive 1, 2, 3 usw. In Fig. 32 bilden A' und A'' Zickzackketten nach den Oktaederkanten. Verschiedenartige, durch Oktaederkanten verbundene Graphen enthält Fig. 33.

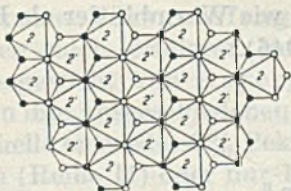


Fig. 32.

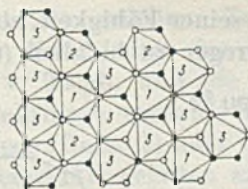


Fig. 33.

In diesen drei, willkürlich für das Verhältnis $A':A'' = 1:1$ herausgegriffenen Regelungsbeispielen ist bereits in jedem Koordinationspolyeder das Verhältnis 1:1 verwirklicht. Selbstverständlich lassen sich nach den vorher erwähnten vier Gesichtspunkten andere Regelungen ableiten, und ist, wie im ersten Abschnitt dargelegt, auch der vollständig unregelmäßige Ersatz mathematisch beschreibbar. Man beginnt auf Grund mathematischer Behandlung der Möglichkeiten die Variabilität im Verhalten der Mischkristalle zu verstehen, und sieht vor sich ein weites Feld neuer Forschungen über die Zusammenhänge zwischen Struktur und physikalischem und chemischem Verhalten, sowie strukturellem Einzelfall und Bildungs- oder Umbildungsgeschichte der Krystallverbindungen.

Mineralogisches und krystallochemisches Laboratorium
der E.T.H. und Universität, Zürich.

195. Über adaptive Enzyme bei parasitischen Pilzen II

von Ernst Gäumann und Erika Böhni.

(11. VII. 47.)

In einer ersten Mitteilung (Gäumann und Böhni¹), 1947) haben wir das enzymatische Verhalten eines biologisch wenig spezialisierten, polyphagen Parasiten, *Botrytis cinerea* Pers., verfolgt; es ergab sich, dass bei ihm die Pektinase-Produktion unabhängig von der chemischen Zusammensetzung der Nährlösung erfolgt, wogegen die Pektase weitgehend ein adaptives Enzym darstellt, das nur in Gegenwart von Pektin reichlich, ohne Pektin dagegen bloss in geringen Mengen gebildet wird.

In der vorliegenden Mitteilung wird in analoger Weise und nach denselben Methoden *Aspergillus niger* v. Tiegh. geprüft; dieser Pilz ist biologisch wegen seiner enormen Temperaturspanne (er vermag zwischen -2 und $+51^{\circ}$ zu gedeihen) bemerkenswert, ferner

¹) Gäumann E. und Böhni E. 1947, Über adaptive Enzyme bei parasitischen Pilzen (Helv. 30, 24—38).

wegen seiner Fähigkeit, sowohl Pflanzen wie Warmblütler als Krankheitserreger zu befallen (Gäumann¹), 1946).

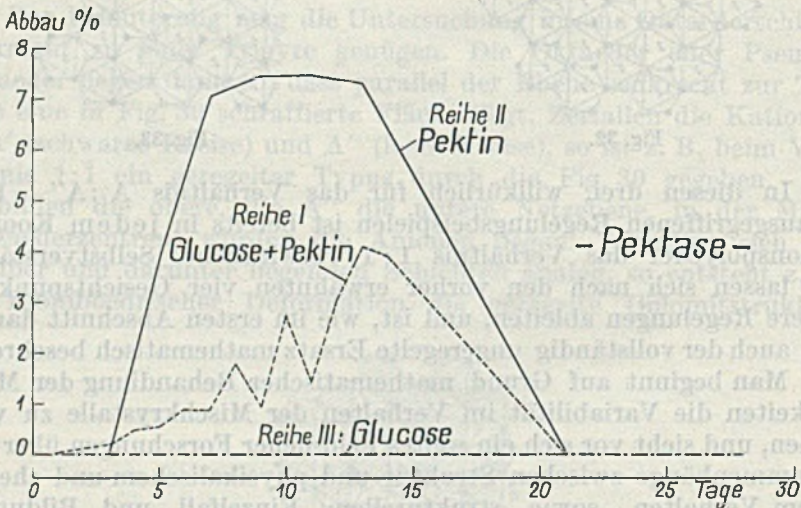


Fig. 1.

Die Pektase-Aktivität der Kulturflüssigkeit bei *Aspergillus niger* v. Tiegh., wenn als Kohlenstoffquelle Pektin + Glucose, nur Pektin oder nur Glucose geboten wird (Tab. 3).

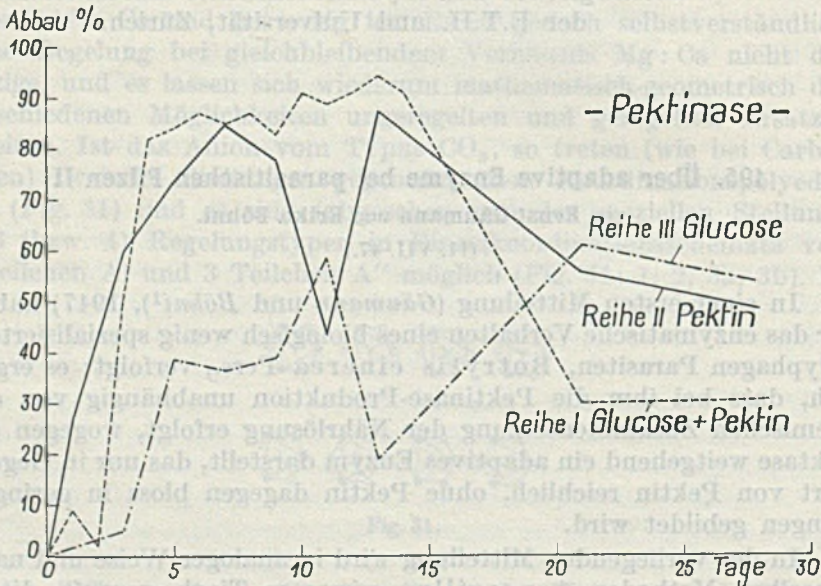


Fig. 2.

Die Pektinase-Aktivität der Kulturflüssigkeit bei *Aspergillus niger* v. Tiegh., wenn als Kohlenstoffquelle Pektin + Glucose, nur Pektin oder nur Glucose geboten wird (Tabelle 4).

¹) Gäumann E. 1946, Pflanzliche Infektionslehre. Birkhäuser, Basel, 611 S.

Unsere Versuchsfrage lautet somit: In welchem Zeitmass wachsen nach erfolgter Beimpfung einer Nährlösung das Myceltrockengewicht von *Aspergillus niger* v. Tiegh. und die Menge der von ihm ausgeschiedenen Pektase und Pektinase, wenn als Kohlenstoffquelle entweder 1% Pektin + 1% Glucose (Reihe I) oder nur 1% Pektin (Reihe II) oder nur 1% Glucose (Reihe III) geboten werden?

Versuchsordnung wie in der früheren Arbeit. Jeder Kolben erhielt 1 cm³ einer Sporensuspension, der in Reihe I $3,8 \times 10^4$, in Reihe II $3,1 \times 10^4$ und in Reihe III $2,8 \times 10^4$ Sporen enthielt. Zusammensetzung der Nährlösungen, Bebrütungstemperatur und Aufarbeitung wie bei *Botrytis cinerea*. In Reihe I ging der Pektin Gehalt nach dem Sterilisieren auf 0,58% zurück, in Reihe II auf 0,52%.

Die Tabellen 1 und 2 enthalten rein technische Daten ohne weiter gehendes Interesse; wesentlich sind die Tabellen 3 und 4, graphisch wiedergegeben in den Fig. 1 und 2.

Tabelle 1.

Der Ernteertrag (Myceltrockengewicht) von *Aspergillus niger* v. Tiegh. bei unterschiedlicher Kohlenstoffernährung.

Tage	Reihe I Pektin + Glucose mg	Reihe II Pektin mg	Reihe III Glucose mg
1	13 ± 1,3	32 ± 15	0
3	168 ± 36,5	32 ± 10,3	39 ± 15
5	611 ± 27	148 ± 21	258 ± 35
7	1421 ± 61	260 ± 8,5	244 ± 24,8
9	1207 ± 30	318 ± 8,0	357 ± 28
11	1527 ± 121	416 ± 31	420 ± 20
13	1337 ± 24	627 ± 25,7	339 ± 42
21	1507 ± 42	860 ± 29	486 ± 27
28	1428 ± 39	907 ± 21	516 ± 38

Tabelle 2.

Die Wasserstoffionenkonzentration der Kulturflüssigkeit von *Aspergillus niger* v. Tiegh. bei unterschiedlicher Kohlenstoffernährung.

Tage	Reihe I Pektin + Glucose p _H	Reihe II Pektin p _H	Reihe III Glucose p _H
0	3,00	3,10	4,45
1	2,93	3,05	4,32
3	3,46	3,10	3,40
5	3,44	2,70	3,54
7	4,15	3,07	2,90
9	3,91	3,35	3,60
11	4,37	3,55	3,18
13	5,11	3,56	2,68
21	5,65	4,74	4,68
28	6,29	6,12	4,30

Tabelle 3.

Die Zunahme der Pektase-Aktivität der Kulturflüssigkeit bei *Aspergillus niger* v. Tiegh., wenn als Kohlenstoffquelle Pektin und Glucose, nur Pektin oder nur Glucose geboten wird.

Tage	Reihe I	Reihe II	Reihe III
	Pektin + Glucose %	Pektin %	Glucose %
1	0	0	0
2	0	0	0
3	0,36 ± 0,03	0,18 ± 0,02	0
5	0,54 ± 0,03	3,97 ± 0,40	0
7	0,93 ± 0,25	7,08 ± 0,23	0
9	0,96 ± 0,32	7,45 ± 0,10	0
11	1,46 ± 0,52	7,50 ± 0,20	0
13	4,10 ± 0,61	7,32 ± 0,24	0
21	0	0,12 ± 0,02	0
28	0	0,18 ± 0,02	0

Tabelle 4.

Die Zunahme der Pektinase-Aktivität der Kulturflüssigkeit bei *Aspergillus niger* v. Tiegh., wenn als Kohlenstoffquelle Pektin und Glucose, nur Pektin oder nur Glucose geboten wird.

Tage	Reihe I	Reihe II	Reihe III
	Pektin + Glucose %	Pektin %	Glucose %
1	9,12 ± 9,11	27,14 ± 11,13	0
3	49,4 ± 15,55	58,9 ± 13,69	4,95 ± 3,43
5	84,04 ± 6,24	73,9 ± 5,3	39,3 ± 10,41
7	85,3 ± 3,65	84,8 ± 3,04	37,13 ± 17,01
9	83,9 ± 3,34	77,6 ± 3,05	39,1 ± 7,61
11	89,05 ± 0,9	43,6 ± 20,14	59,5 ± 10,41
13	94,8 ± 1,58	87,5 ± 1,28	19,1 ± 2,18
21	29,8 ± 7,44	56,4 ± 5,13	61,1 ± 9,33
28	30,3 ± 5,01	47,8 ± 5,64	54,1 ± 21,00

Sie lassen erkennen, dass die unspezifische Pektase, welche die Pektine demethoxyliert, bei *Aspergillus niger* als ausgesprochen adaptives Enzym gebildet wird, nämlich nur in Gegenwart von Pektin; ohne Pektin konnten auch nach 28 Tagen Kulturdauer keine Spuren von Pektase festgestellt werden. *Aspergillus niger* geht somit in dieser Beziehung über die wenig spezialisierte *Botrytis cinerea* hinaus, die in einer pektinfreien Nährlösung immerhin eine Abbauproduktaktivität von etwa 0,7%, das sind rund ein Zehntel der optimalen Pektasemenge, erreichte. Will man somit für industrielle Zwecke eine Enzymlösung von *Aspergillus niger* gewinnen, die

nur Pektinase, dagegen keine Pektase enthält, so kann dies in einfacher Weise durch Anzucht in einer pektin-freien Nährlösung geschehen.

Die spezifische Pektinase, welche die Pektatketten aufspaltet und nach Art einer Säurehydrolyse in Galakturonsäure, Galaktose, Arabinose usw. zerlegt, ist dagegen bei *Aspergillus niger*, wie bei *Botrytis cinerea*, ein konstitutives Enzym, das sowohl in Gegenwart als in Abwesenheit von Pektin in ungefähr demselben Ausmass gebildet wird.

Die vorliegende Mitteilung entstammt einem Zyklus, der von der Kommission zur Förderung wissenschaftlicher Forschung des Eidg. Militärdepartementes unterstützt wurde.

Zusammenfassung.

Die unspezifische Pektase wird von *Aspergillus niger* v. Tiegh. merkwürdigerweise als ausgesprochen adaptives Enzym gebildet, nämlich nur in Gegenwart von Pektin; eine pektinfreie Glucose-Nährlösung enthält deshalb, was für industrielle Zwecke von Bedeutung sein mag, keine Pektase. Die spezifische Pektinase ist dagegen bei *Aspergillus niger* ein konstitutives Enzym, das in Gegenwart oder in Abwesenheit von Pektin ungefähr im selben Ausmass gebildet wird.

Institut für spezielle Botanik
der Eidg. Techn. Hochschule in Zürich.

196. Über das Vorkommen von Chrysen in Erde

von W. Kern.

(11. VII. 47.)

Bei der Extraktion von Ackererden mit organischen Lösungsmitteln stiess ich auf Extrakte, die intensiv fluoreszierende Substanzen enthielten.

Zur Ermittlung des relativen Gehaltes verschiedener Erden an fluoreszierenden Stoffen wurde zunächst ein Analysenverfahren auf chromatographischer Grundlage ausgearbeitet. Nachdem mittels dieser Methode die an Fluoreszenzstoffen reichste Erde (eine dunkle Gartenerde) aus einer reichhaltigen Probensammlung ermittelt war, konnte zur Isolierung der diese Fluoreszenz verursachenden Stoffe geschritten werden. Diese erfolgte durch Extraktion der Erde mit Benzol und anschliessende chromatographische Trennung des Extraktes. Aus den Eluaten konnten diejenigen Substanzen in kristallisierter Form gewonnen werden, die die Fluoreszenzerscheinungen der Extrakte hervorrufen.

Das entwickelte Chromatogramm eines Erdextraktes an Aluminiumoxyd zeigt im ultravioletten Licht folgendes Bild: Die untere Säulenhälfte fluoresziert prächtig blau; darüber liegt eine breite Zone von gelber Eigenfarbe. Zu oberst haften dunkel gefärbte, nicht fluoreszierende Stoffe.

Die aus dem blau fluoreszierenden Teil des Chromatogrammes isolierten Krystalle wurden als Chrysen (Fig. 1) identifiziert. Aus darüber liegenden Zonen konnten zwei krystallisierende Substanzen von gelber Farbe gewonnen werden, wovon der eine in festem Zustand vor der Ultraviolettlampe intensiv gelb, der andere gelbgrün fluoresziert. Ferner wurde aus dem oberen Teil der Säule ein dunkelroter, krystallisierter Stoff in geringen Mengen isoliert. Alle diese Substanzen fluoreszieren, in Benzol gelöst, vor der Quarzlampe stark blau.

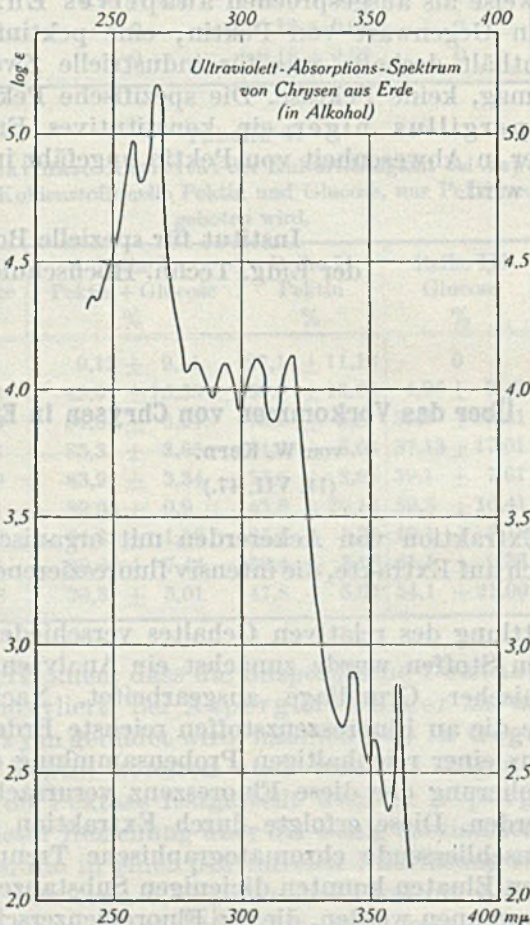


Fig. 1.

Es stellte sich nun die Frage, ob diese fluoreszierenden Stoffe beim natürlichen Zerfall oder bei der künstlichen Zersetzung organisierten Materials entstehen. In Torfen konnten sie nicht nachgewiesen werden. Benzolextrakte aus Steinkohlen dagegen weisen die gleichen Chromatogrammbilder und Fluoreszenzen auf wie Extrakte aus Erden. Dasselbe gilt von Teeren, insbesondere von Holzteer, der viel reicher an fluoreszierenden Substanzen ist als Ackererden. Er wurde deshalb zur Isolierung der fraglichen Stoffe herangezogen. Der Arbeitsgang verlief wie beim Versuch mit Ackererden, und die Chromatogrammbilder konnten von denen der Erdextrakte kaum unterschieden werden.

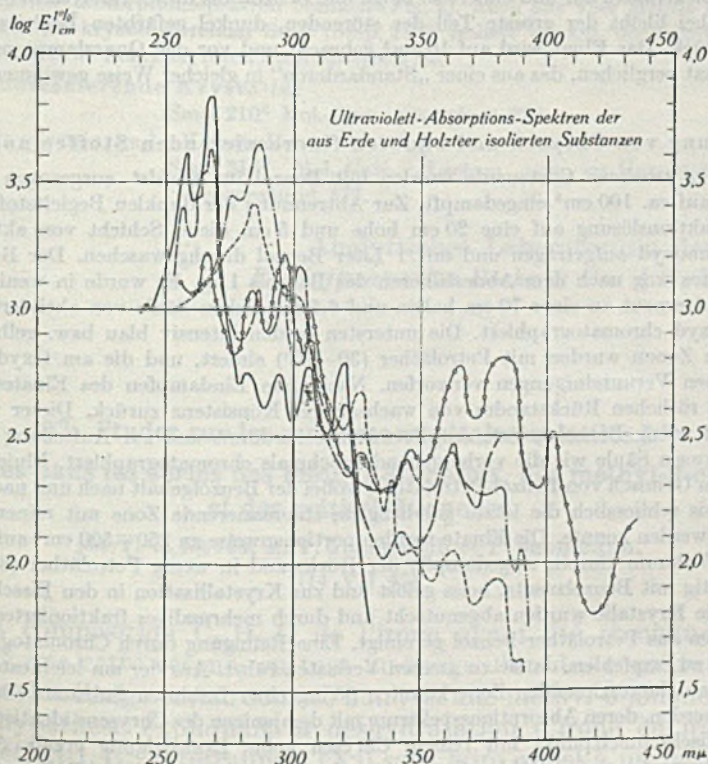


Fig. 2.

- gelb fluoreszierende Substanz aus Erde (in Alkohol)
- gelb fluoreszierende Substanz aus Holzteer (in Alkohol)
- grün fluoreszierende Substanz aus Erde (in Äther)
- - - grün fluoreszierende Substanz aus Holzteer (in Äther)
- Chrysen aus Erde (in Alkohol)

Von den isolierten Substanzen war jedoch nur eine mit denen aus Erde gewonnenen identisch: das Chrysen. Die beiden gelben Stoffe sind denjenigen aus Erde nur sehr ähnlich. Sie haben auch andere

Eigenschaften als die bis jetzt bekannten, aus Holzteer isolierten und beschriebenen Stoffe. Auf Grund der typischen Ultraviolettabsorptionsspektren (Fig. 2) dürfte angenommen werden, dass es sich um kondensierte Kohlenwasserstoffe handelt¹⁾.

Experimenteller Teil.

Analysenmethode zur Feststellung der Fluoreszenzstärke von Erdextrakten.

10 g der bei Zimmertemperatur getrockneten, gesiebten und gepulverten Erde werden zur Auflockerung mit ca. 10 g Quarzsand gemischt im *Soxhlet* ca. 30 Minuten mit reinem Benzol extrahiert und die benzolische Lösung auf ein Volumen von 10 cm³ gebracht. Zur Chromatographie verwendet man ein Rohr von 1 cm lichter Weite, das mit schwach aktiviertem Aluminiumoxyd (purum) 8 cm hoch gefüllt wird. Man trägt 2 cm³ des Benzolextraktes auf und eluiert so lange mit Benzol, bis dieses fluoreszenzfrei durchläuft. Dabei bleibt der grösste Teil der störenden, dunkel gefärbten Begleitstoffe am Oxyd zurück. Das Eluat wird auf 10 cm³ gebracht und vor der Quarzlampe mit einem Benzoleluat verglichen, das aus einer „Standarderde“ in gleicher Weise gewonnen worden war.

Isolierung von Chrysen und anderen fluoreszierenden Stoffen aus Erde.

3,5 kg trockene Gartenerde wurden mit Benzol im *Soxhlet* ausgezogen und der Extrakt auf ca. 100 cm³ eingedampft. Zur Abtrennung der dunklen Begleitstoffe wurde die Extraktionslösung auf eine 20 cm hohe und 5 cm dicke Schicht von aktiviertem Aluminiumoxyd aufgetragen und mit 1 Liter Benzol durchgewaschen. Der Rückstand des Eluates wog nach dem Abdestillieren des Benzols 11 g. Er wurde in wenig Benzol gelöst und erneut an einer 70 cm hohen und 6,5 cm dicken Säule von aktiviertem Aluminiumoxyd chromatographiert. Die untersten beiden intensiv blau bzw. gelb fluoreszierenden Zonen wurden mit Petroläther (30–70°) eluiert, und die am Oxyd zurückgebliebenen Verunreinigungen verworfen. Nach dem Eindampfen des Eluates blieben 6 g eines rötlichen Rückstandes von wachsartiger Konsistenz zurück. Dieser wurde in möglichst wenig Benzol gelöst, mit Petroläther verdünnt und zur Aufteilung an einer gleich grossen Säule wie die vorhergehende nochmals chromatographiert. Eluiert wurde mit einem Gemisch von Benzol-Petroläther, wobei der Benzolgehalt nach und nach erhöht wurde, bis schliesslich die letzte gelblichgrün fluoreszierende Zone mit reinem Benzol abgelöst werden konnte. Die Eluate wurden portionenweise zu 250–500 cm³ aufgefangen und im Vakuum einzeln eingedampft, der Rückstand in wenig Petroläther (80–100°), wenn nötig mit Benzolzusatz, heiss gelöst und zur Krystallisation in den Eisschrank gestellt. Die Krystalle wurden abgenutscht und durch mehrmaliges fraktioniertes Umkrystallisieren aus Petroläther-Benzol gereinigt. Eine Reinigung durch Chromatographieren ist nicht zu empfehlen, da sie zu grossen Verlusten führt. Aus der am leichtesten eluierbaren blau fluoreszierenden Zone konnten 55 mg einer farblosen Substanz (Smp. 251°) isoliert werden, deren Absorptionsspektrum mit demjenigen des Chrysens identisch ist und deren Mischschmelzpunkt mit reinem Chrysen keine Erniedrigung ergab. Aus einer darüber liegenden weisslich-blau fluoreszierenden Zone wurden 75 mg gelb fluoreszierende Krystalle (Smp. 171°) von gelber Eigenfarbe erhalten. Aus einer gelb gefärbten Zone konnten 10 mg grün fluoreszierende Krystalle (Smp. 296°) von gelber Eigenfarbe gewonnen werden. Auf Grund der Elementaranalyse dürfte es sich bei beiden gelben Substanzen um Kohlenwasserstoffe handeln, die von einer sauerstoffhaltigen Verunreinigung nicht restlos befreit werden konnten.

Gelb fluoreszierende Krystalle:

Smp. 171° C 92,67 H 5,25%
Mol.-Gew. (Campher) 283.

¹⁾ Vgl. *Clar, Erich*, Aromatische Kohlenwasserstoffe. Berlin 1941.

Grün fluoreszierende Krystalle:

Smp. 296° C 90,74 H 6,22%

Mol.-Gew. (Lactam von cis-Hexahydro-benzoesäure) 390.

Ausser den 3 erwähnten Substanzen wurde noch in sehr kleiner Menge ein rot kristallisierender Stoff vom Smp. 262° isoliert.

Isolierung von Chrysen und anderen fluoreszierenden Stoffen aus Holzteer.

Durch Ausdestillieren der bis zu 340° siedenden Anteile wurden aus 100 g Holzteer als Rückstand 38 g Pech erhalten, das pulverisiert und mit Benzol im *Soxhlet* extrahiert wurde. Der erhaltene Extrakt wurde den gleichen Prozeduren unterworfen wie sie zum Aufarbeiten des Erdextraktes angewandt worden waren und ergab eine Ausbeute von 250 mg Chrysen, 550 mg eines gelb fluoreszierenden Stoffes (Smp. 210°) und 20 mg einer grün fluoreszierenden Substanz (Smp. 315°). Die beiden gelb gefärbten Stoffe sind mit den aus Erde isolierten gelben Substanzen nicht identisch, da sie andere Schmelzpunkte und Ultraviolettabsorptionsspektren besitzen (Fig. 2). Auch aus Teer konnte in kleinen Mengen ein rot kristallisierender Stoff (Smp. 213°) isoliert werden, der möglicherweise mit dem aus Erde isolierten roten Stoff identisch ist.

Gelb fluoreszierende Krystalle:

Smp. 210° Mol.-Gew. (Campher) 230.

Grün fluoreszierende Krystalle:

Smp. 315° Mol.-Gew. (Lactam von cis-Hexahydro-amino-benzoesäure) 417.

Analytisches Laboratorium der
F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G. Basel.

197. Etudes sur les matières végétales volatiles L¹).

Etudes dans les séries des méthyl-3-linalols, des méthyl-3-citral et des méthyl-6-ionones

par Y.-R. Naves, A. V. Grampoloff et P. Baehmann.

(14 VII 47)

La composition C₁₄H₂₂O de l'irone ayant été reconnue, on a supposé que cette cétone, ou tout au moins l'un des constituants de l'éventuel mélange connu sous ce nom, est une méthyl-6-ionone²) (IX). Cette hypothèse expliquait la déshydratation d'irone en irène (ou tétraméthyl-1,1,2,6-tétraline³) (X) sans faire appel à un mécanisme de transposition. *Kilby et Kipping*⁴); *Ruzicka et Schinz*⁵) ont entrepris la synthèse de méthyl-6-ionones; seuls ces derniers ont atteint leur objectif, mais le produit obtenu différait de l'irone par ses caractères olfactifs ou physiques et par le p. de f. de la phényl-4-semi-

¹) XLIXème Communication: *Helv.* 30, 1219 (1947).

²) *Ruzicka, Seidel, Schinz, Helv.* 16, 1147 (1933).

³) *ibid.*: *Ruzicka, Schinz, Helv.* 23, 959 (1940); *Ruzicka, Seidel, Firmenich, Helv.* 24, 1434 (1941).

⁴) *Soc.* 1939, 435.

⁵) *Helv.* 23, 959 (1940).

carbазone. La tétrahydro-méthyl-6-ionone s'est révélée elle aussi différente de la tétrahydro-irone. Une telle différence pourrait être la conséquence de stéréoisoméries liées aux ramifications portées en 2, 3, 6 par le noyau. Mais un certain nombre de faits reconnus ultérieurement militent en faveur d'une structure cyclohepténique de l'irone — ou du principal constituant de l'éventuel mélange appelé irone —: ces faits sont notamment puisés dans l'étude de l'ozonolyse de l'irone¹), de celle du dihydro-irane résultant de la réduction selon *Wolff-Kishner* de la dihydro-irone²) et dans l'identité (au pouvoir rotatoire près), ou tout au moins la grande analogie, de la tétrahydro-irone obtenue à partir d'essence d'iris avec la tétrahydro-irone synthétique édiflée à partir de la triméthyl-1,1,7-cycloheptanone-(2)³).

En dépit des observations faites par *Ruzicka* et *Schinz* sur la méthyl-6-ionone, l'étude de cette cétone demeurerait intéressante, notamment dans le but de connaître des produits définis et non un mélange de cétones isomères et aussi afin d'éclairer le rôle d'intermédiaire qu'elle paraît jouer dans la transformation de l'irone cyclohepténique en irène.

Nous avons tout d'abord entrepris la synthèse du méthyl-3-linalol suivant la voie déjà parcourue par *Kilby* et *Kipping*. Il semble que le bromo-1-diméthyl-2,3-butène-(2) obtenu par l'addition de l'acide bromhydrique au diméthyl-2,3-butadiène soit un produit stéréochimiquement défini car la diméthyl-2,3-heptène-2-one-(6) synthétisée au départ de ce réactif ne donne qu'une semicarbazone. La formation d'isomères dans lesquels la liaison éthylénique se trouverait en 1 et non en 2 est peu vraisemblable en raison du même fait et de la stabilité d'une liaison éthylénique fixée entre deux atomes de carbone tertiaires. Il s'ensuit que l'on n'obtient qu'un des méthyl-3-linalols.

Kilby et *Kipping* ont échoué en tentant de préparer le méthyl-3-géraniol à partir de son isomère tertiaire par l'action de l'acide trichloracétique. Ils ont atteint un produit oxydique auquel ils ont attribué une structure pyranique. Un essai d'isomérisation du bromure de méthyl-3-linalyle en bromure primaire leur a aussi été un insuccès.

En dépit de ces tentatives infructueuses, nous avons réussi à préparer l'acétate de méthyl-3-géranyle (vraisemblablement mélangé de son stéréoisomère) à partir de l'acétate de méthyl-3-linalyle. La réaction du méthyl-3-géraniol (ou nérol) avec l'acétone, en présence de tertio-butylate d'aluminium⁴) ou de phénolate d'aluminium⁵), nous a donné des méthyl-3-pseudo-ionones. Toutefois, nous les avons atteintes encore plus économiquement en préparant les méthyl-3-

¹) *Ruzicka, Seidel, Schinz, Pfeiffer*, *Helv.* **25**, 188 (1942).

²) *Ruzicka, Seidel, Firmenich*, *Helv.* **24**, 1435 (1941).

³) *v. Sprecher*, *Synthetische Versuche auf dem Gebiet des Irons*, Diss. E.T.H., Zürich, 1943, p. 36.

⁴) *Oppenauer*, *R.* **56**, 141 (1937); *Bersin*, *Z. angew. Ch.* **53**, 266 (1940).

⁵) *Kuwada, Joyama*, *C.* **1938**, II, 1612.

citraux par l'oxydation chromique du méthyl-3-linalol et en condensant ceux-ci avec l'acétone.

Le mélange des méthyl-3-pseudo-ionones a été cyclisé en présence d'acide sulfurique en méthyl-6, α -ionone. Cette cétone a été définie par l'obtention de sa phényl-4-semicarbazone et de sa dinitro-2,4-phénylhydrazone. La structure α a été démontrée par l'examen des caractères physiques et notamment de la dispersion de réfraction¹⁾. Traitée par l'iode selon *Bogert* et *Fourmann*²⁾, cette méthyl-6-ionone a donné l'irène, identifié par oxydation en «trioxy-déshydro-irène» de *Tiemann*³⁾.

Nous avons tenté en vain d'obtenir la méthyl-6, β -ionone en utilisant la technique de *Köster*⁴⁾. Cette cétone est détruite par l'éthylate de sodium.

La méthyl-6-ionone brute a été hydrogénée en alcool saturé qui a été oxydé par l'acide chromique. La tétrahydro-méthyl-6-ionone présente des caractères fort semblables à ceux des préparations de tétrahydro-irones provenant de l'irone de l'essence d'iris ou de la synthèse, et qui ont été décrites par *v. Sprecher*⁵⁾.

	d_4^{20}	n_D^{20}	EM _D	p. de f. semicarbazones
<i>Tétrahydro-irones (v. Sprecher)</i>				
Synthétique	0,9223	1,4749	-0,46	176—178°
Ex. irone d'ess. d'iris . . .	0,9213	1,4745	-0,48	203—204°
<i>Tétrahydro-méthyl-6-ionone</i>				
Ce travail	0,9226	1,4743	-0,59	199—200° ⁶⁾

Les caractères de nos préparations de méthyl-6-ionone et d'irone sont très voisins et diffèrent profondément de ceux de la préparation de méthyl-6-ionones décrite par *Ruzicka* et *Schinz*⁷⁾.

	d_4^{20}	n_D^{20}	EM _D	p. de f. phényl-4-semicarbazones
<i>Méthyl-6-ionones</i>				
selon <i>Ruzicka</i> et <i>Schinz</i> . .	0,9508	1,5118	1,33	165—166°
Ce travail	0,9346	1,50131	1,30	174,5—175°
<i>Irone</i>				
de l'ess. d'iris	0,9367	1,50106	1,12	162,5—163°

¹⁾ *Naves, Bachmann*, Helv. 26, 2154 (1943).

²⁾ Am. Soc. 55, 4674 (1933); cf. Helv. 26, 2163 (1943).

³⁾ B. 31, 809 (1898).

⁴⁾ B. 77, 555 (1944).

⁵⁾ *v. Sprecher*, Diss. Zürich, E.T.H., 1943, p. 36.

⁶⁾ *Ruzicka, Schinz*, Helv. 23, 963 (1940) trouvent pour ce dérivé p. de f. = 183—186°.

⁷⁾ Caractères ramenés à 20° ($d_4^{22} = 0,9492$; $n_D^{22} = 1,511$).

Voici les comparaisons entre les caractères des produits préparés et ceux de leurs homologues inférieurs, les valeurs relatives à ceux-ci étant ramenées à 20° par le calcul ($\Delta d/\Delta t = 0,0008$; $\Delta n/\Delta t = 0,00042$):

	d_4^{20}	n_D^{20}	EM_D	bibl.
Déshydro-méthyl-3-linalol . . .	0,8888	1,46932	+ 0,13	—
Déshydro-linalol	0,8815	—	—	1)
Méthyl-3-linalol	0,8737	1,46708	- 0,18	—
Linalol	0,8626	1,46238	+ 0,15	2)
—	0,8624	1,4626	+ 0,22	3)
Méthyl-3-citrals (mél.)	0,8990	1,49352	+ 1,73	—
Citrals (mél.)	0,8873	1,48945	+ 1,94	4)
Citrals	0,8868	1,4882	+ 1,78	5)
Méthyl-3-géranol (nérol) . . .	0,8919	1,48142	+ 0,10	—
Géranol	0,8804	1,4773	+ 0,53	—
Nérol	0,8792	1,4741	+ 0,31	6)
Méthyl-3-pseudo-ionones . . .	0,9014	1,53454	+ 5,50	—
Pseudo-ionones	{ 0,8973	{ 1,5305	{ + 5,38	7)
	{ 0,8949	{ 1,5311	{ + 5,67	
Méthyl-6, α -ionone	0,9342	1,5013	+ 1,30	—
α -Ionone	0,9319	1,49818	+ 1,35	8)
Tétrahydro-méthyl-6-ionone . .	0,9226	1,4743	- 0,59	—
Tétrahydro-ionone	0,9119	1,4652	- 0,47	9)

A la suite de ces divers travaux nous avons préparé des homologues des méthyl-3-pseudo-ionones et des méthyl-6-ionones en substituant la n-butanone à l'acétone. Le mélange de diméthyl-ionones réalisé, renfermant une part d'isomères β d'après la dispersion de réfraction, ne peut être comparé à la méthyl-3'-ionone précédemment décrite que compte tenu de ces réserves.

	d_4^{20}	n_D^{20}	EM_D
Diméthyl-ionone	0,9356	1,50138	+ 1,03
Méthyl-ionone	0,9345	1,50188	+ 1,37

1) Ruzicka, *Fornasir*, Helv. 2, 185 (1919); voy. ég. Rupe, Lang, Helv. 12, 1135 (1929); Barbe, Bl. Inst. Pin, 1929, 247.

2) Ber. Schimmel, Okt. 1911, 139.

3) Glichitch, *Naves*, Parfums France 11, 166, 239 (1933).

4) v. Auwers, *Eisenlohr*, J. pr. [2] 84, 14 (1911).

5) *Naves*, Parfums France 9, 64 (1931).

6) Glichitch, *Naves*, Parfums France 11, 166 (1933).

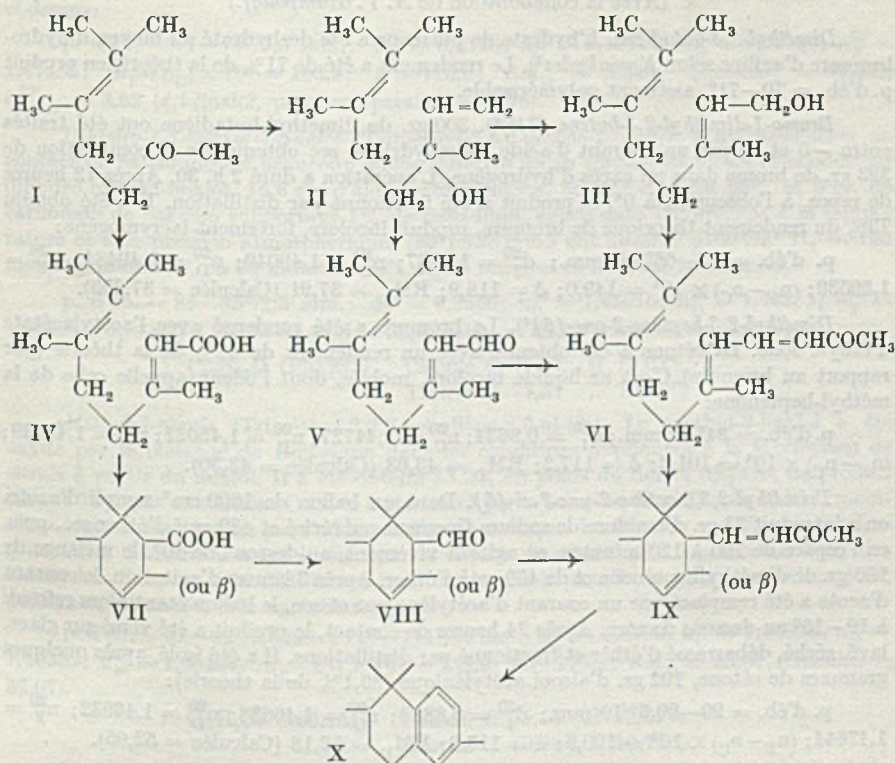
7) v. Auwers, *Eisenlohr*, J. pr. [2] 84, 66 (1911); cf. Knoevenagel, Oelbermann, J. pr. [2] 102, 309, 327 (1921).

8) *Naves*, *Bachmann*, Helv. 26, 2155 (1943).

9) *Kandel*, Thèse, Paris, 1938, p. 36; cf. *Naves*, *Bachmann*, op. cit.

Nous avons étudié les spectres *Raman* de la plupart des produits décrits et nous les avons comparés à ceux de leurs homologues inférieurs.

Les effets éthénoïdiques sont parfaitement caractéristiques. La fréquence de la liaison isopropylidénique est voisine de 1665 cm.^{-1} dans les spectres des produits aliphatiques décrits. La présence d'un groupe méthyle en 3 n'a pas modifié sensiblement sa valeur, alors que d'après les schémas d'*Hayashi*¹⁾, de *Matsuno* et *Han*²⁾ elle eût dû être abaissée d'environ 10 cm.^{-1} . La fréquence correspondant au méthylène terminal est $1636\text{--}1638\text{ cm.}^{-1}$ ³⁾. Celle de la liaison acétylénique du déshydro-méthyl-linalol est 2112 cm.^{-1} ; valeur normale⁴⁾.



L'effet de conjugaison déprime la valeur éthénoïdique à 1626 cm.^{-1} chez les citrals comme chez les méthyl-3-citrals. Les fréquences éthénoïdiques sont sensiblement les mêmes, sinon identiques, chez l' α -ionone et la méthyl-6, α -ionone, et très voisines chez l'irone. Tant

¹⁾ Sc. Pap. Inst. Phys. Chem. Res. Tokyo 23, 274 (1934); 25, 91 (1934); 27, 99 (1935).

²⁾ Bl. Soc. chim. Japon 10, 220 (1935).

³⁾ Voy. Naves, Helv. 30, 280 (1947).

⁴⁾ Cf. Grédy, Ann. chim. [11] 4, 13 (1935); van Risseghem, Bl. Soc. chim. Belg. 47, 271 (1938).

chez les citrals que chez les ionones, l'effet du carbonyle se confond avec celui de la liaison éthénoïdique non conjuguée. La méthyl-6, α -ionone développe un effet 495/496 cm.^{-1} intense qui est absent du spectre de l' α -ionone. Nous avons reproduit pour comparaison le spectre du dihydro-cyclogéranolène étudié par Dupont et Dulou¹).

Partie expérimentale.

Les microanalyses ont été effectuées par Mlle D. Hohl. Les p. de f. sont corrigés. δ représente la dispersion spécifique de la réfraction dans l'intervalle F—C.

I. Synthèse des méthyl-3-citrals.

(Avec la collaboration de A. V. Grampoloff.)

Diméthyl-2,3-butadiène. L'hydrate de pinacone a été déshydraté au moyen d'hydrobromure d'aniline selon Kyriakides²). Le rendement a été de 71% de la théorie en produit p. d'éb. = 70—71°, aisément polymérisable.

Bromo-1-diméthyl-2,3-butène-(2)³4). 300 gr. de diméthyl-butadiène ont été traités entre -5 et 0° par un courant d'acide bromhydrique sec obtenu par la combustion de 323 gr. de brome dans un excès d'hydrogène. L'opération a duré 2 h. 30. Après 72 heures de repos, à l'obscurité, à 0°, le produit a été fractionné par distillation. Il a été obtenu 73% du rendement théorique de bromure, produit incolore, fortement lacrymogène:

p. d'éb. = 65—66°/40 mm.; $d_4^{20} = 1,2537$; $n_D^{20} = 1,49049$; $n_D^{20} = 1,49484$; $n_F^{20} = 1,50539$; $(n_F - n_C) \times 10^4 = 149,0$; $\delta = 118,9$; $RM_D = 37,91$ (Calculée = 37,205).

Diméthyl-2,3-heptène-2-one-(6)⁴). Le bromure a été condensé avec l'acétylacétate d'éthyle sodé. La cétone a été obtenue avec un rendement de 88% de la théorie (par rapport au bromure). C'est un liquide incolore, mobile, dont l'odeur rappelle celle de la méthyl-hepténone:

p. d'éb. = 84°/17 mm.; $d_4^{20} = 0,8634$; $n_D^{20} = 1,44727$; $n_D^{20} = 1,45022$; $n_F^{20} = 1,45730$; $(n_F - n_C) \times 10^4 = 101,2$; $\delta = 117,2$; $RM_D = 43,63$ (Calculée = 43,30).

Triméthyl-2,3,6-octène-2-yne-7-ol-(6). Dans un ballon de 1000 cm^3 rempli d'azote, on a introduit 33 gr. d'amidure de sodium finement pulvérisé et 430 cm^3 d'éther sec, puis, en l'espace de 100 à 120 minutes, en agitant vivement, au-dessous de 10°, le mélange de 100 gr. de diméthylhepténone et de 450 cm^3 d'éther. Après 3 heures d'agitation, le courant d'azote a été remplacé par un courant d'acétylène pur et sec, le ballon étant alors refroidi à 10—15° au-dessous de zéro. Après 24 heures de contact, le produit a été versé sur glace, lavé, séché, débarrassé d'éther et fractionné par distillations. Il a été isolé, après quelques grammes de cétone, 102 gr. d'alcool acétylénique (86,1% de la théorie):

p. d'éb. = 99—99,5°/10 mm.; $d_4^{20} = 0,8888$; $n_D^{20} = 1,46638$; $n_D^{20} = 1,46932$; $n_F^{20} = 1,47644$; $(n_F - n_C) \times 10^4 = 100,6$; $\delta = 113,2$; $RM_D = 52,18$ (Calculée = 52,05).

$C_{11}H_{18}O$ (166,254)	Calculé C 79,45	H 10,67%
	Trouvé „ 79,56	„ 10,84%

Méthyl-3-linalol (Triméthyl-2,3,6-octadiène-2,7-ol-(6)). 100 gr. d'alcool acétylénique mis au contact de 300 cm^3 d'alcool et de 7,5 gr. de nickel Raney ont absorbé en 135 minutes 15000 cm^3 H_2 (20°; 730 mm.) dont 50% en 68 minutes; 75% en 102 minutes et 90% en 122 minutes.

¹) Atti Congr. Int. chim. Roma 3, 128 (1938).

²) Am. Soc. 36, 991 (1914).

³) Cf. Claisen, J. pr. [2] 105, 86 (1922); Farmer, Marshall, Soc. 1931, 129.

⁴) Kilby, Kipping, Soc. 1939, 437; Ruzicka, Schinz, Helv. 23, 959 (1940).

Le produit a été rectifié par distillation. Le spectre *Raman* montre que l'alcool acétylénique est presque entièrement transformé:

p. d'éb. = 77—78°/3,6 mm.; 94—95°/10 mm.; $d_4^{20} = 0,8737$; $n_C^{20} = 1,46418$; $n_D^{20} = 1,46708$; $n_F^{20} = 1,47417$; $(n_F - n_C) \times 10^4 = 100,1$; $\delta = 114,6$; $RM_D = 53,41$ (Calculée = 53,59).

$C_{11}H_{20}O$ (168,270) Calculé C 78,49 H 11,99%
 Trouvé „ 78,62 „ 11,97%

La même hydrogénation a été effectuée sur fer catalyseur résultant de l'attaque de ferro-aluminium selon les prescriptions de *Paul*. L'opération a été conduite dans un autoclave oscillant, en acier; 45 gr. d'alcool acétylénique, 45 cm³ d'alcool, 3 gr. de fer chauffés à 135—140° sous une pression d'hydrogène de 50 kg. par cm² ont absorbé la quantité théorique de ce gaz en 160 minutes.

Les caractères du produit obtenu étaient sensiblement identiques à ceux relatés ci-dessus:

p. d'éb. = 77—78°/3,5 mm.; $d_4^{20} = 0,8726$; $n_C^{20} = 1,46417$; $n_D^{20} = 1,46720$; $n_F^{20} = 1,47455$; $(n_F - n_C) \times 10^4 = 103,8$; $\delta = 119,0$; $RM_D = 53,49$ (Calculée = 53,59); $\epsilon_{150m}^{20} = 3,62$ (*d,l*-linalol, pour comparaison = 3,76).

Dihydro-7,8-méthyl-3-linalol (Triméthyl-2,3,6-octène-2-ol-(6)). L'hydrogénation au contact de palladium est beaucoup moins sélective qu'au contact de nickel et conduit au dihydro-méthyl-linalol. 16,6 gr. d'alcool acétylénique, 50 cm³ d'alcool 95% et 5 gr. de carbonate de baryum supportant 1% de palladium, agités dans l'hydrogène à la température et à la pression atmosphériques (20°; 728 mm.) ont absorbé 5100 cm³ H₂ en 190 minutes, dont 50% en 35 minutes; 75% en 53 minutes et 90% en 75 minutes.

p. d'éb. = 84—85°/2,3 mm.; $d_4^{20} = 0,8556$; $n_C^{20} = 1,45016$; $n_D^{20} = 1,45262$; $n_F^{20} = 1,45860$; $(n_F - n_C) \times 10^4 = 84,4$; $\delta = 98,6$; $RM_D = 53,73$ (Calculée = 54,05)¹⁾.

$C_{11}H_{22}O$ (170,286) Calculé C 77,57 H 13,03%
 Trouvé „ 77,57 „ 12,93%

Méthyl-3-citrals (Triméthyl-2,3,6-octadiène-2,6-al-(8)). Le méthyl-3-linalol a été oxydé par le mélange de *Beckmann* dans les conditions appliquées à la fabrication de citrals à partir du linalol. Il a été obtenu 53,2% en poids du linalol disparu, de produit titrant 88% par oximation. Celui-ci a été traité par la solution de sulfite de sodium maintenue légèrement alcaline par l'addition d'acide acétique. La fraction combinée à l'hydrogénosulfite de sodium a été libérée par la lessive de soude. Elle représentait 75% des aldéhydes. Soumise à la distillation fractionnée elle a paru homogène. Son odeur était puissante, citronnée, très agréable:

p. d'éb. = 91—92°/2,8 mm.; 116—117°/10 mm.; $d_4^{20} = 0,8990$; $n_C^{20} = 1,48905$; $n_D^{20} = 1,49352$; $n_F^{20} = 1,50434$; $(n_F - n_C) \times 10^4 = 152,9$; $\delta = 170,1$; $RM_D = 53,80$ (Calculée = 52,07).

$C_{11}H_{18}O$ (166,254) Calculé C 79,45 H 10,67%
 Trouvé „ 79,63 „ 10,72%

La fraction non combinée a été fractionnée par distillation. Elle a livré 16% (de la fraction initiale aldéhydique), d'un mélange à odeur puissante de verveine, titrant 62% (oximétrie):

p. d'éb. = 92—93°/2,6 mm.; $d_4^{20} = 0,9050$; $n_C^{20} = 1,48798$; $n_D^{20} = 1,49232$; $n_F^{20} = 1,50284$; $(n_F - n_C) \times 10^4 = 148,6$.

Semicarbazones des méthyl-3-citrals. Les produits régénérés de leurs combinaisons hydrogénosulfitiques, traités par l'acétate de semicarbazide, ont donné immédiatement les semicarbazones. Par cristallisations dans le méthanol, il a été obtenu une semicarbazone en poudre grenue, p. de f. = 209—209,5°, accompagnée d'une proportion faible de

¹⁾ Cf. Dihydro-linalol (Diméthyl-2,6-octène-2-ol-(6)): *Naves*, Helv. 30, 283 (1947).

semicarbazone plus soluble, se présentant sous la forme de feuillets nacrés, p. de f. = 183—184°.

$C_{12}H_{21}ON_3$ (223,320)	Calculé	C 64,52	H 9,485	N 18,83%
	Trouvé (209—209,5°)	„ 64,53	„ 9,36	„ 18,64%
	Trouvé (183—184°)	„ 64,36	„ 9,40	„ 19,09%

Les produits régénérés par l'hydrolyse des deux semicarbazones avaient des odeurs citronnées intenses et similaires, ils coloraient identiquement le réactif à la m-phénylène-diamine. Les semicarbazones paraissent être celles de méthyl-3-citral stéréoisomères.

La fraction aldéhydrique qui a échappé à l'action du sulfite de sodium a donné un mélange de ces semicarbazones renfermant proportionnellement plus de produit fondant à 183—184°.

Dinitro-2,4-phénylhydrazone. 0,2 gr. de semicarbazone fondant à 209—209,5° ont été transformés en dinitro-2,4-phénylhydrazone de la manière usuelle. Ce dérivé, recristallisé dans le méthanol, se présente sous la forme d'aiguilles rouge orangé vif p. de f. = 145,5—146°.

$C_{17}H_{22}O_4N_4$ (346,378)	Calculé	C 58,93	H 6,405	N 16,18%
	Trouvé „	58,76	„ 6,20	„ 16,12%

II. Synthèse des méthyl-3-pseudo-ionones.

Méthyl-3-géranol (Triméthyl-2,3,6-octadiène-2,6-ol-(8)) à partir de l'acétate de méthyl-3-linalyle. 53,5 gr. de méthyl-3-linalol ont été traités par 50 gr. d'anhydride acétique, d'abord 8 heures au bain-marie, ensuite 16 heures à reflux. Le mélange en résultant, fractionné par distillation, a livré, en outre des intermédiaires: 15,1 gr. d'un mélange constitué principalement par un oxyde cyclique $C_{11}H_{18}O$ ou $C_{11}H_{20}O$:

p. d'éb. = 66—68°/5 mm.; $d_4^{20} = 0,8568$; $n_D^{20} = 1,45364$; $n_D^{20} = 1,45679$; $n_F^{20} = 1,46442$; $(n_F - n_C) \times 10^4 = 107,8$.

$C_{11}H_{20}O$ (168,270)	Calculé	C 78,49	H 11,99%
$C_{11}H_{18}O$ (166,254)	Calculé „	79,45	„ 10,67%
	Trouvé „	77,75; 77,74	„ 11,85; 11,58%

Ce produit donne une combinaison hexacyanoferrique(II) paraissant renfermer 2 molécules d'eau.

$C_{28}H_{52}N_6FeO_4$ (592,584)	Calculé	C 56,75	H 8,84	N 14,18	Fe_2O_3 13,47%
$C_{28}H_{48}N_6FeO_4$ (588,552)	Calculé „	57,11	„ 8,22	„ 14,29	„ 13,59%
	Trouvé „	56,53	„ 8,09	„ 14,59	„ 13,75%

19,1 gr. d'un mélange d'esters renfermant l'acétate de méthyl-3-géranyle (méthyl-3-néryle):

p. d'éb. = 98—104°/4 mm.; $d_4^{20} = 0,9531$ —0,9497; $n_D^{20} = 1,4556$ —1,4658.

Ce dernier produit a été saponifié par reflux au contact d'une solution alcoolique n de potasse. La fraction alcoolique en résultant (17,4 gr.) a été traitée par 20 gr. d'anhydride phtalique durant 4 heures, au contact de benzène bouillant. Des esters phtaliques, il a été régénéré par saponification 6,4 gr. d'alcools primaires dont l'odeur rappelle celle du géranol:

p. d'éb. = 93—94°/2 mm.; 119—120°/10 mm.; $d_4^{20} = 0,8919$; $n_C^{20} = 1,47818$; $n_D^{20} = 1,48142$; $n_F^{20} = 1,48928$; $(n_F - n_C) \times 10^4 = 111,0$; $\delta = 124,5$; $RM_D = 53,69$ (Calculée = 53,59).

$C_{11}H_{20}O$ (168,270)	Calculé	C 78,49	H 11,99%
	Trouvé „	78,46	„ 12,02%

L'opération a été répétée à partir d'acétate de méthyl-3-linalyle rectifié:

p. d'éb. = 92°/2 mm.; $d_4^{20} = 0,9103$; $n_C^{20} = 1,45293$; $n_D^{20} = 1,45572$; $n_F^{20} = 1,46248$;
 $(n_F - n_C) \times 10^4 = 95,5$; $\delta = 104,9$; $RM_D = 62,73$ (Calculée = 62,95); $\epsilon_{150m}^{20} = 4,09^1$.

$C_{13}H_{22}O_2$ (210,306)	Calculé	C 74,22	H 10,55%
	Trouvé „	73,99	„ 10,43%

¹) Acétate de linalyle: 4,13 (*Naves*, Helv. 29, 561 (1946)).

en chauffant cet ester 130 heures à 125° avec le cinquième de son poids d'acide acétique cristallisable. Le rendement a été du même ordre que ci-dessus.

*Méthyl-géraniol à partir du bromure de méthyl-linalyle*¹). 60 gr. de méthyl-linalol et 2 gr. de pyridine ont été coulés, en agitant, en 45 minutes, entre 0 et 5°, dans 42 gr. de tribromure de phosphore additionné de 1 gr. de pyridine et dilué dans 100 cm³ d'éther de pétrole distillant entre 60 et 80°. Après repos d'une nuit, durant lequel le mélange a atteint la température du laboratoire, le tout a été porté 1 heure à reflux. Après traitement par la solution d'hydrogénocarbonate de sodium et repos de 72 heures entre 10 et 12°, le produit, distillé, a livré 49 gr. de bromures:

p. d'éb. = 94—95°/4 mm.; $d_4^{20} = 1,0957$; $n_C^{20} = 1,49318$; $n_D^{20} = 1,49673$; $n_F^{20} = 1,50534$; $(n_F - n_C) \times 10^4 = 121,6$.

C₁₁H₁₉Br (231,178) Calculé Br 34,55 Trouvé Br 33,28; 33,11%

La transformation en ester acétique a été tentée en coulant, en 12 minutes, 15 gr. de bromure dans la dissolution de 10 gr. d'acétate de sodium anhydre dans 10 cm³ d'acide acétique bouillant.

Le produit principal de la réaction est un mélange d'homoterpènes:

p. d'éb. = 176,5—177,5°/732 mm.; $d_4^{20} = 0,8079$ —0,8109; $n_C^{20} = 1,46023$ —1,46197; $n_D^{20} = 1,46354$ —1,46527; $n_F^{20} = 1,47158$ —1,47327; $(n_F - n_C) \times 10^4 = 113,5$ —113,0; $\delta = 140,5$ —139,5.

C₁₁H₁₈ (150,244) Calculé C 87,92 H 12,09%
Trouvé „ 87,84 „ 12,26%

Il a été obtenu 1,8 gr. d'esters acétiques.

Le traitement du bromure par l'acétate de potassium en milieu acétonique anhydre²) ne donne pas un résultat beaucoup plus favorable. 40 gr. de bromure, agités durant 60 heures et ensuite portés 8 heures à reflux, en présence de 120 gr. d'acétate de potassium et de 500 cm³ d'acétone ont conduit à 7,5 gr. d'esters acétiques. Le mélange d'alcools issu de la saponification de ceux-ci a été phtalisé. Il a été obtenu 5,5 gr. de méthyl-3-géraniol (évent. aussi méthyl-3-nérol), de caractères pratiquement identiques à ceux relatés ci-dessus.

Méthyl-3-pseudo-ionones (Triméthyl-2,3,6-undécatène-2,6,8-one-(10)) à partir des méthyl-3-citralis. Le mélange des méthylcitralis décrit ci-dessus a été condensé avec l'acétone suivant la technique utilisée pour préparer la pseudo-ionone. Il a été obtenu 96,6% de la théorie d'un produit presque incolore, mobile:

p. d'éb. = 127—128°/3,2 mm.; $d_4^{20} = 0,9014$; $n_C^{20} = 1,52688$; $n_D^{20} = 1,53454$; $n_F^{20} = 1,55312$; $(n_F - n_C) \times 10^4 = 262,4$; $\delta = 291,1$; $RM_D = 71,16$ (Calculée = 65,46).

C₁₄H₂₂O (206,316) Calculé C 81,49 H 10,76%
Trouvé „ 81,28 „ 10,54%

Méthyl-3-pseudo-ionones à partir du méthyl-3-géraniol. Il a été fait usage de la réaction d'Oppenauer³) et de tertio-butylate d'aluminium. L'emploi de phénolate d'aluminium s'est révélé moins satisfaisant. Il a été obtenu 75% de la théorie, par rapport au méthyl-3-géraniol disparu, d'un mélange de méthyl-3-pseudo-ionones de caractères très voisins de ceux relatés ci-dessus.

Semicarbazones de méthyl-3-pseudo-ionones. Ces préparations de méthyl-pseudo-ionones, traitées par l'acétate de semicarbazide, ont donné rapidement des mélanges de semicarbazones qui ont été résolus par cristallisations dans l'alcool méthylique. La moins soluble se présente comme une poudre grenue devenant jaune or à la lumière, p. de f. =

¹) Cf. Dupont, Labaune, C. 1910, II, 734; Prévost, Ann. chim. [10] 10, 166 (1928).

²) Cf. Ruzicka, Firmenich, Helv. 22, 392 (1939); Karrer et coll., Helv. 26, 1749 (1943).

³) Batty, Burawoy, Harper, Heilbronn, Jones, Soc. 1938, 175; Yamashita, Hongo, J. Chem. Soc. Japan 63, 1335 (1942); Tavel, Thèse, E.P.F., Zürich 1946, p. 54.

190—190,5°, et la plus soluble, sous la forme de feuillets nacrés, demeurant incolores, p. de f. = 177—177,5°.

$C_{15}H_{25}ON_3$ (263,374)	Calculé	C 68,38	H 9,57	N 15,96%
	Trouvé (190—190,5°)	„ 68,53	„ 9,41	„ 16,12%
	Trouvé (177—177,5°)	„ 68,45	„ 9,51	„ 16,13%

Phényl-4-semicarbazones. Il a été obtenu deux dérivés, séparés par cristallisations dans le mélange de 2 p. d'alcool méthylique et de 1 p. de benzène. La plus soluble a été recristallisée dans l'alcool méthylique. La première, fondant à 182—182,5° est jaune serin, l'autre, fondant à 171,171,5° est incolore.

$C_{21}H_{29}ON_3$ (339,466)	Calculé	C 74,28	H 8,62	N 12,36%
	Trouvé (182—182,5°)	„ 74,21	„ 8,59	„ 12,12%
	Trouvé (171—171,5°)	„ 74,45	„ 8,21	„ 12,25%

III. Synthèse de méthyl-6-ionones.

Méthyl-6-ionones (Tétraméthyl-1,1,3,6-[butène-2¹-one-2³]-2-cyclohexène-2 (ou 3)). Les méthyl-pseudo-ionones ont été cyclisées au moyen d'acide sulfurique concentré. Il a été obtenu 82% de produit rectifié par distillation:

p. d'éb. = 110—112°/3,2 mm.; $d_4^{20} = 0,9355$; $n_C^{20} = 1,49321$; $n_D^{20} = 1,49703$; $n_F^{20} = 1,50269$; $(n_F - n_C) \times 10^4 = 130,8$; $RM_D = 64,50$ (Calculée = 63,73).

$C_{14}H_{22}O$ (206,316)	Calculé	C 81,49	H 10,76%
	Trouvé	„ 81,51	„ 10,72%

Phényl-4-semicarbazone. 1 gr. de la préparation précédente a donné 1,38 gr. recristallisés dans l'alcool 95%, (84% de la théorie) de phényl-4-semicarbazone, feutre de cristaux incolores, p. de f. = 174,5—175,5°:

$C_{21}H_{29}ON_3$ (339,466)	Calculé	C 74,28	H 8,62	N 12,36%
	Trouvé	„ 74,37	„ 8,61	„ 12,66%

Dinitro-2,4-phénylhydrazone. A partir de 0,5 gr. de phényl-4-semicarbazone, il a été obtenu 0,55 gr. de dinitro-phénylhydrazone recristallisée dans l'alcool méthylique, cristaux orangés vifs, p. de f. 102,5—103°:

$C_{20}H_{26}O_4N_4$ (386,440)	Calculé	C 62,14	H 6,78	N 14,51%
	Trouvé	„ 62,09	„ 6,78	„ 14,65%

Passage à l'irène (Tétraméthyl-1,1,2,6-tétraline). 10 gr. de méthyl-6-ionone et 0,2 gr. d'iode ont été chauffés dans un ballon *Claisen* jusqu'à 250°, au bain d'huile. La pression a été progressivement ramenée à 10 mm., entre 240 et 250°. Le même traitement a été répété sur les 9,5 gr. de distillat. Le produit obtenu, redistillé sur sodium, pesait 5,7 gr., p. d'éb. = 94—95°/3,1 mm.:

p. d'éb. = 94—95°/3,1 mm.; $d_4^{20} = 0,9332$; $n_C^{20} = 1,51732$; $n_D^{20} = 1,52168$; $n_F^{20} = 1,53226$; $(n_F - n_C) \times 10^4 = 149,4$; $\delta = 160,1$; $RM_D = 61,47$ (Calculée = 61,45).

$C_{14}H_{20}$ (188,30)	Calculé	C 89,29	H 10,71%
	Trouvé	„ 89,38	„ 10,80%

Oxydation en trioxy-déshydro-irène (α [méthyl-4-carboxyphényl]-isopropyl-méthyl-cétone¹). A 2,80 gr. de trioxyde de chrome dissous dans 3 cm³ d'eau et 7 cm³ d'acide acétique, ont été ajoutés peu à peu, en agitant, 2 gr. d'irène. Après 4 heures de contact à la température du laboratoire, le mélange a été porté 15 minutes à 60°. La fraction acide, floconneuse, insoluble dans l'acide chlorhydrique dilué, a été recristallisée dans le benzène. Elle pesait 0,37 gr. et fondait à 155—155,5°. Le mélange avec le produit obtenu à partir de l'irène résultant du traitement d'irène a montré le même p. de f.

Déshydrogénation en triméthyl-1,2,6-naphtalène. 2 gr. d'irène et 2 gr. de sélénium en poudre ont été chauffés durant 36 heures au bain de métal, à reflux, à 260—285°. Le

¹) Cf. *Tiemann, Krüger*, B. 26, 2683 (1893); *Bogert, Apfelbaum*, Am. Soc. 60, 930 (1938).

produit de la réaction a été pulvérisé, ensuite extrait par l'éther et rectifié par distillation. 0,2 gr. de la fraction p. d'éb. = 98—103°/1,5 mm.; $n_D^{20} = 1,6010$, ont été transformés en picrate p. de f. = 122—123° ne donnant pas de dépression de ce p. de f. en mélange avec le picrate de triméthyl-1,2,6-naphtalène synthétique.

$C_{19}H_{17}O_7N_3$ (399,350) Calculé C 57,14 H 4,29 N 10,52%
 Trouvé ,, 56,96 ,, 4,38 ,, 10,59%

Méthyl-6-ionone régénérée de la phényl-4-semicarbazone fondant à 174,5—175,5°. 25 gr. de phényl-semicarbazone, 30 gr. d'anhydride phtalique, 60 gr. d'eau et 140 gr. de glycol ont été chauffés dans un appareil à distillation continue. L'hydrolyse, traduite par la distillation de cétone, est fort longue. Elle a été interrompue après 30 heures. Il avait été distillé 13,6 gr. de méthyl-6-ionone (86% de la théorie), dont 50% en 12 heures et 75% en 20 heures. Il en a été réobtenu la phényl-semicarbazone fondant à 174,5—175,5°. Le solde, fractionné par distillation, s'est révélé sensiblement homogène:

p. d'éb. = 108—109°/3 mm.; $d_4^{20} = 0,9346$; $n_C^{20} = 1,49743$; $n_D^{20} = 1,50131$; $n_F^{20} = 1,51071$; $(n_F - n_C) \times 10^4 = 132,8$; $\delta = 142,1$; $RM_D = 65,03$ (Calculée = 63,73); $M \times n_D^{20} = 310,40$ (Calculée = 304,04); $\epsilon_{150m}^{20} = 10,85$; $\mu = 3,31$.

Essai de passage à la méthyl-6,β-ionone¹. 25,8 gr. de méthyl-6-α-ionone ont été introduits à 0°, en agitant, dans la solution d'éthylate de sodium préparée à l'aide de 3 gr. de sodium et de 60 cm³ d'alcool. Après 3 jours de contact dans la glacière, la cétone a été libérée par neutralisation à l'aide d'acide acétique, en maintenant la température au-dessous de 5°. Le produit a été rectifié par entraînement dans la vapeur d'eau surchauffée à 100° sous 30 mm. Il a été obtenu 6,4 gr. de méthyl-6,α-ionone et 18,7 gr. de produits de condensation.

Tétrahydro-méthyl-6-ionone. 20 gr. de méthyl-6-ionone brute, 50 cm³ d'acide acétique à 90% et 9,6 gr. de catalyseur Pt(O₂) Adams ont été agités à la pression atmosphérique, à 60°, dans l'hydrogène. Il a été absorbé 7.130 cm³ H₂ (20°; 733 mm; calculé 7270 cm³) en 150 minutes, dont 45% en 50 minutes; 75% en 70 minutes et 90% en 95 minutes. Le produit a été distillé:

p. d'éb. = 111—112°/1,9 mm.; $d_4^{20} = 0,9197$; $n_C^{20} = 1,47670$; $n_D^{20} = 1,47918$; $n_F^{20} = 1,48520$; $(n_F - n_C) \times 10^4 = 85,0$; $\delta = 92,4$; $RM_D = 65,45$ (Calculée = 66,17).

$C_{14}H_{28}O$ (212,356) Calculé C 79,16 H 13,30%
 Trouvé ,, 78,86 ,, 13,12%

18 gr. ont été oxydés par le mélange de 12 gr. d'acide sulfurique, 50 cm³ d'eau et 7,75 gr. de trioxyde de chrome. Il a été obtenu 16,5 gr. de tétrahydro-méthyl-6-ionone rectifiée par distillation:

p. d'éb. = 103—104°/1,5 mm.; $d_4^{20} = 0,9226$; $n_C^{20} = 1,47187$; $n_D^{20} = 1,47428$; $n_F^{20} = 1,48012$; $(n_F - n_C) \times 10^4 = 82,5$; $\delta = 89,4$; $RM_D = 64,07$ (Calculée = 64,66).

$C_{14}H_{26}O$ (210,348) Calculé C 79,93 H 12,46%
 Trouvé ,, 79,87 ,, 12,63%

Semicarbazone de tétrahydro-méthyl-6-ionone. Traitée par l'acétate de semicarbazide cette cétone a donné immédiatement une semicarbazone qui, recristallisée dans l'alcool méthylique, se présentait sous la forme de feuillets incolores fondant à 199—200°.

$C_{15}H_{29}ON_3$ (267,406) Calculé C 67,35 H 10,94 N 15,72%
 Trouvé ,, 66,91 ,, 10,45 ,, 15,64%

Thiosemicarbazone. Préparé de la manière usuelle, ce dérivé se présentait sous la forme de feuillets incolores fondant à 116,5—117°.

$C_{15}H_{29}N_3S$ (283,466) Calculé C 63,55 H 10,31 N 14,83 S 11,31%
 Trouvé ,, 63,55 ,, 9,92 ,, 14,52 ,, 11,52%

¹) Cf. Köster, B. 77, 555 (1944).

Désy- dro- méthyl- linalol	Linalol	Méthyl- linalol	Acétate de linalyle	Acétate de méthyl- linalyle	Citral	Méthyl- citral	α -ionone	Méthyl-6, α -ionone	Irone totale	Irone ex. phényl- semi- carbazone	Dihydro- cyclo- géraniolène
—	—	—	257,4	—	—	253,1	—	265,2	—	227,1	—
—	292,1	—	301,4	—	—	—	297,2	—	—	—	—
—	—	315,1	321,2	323,2	—	—	—	320,3	—	—	—
—	—	337,1	—	—	—	—	—	—	346,1	352,1	—
—	—	—	367,1	—	367,2	—	—	370,1	—	370,1	—
—	—	—	—	—	—	383,3	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	404} bd	—	403} bd	409 an 2
—	—	408,2	—	404,2	—	—	—	413} 2	408,2	417} 2	—
421,10	—	421,2	—	—	—	—	428,2	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	443,1	433,4	435,1	433,1	425 f. 1
—	463} bd	—	456} bd	—	455} bd	—	473,1	—	—	—	462 f. 1
—	477} 3	462,2	472} 2	—	475} 2	—	—	—	—	—	492 f. 1
—	—	—	—	—	495} 2	488,2	—	496,6	495,3	496,2	—
510,3	—	507,2	—	509,3	—	—	502,1	—	517,2	519,1	527, n 4
—	—	—	—	—	—	—	511,1	—	—	—	549, n 5
545,2	550} bd	—	555,2	559,3	—	536,4	548,2	541,1	—	—	—
—	575} 4	—	567,1	—	—	584,1	570,1	564,1	552,1	—	—
—	—	—	—	—	—	—	594,2	585,1	580,1	—	576, n 3
—	612,4	608,2	—	—	—	—	611} bd	620} bd	626,1	625,2	—
—	—	—	625} bd	630,3	633,1	623,1	617} 4	628} 5	—	—	—
—	—	—	633} 7	—	—	—	—	—	638,4	642,3	642,3
656,2	—	—	—	—	—	—	—	—	692,1	680,1	680,1
690,3	—	688,2	684,2	—	—	—	—	—	—	680,1	698, n 8
—	700,3	—	—	—	701,1	701,3	—	—	—	—	—
725,2	—	720,2	—	—	—	726} bd	723,5	—	714,3	715,2	711, n 4
747,8	738,4	755,5	751,3	—	742,1	736} 3	—	—	—	—	—
781,6	773,6	770,5	—	760,3	—	—	—	762,1	—	758,1	—
—	813,6	—	805,3	—	—	—	805,1	806,4	814,5	795} bd	810,3
—	—	836,2	835,2	—	830,2	—	—	—	—	812} 4	821, f 2
—	848,4	—	—	—	846,2	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	860} bd	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	884} 2	—	—	—	—	—
—	889,1	—	—	—	879,1	887} 1	877,2	870,2	870} bd	870,2	—
—	—	—	—	—	—	—	—	895,1	890} 2	890,2	—
912,5	920} bd	915,5	—	—	—	—	—	925,1	—	920,1	910} bd
937,4	938} 5	936,4	925,6	925,3	—	—	—	—	—	—	933} 5

962,3	—	—	—	947,3	966,1	966,1	940} bd	958,3	948} bd	955,2	956, f 4
—	990,3	980,1	—	998} bd	990,6	998,7	960} 3	—	962} 2	—	—
1008,5	—	1015,5	1008} bd	—	—	—	995,5	997,5	995,3	995,5	981, f 4
—	1023} bd	—	1019} 6	1018} 3	—	—	—	—	—	—	—
—	1032} 4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	1041,4	1049,3	—	1036,2	1035,2	1040,2	—
—	—	—	—	—	—	—	—	1054,1	1062,3	1063,2	1058, f 4
1072,1	1080} bd	1072,1	1082,2	1070,2	1088,1	1092,1	1075} bd	—	—	—	—
—	1096} 3	—	1096,2	—	—	—	1080} 2	1093} bd	1108} bd	1093} bd	1087, an 4
—	1126} 3	—	—	—	1122,4	1124,2	1127,2	—	1122} bd	—	—
—	1168,2	1145,1	1163,2	1155,2	1158,3	1145,3	1137,4	1140} 3	1133} 3	1142} 3	—
—	—	—	—	1185,2	1184,6	1189} bd	1188,3	1191} bd	1186} bd	1200} bd	1182} bd
—	1209,3	—	—	—	—	1206} 4	1208,3	1213} 3	1208} 3	1215} 4	1194} 3
—	—	—	1228,2	—	1227} bd	—	—	—	—	—	1217} bd
1230,1	1237,1	—	1245,1	1233,2	1240} 2	—	1250,6	1250,6	1246} bd	1257,4	1242, an 4
1260,2	—	—	—	—	—	—	—	—	1258} 3	—	—
1297,3	1292,8	1292,5	1287} bd	1295,5	1285,3	1297,1	1290,5	1290,5	1294,2	1295,3	1294, f 2
—	—	—	1300} 8	—	—	—	—	—	—	—	—
—	1328} bd	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1340,1	1335} 2	1342,2	1332,2	—	1332,6	—	—	1325} bd	1328,1	1335,2	1322, an 4
1386,8	1377,7	1381,6	1372,6	1384,6	1390 \pm 3,8	1395 \pm 3,6	1375,1	1342} 4	—	—	1343} bd
—	1406,3	—	1405,3	1405,2	—	—	—	—	1370,1	1378,1	1358} 3
1445,16	1451,14	1435} bd	1442 \pm 6,16	1446} bd	1446,7	1451,6	1435} bd	1389,1	1385,1	1392,1	—
—	—	1445} 6	—	1453} 8	—	—	1451} 11	1440} bd	1442} bd	1445} bd	1439} bd
—	—	1467} 6	—	—	—	—	—	1458} 8	1465} 6	1467} 6	1468} 8
—	1638,14	1636,18	1632,12	1633,6	1626,14	1626,15	1616,20	—	—	—	—
1665,20	1665,20	1665,20	1666,20	1666,20	1668,20	1670,20	1668 \pm 4,20	1617,18	1620,15	1620 \pm 4,15	—
—	—	—	1724,5	1726,6	—	—	—	1668 \pm 4,20	1668,20	1668 \pm 6,20	—
2112,22	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2862,14	2865,16	2857,15	2863,16	2860,16	2868,10	2868,5	2864,19	—	2865,12	2863,12	—
—	—	2890,15	—	—	—	—	2880,20	—	—	—	—
2915,16	2910,16	2910,18	2913,20	2907,12	2907,7	2908,6	2908,22	—	—	—	—
2972,4	2962,10	—	2973,8	2973,6	2961,3	—	2941,19	2910,12	2908,15	2910,15	—
—	—	2987,5	—	—	—	—	2993,13	2957,12	2956,15	2960,15	—

N.B. Le classement par lignes horizontales est destiné à faciliter les comparaisons. En règle générale, il ne préjuge pas l'attribution des effets à des causes semblables.

Dinitro-2,4-phénylhydrazone. 0,5 gr. de semicarbazone ont été traités par l'acide chlorhydrique en présence de la quantité calculée de dinitro-2,4-phénylhydrazine. La dinitro-phénylhydrazone, recristallisée dans l'alcool éthylique, se présentait sous la forme d'une poudre grenue jaune vif fondant à 120—120,5°.

$C_{20}H_{30}O_4N_4$ (390,472)	Calculé C 61,49	H 7,75	N 14,36%
Trouvé „	61,35	„ 7,69	„ 14,62%

Diméthyl-pseudo-ionones (et isomères) (Tétraméthyl-2,3,6,9-undécatriène-2,6,8-one-(10)). 50 gr. de méthyl-citrals ont été condensés avec la butanone de la manière usuelle pour la préparation du mélange de méthyl-pseudo-ionones riche en méthyl-9-pseudo-ionones. Il a été obtenu 75% (de la théorie) de produit rectifié par distillation:

p. d'éb. = 130—132°/2,6 mm.; $d_4^{20} = 0,9042$; $n_D^{20} = 1,51961$; $n_D^{20} = 1,52691$; $n_F^{20} = 1,54462$; $(n_F - n_C) \times 10^4 = 250,1$; $\delta = 276,5$; $RM_D = 74,86$ (Calculée = 70,08).

$C_{15}H_{24}O$ (220,342)	Calculé C 81,75	H 10,99%
Trouvé „	81,63	„ 11,07%

Diméthyl-ionone (et isomères) (Tétraméthyl-1,1,3,6-(métho-2²-butène-2¹-one-2³)-cyclohexène-2(ou 3)). Le mélange des diméthyl-pseudo-ionones a été cyclisé par l'action d'acide phosphorique, de la manière usuelle. Il a été obtenu 78% (de la théorie) de diméthyl-ionones consistant surtout en dérivés α :

p. d'éb. = 109—109,5°/1,8 mm.; $d_4^{20} = 0,9356$; $n_C^{20} = 1,49732$; $n_D^{20} = 1,50138$; $n_F^{20} = 1,51123$; $(n_F - n_C) \times 10^4 = 133,1$; $\delta = 148,7$; $RM_D = 69,38$ (Calculée = 68,35).

$C_{15}H_{24}O$ (220,342)	Calculé C 81,75	H 10,99%
Trouvé „	81,54	„ 10,87%

Semicarbazone. Ce mélange, traité par l'acétate de semicarbazide, donne rapidement une semicarbazone en poudre grenue (80% de la théorie). Ce produit, recristallisé dans l'alcool méthylique, fondait à 214—216°.

$C_{16}H_{27}ON_3$ (277,400)	Calculé C 69,25	H 9,82	N 15,16%
Trouvé „	69,43	„ 9,86	„ 15,49%

Dinitro-2,4-phénylhydrazone. 0,5 gr. de semicarbazone ont été convertis en dinitro-phénylhydrazone de la manière usuelle. Ce dérivé, recristallisé dans l'acétate d'éthyle, se présente sous la forme d'aiguilles rouge rubis fondant à 146—146,5°.

$C_{21}H_{28}O_4N_4$ (400,466)	Calculé C 62,96	H 7,05	N 14,00%
Trouvé „	63,18	„ 6,93	„ 14,04%

IV. Préparations d'irone pour comparaisons.

Une préparation a été réalisée en partant de la fraction neutre des produits extractibles par le benzène à partir du rhizôme d'iris et volatils dans la vapeur d'eau. Ils ont été traités par le chlorure d'acéto-hydrasidopyridinium de Girard et Sandulesco (Réactif P.). L'irone isolée avait pour caractères:

p. d'éb. = 110—111°/2 mm.; $d_4^{20} = 0,9367$; $n_C^{20} = 1,49726$; $n_D^{20} = 1,50106$; $n_F^{20} = 1,51029$; $(n_F - n_C) \times 10^4 = 130,3$; $\delta = 139,1$; $RM_D = 64,85$ (Calculée = 63,73).

$C_{14}H_{22}O$ (206,316)	Calculé C 81,49	H 10,76%
Trouvé „	81,52	„ 10,63%

Elle a donné avec un rendement de 82% une phényl-4-semicarbazone fondant à 162—163° (dinitro-2,4-phénylhydrazone p. de f. 125,5—126°). La cétone régénérée de la phényl-4-semicarbazone ne différait pas appréciablement de la description ci-dessus.

V. Effets Raman dans ces séries, p. 1610—1611.

(avec la collaboration de P. Bachmann)

Les spectres ont été étudiés dans les conditions habituelles¹⁾. Celui de l'ionone a été photographié à nouveau²⁾.

¹⁾ Naves, Bachmann, Helv. 27, 104 (1944).

²⁾ *ibid.*, p. 99.

RÉSUMÉ.

Un méthyl-3-linalol a été préparé à partir de la diméthyl-2,3-heptène-2-one-(6), dont la synthèse a été précédemment décrite, en suivant un processus calqué sur la synthèse du linalol effectuée par *Ruzicka* et *Fornasir*. L'oxydation chromique livre des méthyl-3-citrals. La transformation de méthyl-linalol en méthyl-géranol (méthyl-nérol) a été réalisée, en dépit de l'insuccès éprouvé par *Kilby* et *Kipping*, mais au prix de bas rendements.

Les condensations des méthyl-3-citrals avec l'acétone et la butanone et la cyclisation des pseudo-ionones en résultant ont conduit à des ionones homologues riches en isomères α définies par la préparation de dérivés cristallisés.

Les spectres *Raman* du linalol, de l'acétate de linalyle, des citrals, de l' α -ionone et de leurs homologues méthylés ont été mesurés et comparés.

Il nous est agréable de remercier M. le Prof. *Briner* pour le bienveillant intérêt avec lequel il a facilité l'exécution de nos mesures spectrographiques.

Laboratoires de recherches de *L. Givaudan et Cie, S.A.*,
Vernier-Genève.

Laboratoires de Chimie théorique, technique et d'Electrochimie de l'Université, Genève.

198. Études sur les matières végétales volatiles. LI¹⁾

Sur l'évaluation des alcools primaires et secondaires dans les huiles essentielles par „acétylation pyridinée“

par Yves-René Naves.

(14 VII 47)

Au cours d'une précédente communication²⁾, j'ai exposé un mode opératoire pour l'«acétylation pyridinée», applicable à l'évaluation des alcools primaires et secondaires, en considérant spécialement l'analyse des huiles essentielles et la généralité des cas.

Plusieurs de nos collègues s'étant enquis de mon expérience relative à des cas particuliers, mais fréquents, j'exposerai ici des variantes opératoires concernant:

1^o les mélanges renfermant des alcools primaires et, éventuellement, des alcools tertiaires ou des aldéhydes «acétylables», mais non des alcools secondaires;

¹⁾ Lème communication: *Helv.* 30, 1599 (1947).

²⁾ *Helv.* 30, 796 (1947).

2^o les mélanges renfermant des alcools primaires et secondaires ou seulement ceux-ci, mais non des alcools tertiaires ou des aldéhydes «acétylables».

Ces variantes reposent sur des modifications de la durée d'acétylation ou de la température d'acétylation.

La réaction des alcools tertiaires ou des aldéhydes se développant en fonction du temps, on ramènera donc la durée du chauffage des alcools primaires au minimum assurant l'acétylation à peu près complète des alcools couramment rencontrés dans l'analyse des huiles essentielles. Il apparaît que 15 minutes de chauffage dans l'eau bouillante satisfont à cette condition.

Par contre, au bout de 15 minutes on n'acétylerait que 60 à 70% des alcools secondaires et la transformation de ceux-ci n'est complète qu'au bout de 2 à 3 heures. L'acétylation des alcools tertiaires et celle d'aldéhydes tels que le citral, le citronellal étant très considérables et irrégulières aux termes de tels délais, c'est seulement en l'absence de ces produits que l'on obtiendra une évaluation plus précise des alcools secondaires en portant la durée du chauffage de 1 heure à 3 heures.

On peut atteindre plus rapidement le même résultat en élevant la température de réaction, par exemple en chauffant les ampoules durant 15 minutes dans le xylène, l'oxyde de n-butyle, l'éther isopropylique du glycol, le triéthylcarbinol bouillant à reflux.

L'acétylation d'un alcool inconnu durant 15 minutes, à la température d'ébullition de l'eau, permet la diagnose de sa classe. En se référant aux alcools couramment rencontrés dans les huiles essentielles, on peut donc dire que les alcools primaires sont à peu près quantitativement acétylés tandis que les secondaires le sont dans une proportion de 60 à 70% et les tertiaires de 10% ou moins.

L'emploi d'ampoules scellées et l'évaluation acidimétrique de l'excès de réactif se sont montrés profitables dans l'examen des alcools primaires et secondaires par «phtalisation pyridinée» et dans celle des alcools tertiaires par l'action de chlorures d'acides en présence de produits fixant l'acide chlorhydrique. Il en sera rendu compte ultérieurement.

Partie expérimentale.

(avec la collaboration de *Gilbert Raymond*)

Le mode opératoire est celui présenté précédemment, au mode de chauffage près. La phtaléine du thymol a servi d'indicateur.

Les chiffres en italique sont relatifs aux analyses effectuées en l'absence de pyridine; dans le cas où plusieurs déterminations ont été effectuées dans les mêmes conditions, il en est pris la moyenne.

Temps d'immersion dans le liquide thermostatique bouillant (minutes):	10	15	30	45	60	120	180
<i>Alcools primaires (eau bouillante).</i>							
Citronellol (rhodinol) . . .	96,8	98,2 93,3	99,2 97,1	99,4 98,3	98,7 99,2		
Géraniol		98,9 93,6	98,8	99,0 96,7	98,6 99,4		
Farnésol		98,8	99,2		98,9		
Alcool benzylique		98,2 94,1	99,0		98,6 98,7		
Alcool phényléthylique . . .	95,7	97,7 80,6	98,9 95,7	99,0 99,1	99,0 99,0		
Alcool cinnamique.		98,9 77,2	99,1 97,0	98,9 98,6	98,8 99,5		
<i>Alcools secondaires (eau bouillante).</i>							
n-Octanol-(3)		60,1	91,6		98,5	100,0	99,6
n-Décène-1-ol-(3)		68,5	83,8		95,2	97,4	98,8
Phényl-1-butanol-(3).		77,6	87,0		95,6	98,4	100,8
l-Menthol		67,6 37,7	88,0 56,4	93,0 74,2	95,9 80,8	99,8 100,5	100,1
Bornéol		69,2 61,0	88,5 79,2	89,9 87,3	96,1 86,4	99,8 97,2	99,3
<i>Alcools secondaires (n-butanol bouillant).</i>							
l-Menthol		81,2					
Bornéol		83,2					
<i>Alcools secondaires (Xylène bouillant)¹⁾.</i>							
l-Menthol		98,3					
Bornéol		99,1					

RÉSUMÉ.

Sans autre modification de la technique d'acétylation pyridinée décrite précédemment, on peut évaluer les alcools primaires contenus dans les huiles essentielles en ramenant à 15 minutes la durée du chauffage. En l'absence d'alcools tertiaires et d'aldéhydes «acétylables», on portera à 3 heures la durée de l'acétylation des alcools secondaires ou bien on la réduira à 15 minutes en substituant à l'eau bouillante, comme produit thermostatique, un liquide stable bouillant vers 140°.

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

¹⁾ Des essais à blanc, chauffés durant 15, 30, 60 minutes donnent des virages acidimétriques sensiblement identiques.

199. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe.

79. Mitteilung¹⁾.21-Brom-allo-pregnan- und 21-Brom-pregnen-(4)-Derivate²⁾

von I. Salamon und T. Reichstein.

(15. VI. 47.)

Die Einwirkung von unterbromiger Säure auf Steroide mit einer Doppelbindung in 11,12-Stellung ist schon mehrfach beschrieben worden³⁻¹²⁾. Wir haben diese Reaktion unter Benützung der früher angegebenen Methodik³⁾¹⁰⁾ nun auch auf Allo-pregnan- und Δ^4 -Pregnen-Derivate mit einer Doppel- oder Dreifachbindung in 20,21-Stellung angewandt, wobei in 21-Stellung bromierte Stoffe entstanden, die bisher auf anderem Wege noch nicht zugänglich waren. Zur Umsetzung gelangten durchwegs 17-Oxy-Derivate der Verbindungsreihe, die bisher als 17 α -Oxy-Reihe bezeichnet wurde. Aus den kürzlich mitgeteilten Gründen¹³⁾ werden sie jetzt als 17 β -Oxy-Verbindungen formuliert.

Allo-pregnin-(20)-diol-(3 β ,17 β)-monoacetat-(3) (I)^{a)}¹⁴⁾¹⁵⁾ reagierte mit Bromacetamid unter normalen Bedingungen (bei 18⁰) fast gar nicht. Bei sechsständigem Erwärmen auf 75⁰ wurde zur Hauptsache ein bromhaltiges Öl erhalten, das nicht krystallisierte. Dagegen trat Allo-pregnin-(20)-diol-(3 β ,17 β)-diacetat (II)^{a)} mit Bromacetamid sehr leicht in Reaktion, wobei das Dibrom-keton (III) entstand. Durch Entbromen mit Zinkstaub in Eisessig liess es sich in das bekannte Allo-pregnan-diol-(3 β ,17 β)-on-(20)-diacetat (IV)^{b)}^{c)}^{d)}^{e)} überführen. Da dessen Konstitution gesichert ist^{e)}¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾, ergibt sich

¹⁾ 78. Mitt. K. Meyer, T. Reichstein, Helv. 30, 1508 (1947).

²⁾ Auszug aus der Diss. I. Salamon, die demnächst erscheint.

³⁾ H. Reich, T. Reichstein, Helv. 26, 562 (1943).

⁴⁾ A. Lardon, T. Reichstein, Helv. 26, 586 (1943).

⁵⁾ J. Press, P. Grandjean, T. Reichstein, Helv. 26, 598 (1943).

⁶⁾ A. Lardon, T. Reichstein, Helv. 26, 705 (1943).

⁷⁾ P. Hegner, T. Reichstein, Helv. 26, 721 (1943).

⁸⁾ G. H. Ott, T. Reichstein, Helv. 26, 1799 (1943).

⁹⁾ A. Lardon, T. Reichstein, Helv. 27, 713 (1944).

¹⁰⁾ J. von Euw, A. Lardon, T. Reichstein, Helv. 27, 821 (1944).

¹¹⁾ A. Lardon, T. Reichstein, Helv. 28, 1420 (1945).

¹²⁾ J. von Euw, T. Reichstein, Helv. 29, 654 (1946).

¹³⁾ J. von Euw, T. Reichstein, Helv. 30, 205 (1947).

¹⁴⁾ Die mit den Buchstaben ^{a)}—^{m)} bezeichneten Fussnoten siehe Formelseiten.

¹⁵⁾ Früher als 17-Äthinyl-3-trans,17(α)-dioxy-androstan-3-monoacetat bezeichnet^{c)}.

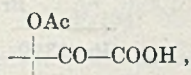
¹⁶⁾ C. W. Shoppee, D. A. Prins, Helv. 26, 201 (1943).

¹⁷⁾ C. W. Shoppee, D. A. Prins, Helv. 26, 1004 (1943).

¹⁸⁾ C. W. Shoppee, D. A. Prins, Helv. 26, 2089 (1943).

daraus auch eindeutig die Struktur von (III). Die Bildung von Dibromketonen aus Acetylen-Derivaten mit HOBr wurde schon vor längerer Zeit von *Faworsky*¹⁾ und *Wittorf*²⁾ beschrieben.

Bei der Einwirkung von 1 Mol Brom in Chloroform lieferte das Diacetat (II) neben dem früher beschriebenen Dibromid³⁾ in geringer Menge einen zweiten bromhaltigen Stoff, der vermutlich ein Isomeres darstellte. Das Hauptprodukt liess sich mit Bromacetamid nicht zur Umsetzung bringen. Bei der Oxydation von (II) mit KMnO_4 in Pyridin wurde eine Säure vom Smp. 216° erhalten, deren Analyse ungefähr auf die Formel $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_7 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ stimmte. Sie lieferte einen Methylester vom Smp. 168° der ungefähren Zusammensetzung $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_7$. Möglicherweise handelt es sich um die Ketosäure mit der Gruppierung



doch wurde der Stoff von CrO_3 in Eisessig nicht angegriffen. Dieselbe Säure wurde schon früher von *Ch. Meystre* (unpubliziert) aus (II) mit KMnO_4 in Aceton erhalten.

Von dem Diacetat (IV) wurde noch festgestellt, dass es von Bleitetraacetat in Eisessig und Acetanhydrid bei 78° nicht angegriffen wird.

Allo-pregnen-(20)-diol-(3 β ,17 β)-monoacetat-(3) (X)⁴⁾ reagierte mit HOBr unter Bildung eines bisher nicht aufgeklärten bromhaltigen Stoffes vom Smp. 132° (VIII), bei dem es sich wahrscheinlich nicht um das erwartete Bromhydrin (V) handelte, da er bei Einwirkung von Perjodsäure unverändert blieb, also kein Androstanol-(3 β)-on-(17)-acetat lieferte. Seine Analyse stimmte auf die Formel $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{Br}$. Bei der Oxydation mit Chromtrioxyd bei 18° verbrauchte (VIII) mehr als 1 Mol CrO_3 . Dabei entstand zur Hauptsache ein bromhaltiger Neutralstoff vom Smp. 135–138°, daneben etwas Säure, deren Methylester roh bei 143–151° schmolz. Beide Stoffe wurden nicht weiter untersucht.

Hingegen entstand aus dem Diacetat (IX) bei der Umsetzung mit Bromacetamid in guter Ausbeute ein einheitliches kryst. Bromhydrin (XII), das bemerkenswerterweise gegen alkalihaltiges Aluminiumoxyd vollkommen beständig war, während 11-Oxy-12-brom-Derivate unter diesen Bedingungen leicht die entsprechenden 11,12-Oxyde liefern⁴⁾⁵⁾. Durch Dehydrierung mit CrO_3 ging das Bromhydrin (XII) fast quantitativ in das 21-Brom-allo-pregnan-diol-

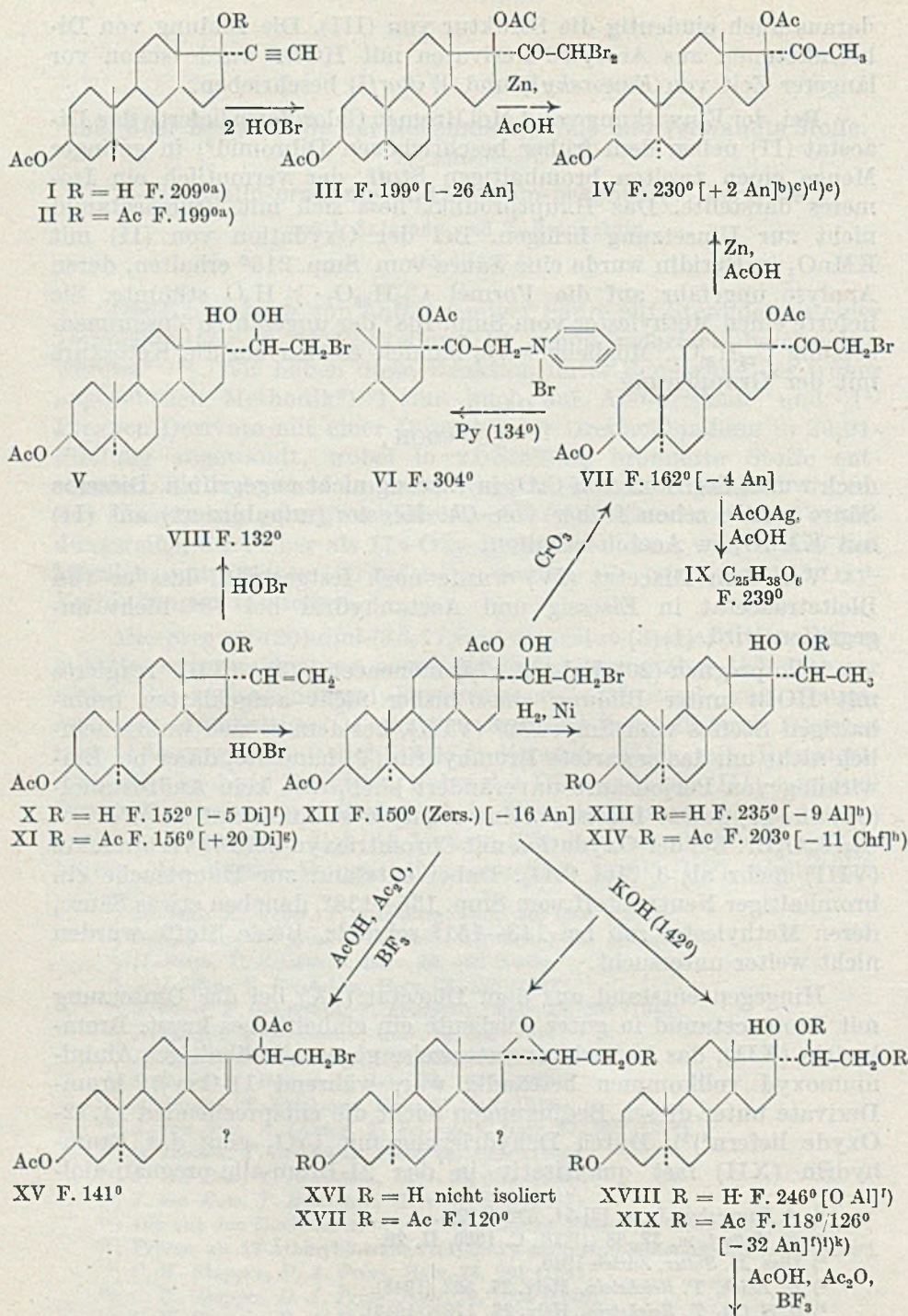
¹⁾ *A. Faworsky*, J. pr. [2] 51, 533 (1895).

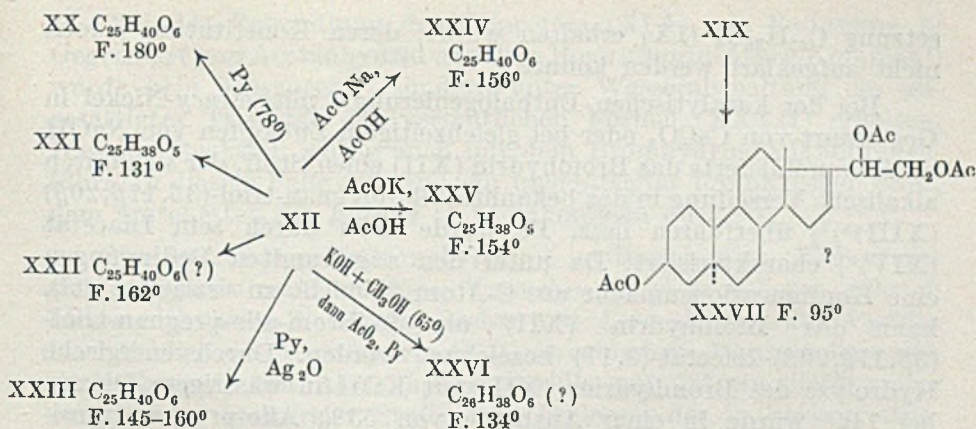
²⁾ *N. Wittorf*, ж. 32, 88 (1900); C. 1900, II, 29.

³⁾ Diss. *M. Sutter*, Zürich 1940.

⁴⁾ *H. Reich*, *T. Reichstein*, Helv. 26, 562 (1943).

⁵⁾ *G. H. Ott*, *T. Reichstein*, Helv. 26, 1799 (1943).





Ac = $CH_3 \cdot CO-$; Py = Pyridin. — Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: An = Aceton, Al = Alkohol, Chf = Chloroform, Di = Dioxan.

(3 β ,17 β)-on-(20)-diacetat (VII) über. Da dieses durch Entbromung mit Zinkstaub ebenfalls sehr glatt in das oben erwähnte Allo-pregnandiol-(3 β ,17 β)-on-(20)-diacetat (IV) übergeführt werden konnte, ist die Konstitution von (XII) und (VII) bis auf die räumliche Lage der Hydroxyl-Gruppe am C-Atom 20 von (XII) gesichert. Beim Erhitzen von (VII) mit Pyridin entstand das Pyridiniumbromid (VI), allerdings war für diese Umsetzung $\frac{1}{4}$ -ständiges Erhitzen auf 134° erforderlich. Der Austausch des Bromatoms in (VII) gegen die Acetoxy-Gruppe gelang dagegen bisher überhaupt nicht¹⁾. Mit Kaliumacetat in Eisessig wurde sowohl beim Kochen wie beim Erhitzen auf 180° nur unverändertes Ausgangsmaterial zurückgehalten, während beim Erhitzen auf 230° in sehr geringer Ausbeute ein Stoff vom Smp. 170–175° entstand, der mit Allo-pregnatriol-(3 β ,17 β ,21)-on-(20)-triacetat^{k)} nicht identisch war. Ebenso verliefen Versuche mit Bleidiacetat bei 180° und mit Silberacetat bei 100° negativ, während mit Silberacetat bei 123° neben etwas Säure und unverändertem Ausgangsmaterial eine Substanz der Zusammen-

^{a)} L. Ruzicka, K. Hofmann, Helv. 20, 1280 (1937).

^{b)} L. Ruzicka, H. F. Meldahl, Helv. 21, 1760 (1938).

^{c)} L. Ruzicka, K. Gätzi, T. Reichstein, Helv. 22, 626 (1939).

^{d)} L. Ruzicka, M. W. Goldberg, F. Hunziker, Helv. 22, 707 (1939).

^{e)} C. W. Shoppee, D. A. Prins, Helv. 26, 185 (1943).

^{f)} A. Serini, W. Logemann, W. Hildebrand, B. 72, 391 (1939).

^{g)} L. Ruzicka, K. Hofmann, Helv. 22, 150 (1939).

^{h)} D. A. Prins, T. Reichstein, Helv. 23, 1490 (1940).

ⁱ⁾ H. Reich, C. Montigel, T. Reichstein, Helv. 24, 977 (1941).

^{k)} D. A. Prins, T. Reichstein, Helv. 25, 300 (1942).

¹⁾ Vgl. analoge Reaktionen bei Stoffen ohne die 17-ständige Acetoxy-Gruppe. T. Reichstein, H. G. Fuchs, Helv. 23, 664 (1940); H. Reich, T. Reichstein, Helv. 22, 1124 (1939).

setzung $C_{25}H_{38}O_6$ (IX) erhalten wurde, deren Konstitution jedoch nicht aufgeklärt werden konnte.

Bei der katalytischen Enthalogenerung¹⁾ mit *Raney-Nickel* in Gegenwart von $CaCO_3$ oder bei gleichzeitigem Zutropfen von $NaOH$ in Methanol lieferte das Bromhydrin (XII) einen Stoff, der sich durch alkalische Verseifung in das bekannte Allo-pregnan-triol-(3 β ,17 β ,20 β) (XIII)^{h)}2) überführen liess. Es wurde noch durch sein Diacetat (XIV)^{h)} charakterisiert. Da unter den angewandten Bedingungen eine Konfigurationsumkehr am C-Atom 20 nicht zu erwarten ist³⁾, kann das Bromhydrin (XII) als 21-Brom-allo-pregnan-triol-(3 β ,17 β ,20 β)-diacetat-(3,17) bezeichnet werden. Durch energische Hydrolyse des Bromhydrins (XII) mit KOH in wässrigem Dioxan bei 142° wurde in einer Ausbeute von 53% Allo-pregnan-tetrol-(3 β ,17 β ,20 β ,21) (XVIII)ⁱ⁾4) erhalten, das sich grösstenteils direkt abtrennen liess. Die Mutterlauge wurde acetyliert und lieferte nach Chromatographie das dem Tetrol entsprechende Triacetat (XIX)^{f)}l)^{k)} und einen Stoff, dessen Analyse auf die Formel $C_{25}H_{38}O_5$ passte und der sich im Hochvakuum nicht unzersetzt destillieren liess. Möglicherweise handelt es sich um das Diacetat eines Oxydodiols (XVII), doch konnte die Konstitution dieses Stoffes bisher nicht bewiesen werden. Die Hydrolyse von (XII) zu dem sonst relativ schwer zugänglichen Tetrol (XVIII) besitzt auch präparatives Interesse. Beim Kochen von (XII) mit methylalkoholischer Kalilauge und darauffolgender Acetylierung entstand ein Stoff der Zusammensetzung $C_{26}H_{38}O_6$ (XXVI), der mit dem Triacetat (XIX) nicht identisch war.

1) Die Reduktion von Halogenhydrinen wurde früher mit Natriumamalgam ausgeführt. Vgl. z. B. *Lourenço*, A. 120, 91 (1861); *Hanriot*, Ann. chim. [5] 17, 84 (1879).

2) Früher als Allo-pregnan-triol-(3 β ,17 α ,20 β) bezeichnet. Da von nun an die synthetisch erhaltenen 17-Oxy-Verbindungen als 17 β -Oxy- bezeichnet werden, müsste man konsequenterweise auch die Konfiguration der HO-Gruppe in 20-Stellung umkehren, da beide HO-Gruppen zueinander in Beziehung stehen. Davon wird jedoch abgesehen, da die Indizierung an C-20 bisher ohnehin rein willkürlich ist.

3) Die Reaktion könnte zwar über das entsprechende 20,21-Oxyd verlaufen. Da jedoch weder bei der Bildung dieses Oxyds noch bei seiner Hydrierung eine Ablösung des Sauerstoffes von C-20 stattfindet, müsste die Konfiguration an C-20 auch in diesem Falle beibehalten werden. Ausserdem neigt das Bromhydrin (XII) sehr wenig zur Oxyd-Bildung. Vgl. weiter unten.

4) Dieses Tetrol wurde früher von *D. A. Prins* und *T. Reichstein*, Helv. 23, 1490 (1940) willkürlich Allo-pregnan-tetrol-(3 β ,17 α ,20 α ,21) genannt. Da nunmehr die HO-Gruppe in 17-Stellung als 17 β - bezeichnet wird, sollte das Tetrol die Indizes 17 β ,20 α - erhalten. In einer späteren Arbeit von *I. Salamon* und *T. Reichstein* wird jedoch gezeigt, dass sich das Tetrol (XVIII) ohne Änderung des Asymmetriezentrums an C-20 in das Triol (XIII) überführen lässt, woraus hervorgeht, dass die Indizierung der Triole und Tetrole in bezug auf die HO-Gruppe in 20-Stellung nicht übereinstimmt und daher in einem Falle umzukehren ist. Wir ziehen es vor, die bisher bei den Triolen übliche Nomenklatur beizubehalten, woraus sich die Bezeichnung 17 β ,20 β - für das Tetrol (XVIII) ergibt.

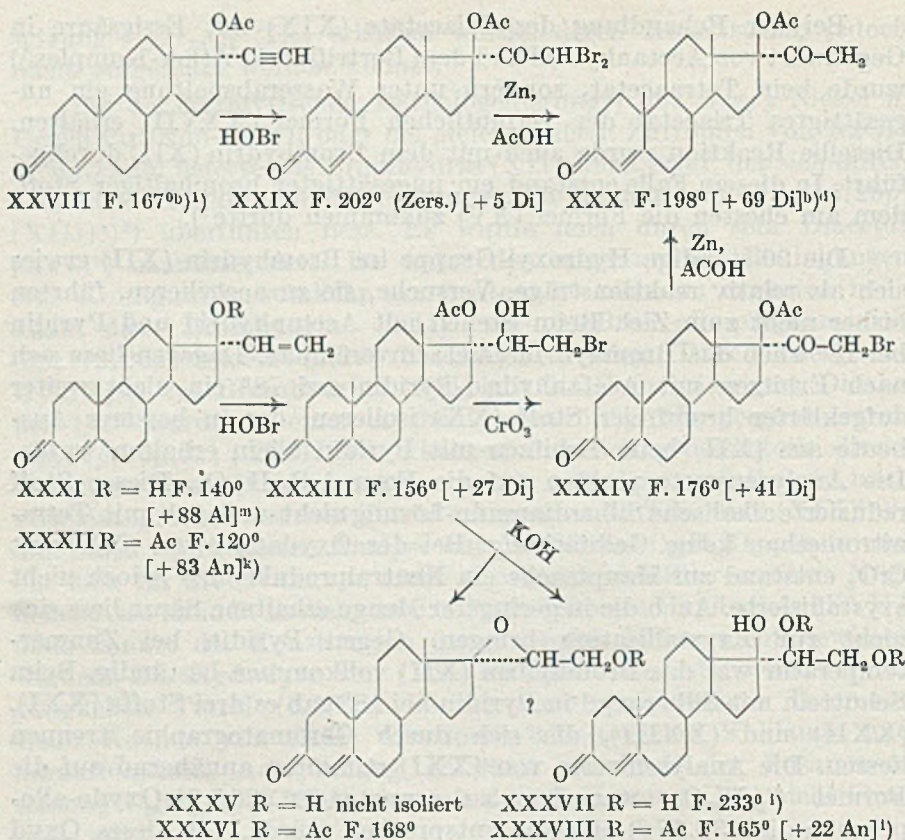
Bei der Behandlung des Triacetats (XIX) mit Essigsäure in Gegenwart von Acetanhydrid und dem Bortrifluorid-Äther-Komplex¹⁾ wurde kein Tetraacetat, sondern unter Wasserabspaltung ein ungesättigtes Triacetat der vermutlichen Formel (XXVII) erhalten. Dieselbe Reaktion wurde auch mit dem Bromhydrin (XII) durchgeführt. In diesem Falle entstand ein ungesättigter bromhaltiger Stoff, dem am ehesten die Formel (XV) zukommen dürfte²⁾.

Die 20-ständige Hydroxyl-Gruppe im Bromhydrin (XII) erwies sich als relativ reaktionsträge. Versuche, sie zu acetylieren, führten bisher nicht zum Ziel. Beim Stehen mit Acetanhydrid und Pyridin bei 18° blieb das Bromhydrin (XII) unverändert. Dagegen liess sich nach Erhitzen mit Acetanhydrid-Pyridin auf 78° ein nicht weiter aufgeklärter bromfreier Stoff (XX) isolieren, der in besserer Ausbeute aus (XII) beim Erhitzen mit Pyridin allein erhalten wurde. Die Analysenwerte passten auf die Formel $C_{25}H_{40}O_6$. Dieser Stoff reduzierte alkalische Silberdiammin-Lösung nicht und gab mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung. Bei der Oxydation von (XX) mit CrO_3 entstand zur Hauptsache ein Neutralprodukt, das jedoch nicht kristallisierte. Auch die in geringerer Menge erhaltene Säure liess sich nicht zur Krystallisation bringen. Gegen Pyridin bei Zimmertemperatur war das Bromhydrin (XII) vollkommen beständig. Beim Schütteln mit Silberoxyd in Pyridin bei 18° gab es drei Stoffe (XXI), (XXII) und (XXIII), die sich durch Chromatographie trennen liessen. Die Analysenwerte von (XXI) stimmten annähernd auf die Formel $C_{25}H_{38}O_5$, was dem zu erwartenden 20 β ,21-Oxydo-allo-pregnan-diol-(3 β ,17 β)-diacetat entsprechen würde. Da dieses Oxyd bisher auf anderem Wege noch nicht hergestellt worden ist, war eine Identifizierung durch Vergleich nicht möglich. Dagegen wurde festgestellt, dass aus 3 α -Acetoxy-11 β -oxy-12 α -brom-cholansäure-methylester³⁾ bei analoger Behandlung quantitativ 3 α -Acetoxy-11 β ,12 β -oxydo-cholansäure-methylester³⁾ entsteht. Ein Stoff (XXV), der ebenfalls die Zusammensetzung $C_{25}H_{38}O_5$ aufwies, aber mit (XXI) nicht identisch war, entstand aus (XII) beim Kochen mit Kaliumacetat in Eisessig neben einer Reihe von anderen unbekanntem Substanzen. Beim Kochen mit Natriumacetat-trihydrat in Eisessig gab (XII) einen Stoff (XXIV) der vermutlichen Zusammensetzung $C_{25}H_{40}O_6$, der neben unverändertem Ausgangsmaterial auch entstand, wenn man dem Reaktionsgemisch Zinkstaub zusetzte.

¹⁾ Vgl. C. W. Shoppee, D. A. Prins, Helv. **26**, 201 (1943); M. Sorkin, T. Reichstein, Helv. **28**, 875 (1945).

²⁾ Ebenso wenig gelang es, Allo-pregnan-diol-(3 β ,17 β)-monoacetat-(3), Pregnadien-(4,20)-ol-(17 β)-on-(3) (XXXI) und das weiter unten beschriebene Bromhydrin (XXXIII) auf diese Art zu acetylieren. In allen drei Fällen entstanden nur intensiv gelb gefärbte, ölige Produkte, aus denen sich keine Krystalle isolieren liessen.

³⁾ G. H. Ott, T. Reichstein, Helv. **26**, 1799 (1943).



Ac = $\text{CH}_3 \cdot \text{CO}$ —. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: Di = Dioxan, Al = Alkohol, An = Aceton.

Ebenso wie das Allo-pregnan-Derivat (II) reagierte auch das Pregnen-(4)-in-(20)-ol-(17 β)-on-(3)-acetat (XXVIII)^{m)} mit HOBr, d. h. es entstand das Dibromketon (XXIX), das durch Erhitzen mit Zinkstaub in Eisessig in das bekannte 17 β -Acetoxy-progesteron (XXX)^{b)1)} überging. Bei der Umsetzung von Pregnadien-(4,20)-ol-(17 β)-on-(3) (XXXI)^{m)} mit Bromacetamid entstand ein amorphes, stark bromhaltiges Produkt, das sich nach kurzer Zeit zersetzte. Dagegen gab das entsprechende Acetat (XXXII)^{k)} in guter Ausbeute ein Bromhydrin (XXXIII), das wir in Analogie zum Bromhydrin (XII) ebenfalls mit β -ständiger HO-Gruppe in 20-Stellung formulieren. Durch Oxydation mit CrO_3 liess sich (XXXIII) in das Bromketon (XXXIV) überführen, das ebenso wie (VII) mit Pyridin in der Hitze reagierte, jedoch kein kryst. Pyridiniumsalz lieferte. Die Ent-

1) Fussnoten b)^{d)}k) und l) siehe S. 1619.

m) L. Ruzicka, K. Hofmann, H. F. Meldahl, Helv. 21, 597 (1938).

bromung von (XXXIV) mit Zinkstab in Eisessig führte ebenfalls zum Pregnen-(4)-ol-(17 β)-dion-(3,20)-acetat (XXX). Das Bromhydrin (XXXIII) reagierte mit KOH in wässrigem Dioxan bei 100° analog wie das Bromhydrin (XII) unter Bildung des bekannten Triolons (XXXVII), das nach Reich u. Mitarb.¹⁾ räumlich gleich gebaut ist wie das Tetrol (XVIII). Wir bezeichnen daher (XXXVII) jetzt als Pregnen-(4)-triol-(17 β ,20 β ,21)-on-(3). Die Mutterlauge wurde wiederum acetyliert und lieferte neben dem Diacetat (XXXVIII) einen unbekanntem Stoff der ungefähren Zusammensetzung C₂₃H₃₂O₄, bei dem es sich möglicherweise wiederum um das Acetat einer Oxydo-Verbindung (XXXVI) handeln könnte. Jedenfalls zeigte dieser Stoff im Ultraviolett selektive Absorption mit einem Maximum bei ca. 240 m μ und log ϵ = 4,05, woraus hervorgeht, daß er noch die α , β -ungesättigte Ketogruppe enthielt.

Wir danken der Ciba AG., Basel, für Überlassung von wertvollem Ausgangsmaterial sowie Hrn. Dr. H. Reich für seine Hilfe bei der Abfassung des Manuskripts.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem Kofler-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze \pm 2°. Substanzproben zur Analyse und zur spez. Drehung wurden, wenn nichts anderes vermerkt, 1 Stunde im Hochvakuum bei 60° getrocknet. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Äther, Waschen mit verdünntem HCl, verdünnter Sodalösung und Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen im Vakuum.

Einwirkung von Bromacetamid auf Allo-pregnin-(20)-diol-(3 β ,17 β)-monoacetat-(3) (I).

100 mg (I), Smp. 209–210°^a), wurden in 25 cm³ tert. Butylalkohol gelöst und mit der Lösung von 135 mg N-Bromacetamid (= 3,5 Mol) und 135 mg Natriumacetat-trihydrat in 5 cm³ Wasser und 1 cm³ Eisessig versetzt. Nach 16-stündigem Stehen bei 18° wurde die schwach gelbe Lösung im Vakuum bei 30° eingengt, mit Äther ausgeschüttelt und die Ätherlösungen mit eisgekühlter Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingengt. Es kristallisierte nur unverändertes Ausgangsmaterial. In einem zweiten Versuch wurde der Ansatz 6 Stunden auf 75° erhitzt (unter Verwendung eines grossen Überschusses (10 Mol) an Bromacetamid). Unter diesen Bedingungen wurden nur 35 mg Ausgangsmaterial zurückerhalten. Die Hauptmenge war ölig und schwach bromhaltig, kristallisierte jedoch nicht.

21,21-Dibrom-allo-pregnan-diol-(3 β ,17 β)-on-(20)-diacetat (III).

47 mg Allo-pregnin-(20)-diol-(3 β ,17 β)-diacetat (II), Smp. 199–200°^a) (bereitet nach der Methode von Stavelly¹⁾), wurden in 4 cm³ reinstem Eisessig gelöst und mit der Lösung von 58 mg N-Bromacetamid (= 3,6 Mol) und 60 mg Natriumacetat-trihydrat in 1 cm³ Wasser versetzt. Nach 2-stündigem Stehen bei 16° zeigte die jodometrische Titration einer Probe einen Verbrauch von 2 Mol Bromacetamid. Es wurde im Vakuum bei 30° eingengt, der Rückstand in Äther gelöst, die Lösung mit eisgekühlter Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Die ausgeschiedenen Krystalle wurden abgesaugt und mit Äther gewaschen. Es wurden 63 mg farblose rechteckige Plättchen erhalten, die nach erneutem Umkrystallisieren aus Äther bei 199–201° schmolzen. Die

¹⁾ H. E. Stavelly, Am. Soc. 61, 79 (1939).

Mischprobe mit dem gleich schmelzenden Ausgangsmaterial schmolz bei 165–175°. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{14} = -25,80 \pm 2^0$ ($c = 1,435$ in Aceton).

14,353 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = -0,37^0 \pm 0,03^0$

Zur Analyse wurde $\frac{1}{2}$ Stunde bei 30° getrocknet.

3,333 mg Subst. gaben 6,36 mg CO₂ und 1,93 mg H₂O

3,307 mg Subst. gaben 2,150 mg AgBr

C₂₅H₃₆O₅Br₂ (576,36) Ber. C 52,09 H 6,30 Br 27,73%

Gef. „ 52,07 „ 6,48 „ 27,66%

Die Umsetzung verläuft analog, wenn man statt reinem Eisessig ein Gemisch von tert. Butylalkohol und einigen Tropfen Eisessig verwendet.

Allo-pregnan-diol-(3 β ,17 β)-on-(20)-diacetat (IV) aus (III).

45 mg Dibrom-ke-ton (III) wurden in 1,5 cm³ Eisessig gelöst, mit 50 mg Zinkstaub und 50 mg Natriumacetat-trihydrat versetzt und 10 Minuten bei 80° geschüttelt. Nach dem Abkühlen wurde Äther zugegeben, filtriert und wie üblich aufgearbeitet. Umkristallisieren aus Äther gab 30 mg farblose sechseckige Blättchen vom Smp. 230–231°, die bei der Mischprobe mit Allo-pregnan-diol-(3 β ,17 β)-on-(20)-diacetat (IV)^{b)c)d)e)} keine Schmelzpunktserniedrigung gaben. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{14} = +2,3^0 \pm 2^0$ ($c = 1,738$ in Aceton). Dies steht in guter Übereinstimmung mit den Angaben von *Ruzicka* und Mitarbeitern^{c)} ($[\alpha]_D = 0,0^0 \pm 2^0$) (sog. „Diacetat IX b“) und von *Shoppée* und *Prins*^{e)} ($[\alpha]_D = +2,5^0 \pm 2^0$).

17,377 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = +0,04^0 \pm 0,03^0$

3,557 mg Subst. gaben 9,28 mg CO₂ und 3,02 mg H₂O

C₂₅H₃₈O₅ (418,55) Ber. C 71,73 H 9,15%

Gef. „ 71,20 „ 9,50%

Einwirkung von Brom auf Allo-pregnan-(20)-diol-(3 β ,17 β)-diacetat (II).

100 mg Diacetat (II) vom Smp. 199–200° wurden in 0,5 cm³ alkoholfreiem Chloroform gelöst und unter Eiskühlung in kleinen Portionen mit 0,9 cm³ einer 5-proz. Lösung von Brom in Chloroform (= 45 mg Br₂ = 1,01 Mol) versetzt. Nach völliger Entfärbung wurde bei 30° im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst und vorsichtig Petroläther zugegeben. Die ausgeschiedenen Blättchen wurden noch dreimal aus Äther-Petroläther umkristallisiert, wogen dann 35 mg und schmolzen bei 199–201°. Bei der Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial gaben sie eine Schmelzpunktserniedrigung von 30°. Dagegen waren sie nach Schmelzpunkt identisch mit einem früher bereiteten Präparat des Dibromids¹⁾. Die Mutterlauge (85 mg) wurde über 2,5 g alkalifreiem Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol (1:1) eluierten Fraktionen lieferten nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther noch weitere Mengen des oben beschriebenen Dibromids vom Smp. 199–201°. Mit Benzol und Benzol-Äther (9:1) wurde ein zweiter bromhaltiger Stoff eluiert, der nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther bei 230–233° schmolz und wahrscheinlich ein isomeres Dibromid darstellte. Auf eine weitere Untersuchung wurde verzichtet.

Umsetzung mit Bromacetamid. 50 mg des Dibromids vom Smp. 199–201° wurden in 15 cm³ Aceton gelöst und mit der Lösung von 25 mg N-Bromacetamid (= 2 Mol) in 3 cm³ Wasser versetzt. Nach 3-tägigem Stehen bei 16° wurde im Vakuum bei 30° eingengt und wie bei (III) beschrieben aufgearbeitet. Es wurde nur unverändertes Ausgangsmaterial in Form sechseckiger Blättchen vom Smp. 198–201° (Mischprobe) zurückerhalten. Das Dibrom-ke-ton (III) konnte auf diese Weise nicht gewonnen werden.

¹⁾ Diss. *M. Sutter*, Zürich 1940.

Oxydation von Allo-pregnin-(20)-diol-(3 β ,17 β)-diacetat (II) mit KMnO_4 .

a) in Pyridin. 300 mg (II) vom Smp. 199–200° wurden in 20 cm³ reinstem Pyridin (über KMnO_4 destilliert) gelöst, mit 300 mg gepulvertem KMnO_4 versetzt und 16 Stunden bei 18° geschüttelt. Dann wurde das überschüssige Permanganat durch Zugabe von Methanol zerstört und die Suspension im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, mit verdünnter H_2SO_4 bis zur kongosauren Reaktion, dann tropfenweise mit Natriumhydrogensulfidlösung bis fast zur Lösung des MnO_2 versetzt und die Lösung mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösungen wurden zunächst mit angesäuerter Hydrogensulfidlösung, verdünnter H_2SO_4 und Wasser gewaschen, dann mit verdünnter Sodalösung und nochmals mit Wasser. Nach Trocknen und Eindampfen wurden 80 mg Neutralprodukt (Ausgangsmaterial) erhalten. Die alkalischen Lösungen wurden sofort mit HCl angesäuert, mit Äther ausgeschüttelt und die Lösungen mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand lieferte aus Aceton 230 mg flache sechseckige Prismen, die nach nochmaligem Umkrystallisieren aus Aceton-Äther bei 216–218° schmolzen. Mit der bei 227,5–228° schmelzenden 3 β ,17 β -Diacetoxy-ätiolo-choleensäure¹⁾ gab die Säure eine starke Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse wurde 1 Stunde bei 80° getrocknet.

3,798 mg Subst. gaben 9,069 mg CO_2 und 2,815 mg H_2O

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_7$ (448,54) Ber. C 66,94 H 8,09%

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_7 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ (457,63) Ber. „ 65,61 „ 8,15%

Gef. „ 65,16 „ 8,29%

Bei 16-stündigem Stehen mit 1-proz. CrO_3 -Eisessig-Lösung wurde die Säure nicht angegriffen und zum grössten Teil unverändert zurückerhalten.

Methylester. Der mit Diazomethan bereitete Methylester schmolz nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther bei 168–170°. Zur Analyse wurde er im Hochvakuum bei 190° sublimiert.

3,880 mg Subst. gaben 9,649 mg CO_2 und 2,901 mg H_2O

$\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_7$ (462,56) Ber. C 67,51 H 8,28%

Gef. „ 67,87 „ 8,37%

b) In Aceton²⁾. 564 mg (II) vom Smp. 192–196° wurden in 50 cm³ Aceton (über KMnO_4 destilliert) gelöst, mit 1 g gepulvertem KMnO_4 versetzt und 4 Stunden bei 18° geschüttelt. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit verdünnter H_2SO_4 kongosauer gemacht und gründlich mit Äther ausgezogen. Die Ätherlösungen wurden mit Wasser gewaschen und anschliessend mit kleinen Portionen verdünnter Sodalösung ausgeschüttelt, wobei sich ein unlösliches Natriumsalz ausschied. Es wurde abgesaugt, mit verdünnter HCl zerlegt und die Säure wieder in Äther aufgenommen. Die mit Wasser gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Ätherlösungen hinterliessen nach dem Abdampfen 85 mg Krystalle vom Smp. 210–212°. Nach Umkrystallisieren aus Aceton oder Benzol wurden Prismen vom Smp. 211–214° erhalten. Zur Analyse wurde 1 Stunde im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

3,690 mg Subst. gaben 9,077 mg CO_2 und 2,569 mg H_2O

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_7$ (448,54) Ber. C 66,94 H 8,09%

Gef. „ 67,08 „ 7,79%

Einwirkung von Bleitetraacetat auf Allo-pregnan-diol-(3 β ,17 β)-on-(20)-diacetat (IV).

50 mg Diacetat (IV) vom Smp. 230–231° wurden mit 160 mg Bleitetraacetat, 2 cm³ Eisessig und 0,1 cm³ Acetanhydrid in ein Bombenrohr im Vakuum eingeschmolzen und 24 Stunden in einem Bad von siedendem Äthanol auf 78° erhitzt. Nach Einengen im Vakuum wurde mit Wasser versetzt und gründlich ausgeäthert. Die mit Wasser und

¹⁾ K. Miescher, A. Wettstein, Helv. 22, 112 (1939).

²⁾ Dieser Versuch wurde im Jahre 1938 von Hrn. Dr. Ch. Meystre ausgeführt.

verdünnter Sodalösung gewaschenen Ätherlösungen lieferten nach Trocknen und Abdampfen 45 mg unverändertes Ausgangsmaterial in Form von farblosen Blättchen. In einem weiteren Versuch wurde ein gleicher Ansatz 24 Stunden auf 100° erhitzt. Die Aufarbeitung gab zur Hauptsache ebenfalls nur unverändertes Ausgangsmaterial. Auch nach Chromatographie konnten aus den Mutterlaugen keine weiteren Krystalle mehr erhalten werden.

Umsetzung von Allo-pregnen-(20)-diol-(3 β ,17 β)-monoacetat-(3) (X) mit HOBr.

194 mg (X)¹ vom Smp. 152–154° wurden in 3 cm³ tert. Butylalkohol gelöst, mit 0,5 cm³ Eisessig und der Lösung von 82 mg Bromacetamid (= 1,12 Mol) und 85 mg Natriumacetat-trihydrat in 1 cm³ Wasser versetzt und 3 Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum bei 25° eingedampft, der Rückstand mit Äther aufgenommen und die Ätherlösungen mit eiskühler 10-proz. Kaliumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der erhaltene Sirup (250 mg) gab aus Äther-Petroläther erst nach längerem Kratzen 126 mg Krystallpulver vom Smp. 95–145° (VIII). Nach viermaligem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther wurden Nadeln erhalten, die sich bei 102–104° in Blättchen umwandeln und bei 145° definitiv schmelzen. Aus Methanol-Wasser krystallisierte die Substanz in Blättchen, die ohne Umwandlung bei 132–134° schmolzen und sich oberhalb 160° zersetzten. Zur Analyse wurde das letztere Präparat 2 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet und im Schmelzgefäß eingewogen.

3,783 mg Subst. gaben 0,045 mg Gewichtsverlust

3,738 mg Subst. gaben 8,795 mg CO₂ und 2,810 mg H₂O

4,197 mg Subst. gaben 1,686 mg AgBr

C₂₅H₃₉O₃Br (467,48) Ber. C 64,23 H 8,41 Br 17,10%

Gef. „ 64,23 „ 8,41 „ 17,10%

Abbauversuche mit Perjodsäure. 18 mg der Substanz (VIII) wurden in 2 cm³ reinstem Dioxan gelöst, mit der Lösung von 25 mg Perjodsäure in 0,5 cm³ Wasser versetzt und 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Nach Einengen im Vakuum bei 30° wurde mit Äther ausgeschüttelt und die Ätherlösungen mit Wasser und verdünnter Sodalösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther wurde nur unverändertes Ausgangsmaterial vom Smp. 99–102°/145° zurückerhalten. Dasselbe war der Fall, wenn die Substanz mit einem grösseren Überschuss Perjodsäure 5 Tage bei 20° stehen gelassen wurde.

Abbauversuch mit Chromsäure. 19 mg (VIII) wurden in 0,2 cm³ Eisessig gelöst, mit 0,21 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung (= 4,2 mg CrO₃ = 1 Mol) versetzt und 7 Stunden bei 18° stehen gelassen. Dann wurde nochmals die gleiche Menge CrO₃-Eisessig-Lösung zugegeben und noch 20 Stunden stehen gelassen. Die bräunlich grüne Lösung, die noch unverbrauchtes CrO₃ enthielt, wurde im Vakuum bei 25° eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst und die Ätherlösungen mit verdünnter H₂SO₄-Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Neutralprodukt 9 mg, nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 2 mg Prismen vom Smp. 135–138°. Die Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial schmolz bei 126–144°. In dieser Substanz liess sich Brom qualitativ nachweisen. Die sauren Anteile (4 mg) krystallisierten nicht und wurden mit Diazomethan methyliert. Der Methylester krystallisierte aus Methanol-Wasser in Spiesen vom Smp. 143–151°.

21-Brom-allo-pregnan-triol-(3 β ,17 β ,20 β)-diacetat-(3,17) (XII).

850 mg Allo-pregnen-(20)-diol-(3 β ,17 β)-diacetat (XI) vom Smp. 154–156°² wurden in 6 cm³ tert. Butylalkohol und 1 cm³ Eisessig warm gelöst und nach Abkühlen mit der Lösung von 320 mg N-Bromacetamid (= 1,1 Mol) und 350 mg Natriumacetat-trihydrat in 2,5 cm³ Wasser versetzt. Dabei fiel ein Teil des Ausgangsmaterials wieder aus, löste sich aber im Verlauf einer halben Stunde. Nach weiteren 1½ Stunden schied sich das Reaktionsprodukt (XII) in Nadeln ab. Nach insgesamt 3½ Stunden (bei 17°) wurde die

Suspension im Vakuum etwas eingengt, mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit eisgekühlter Sodalösung und Wasser gewaschenen und getrockneten Ätherlösungen wurden eingengt und die beginnende Krystallisation durch Zusatz von Petroläther vervollständigt. Es wurden 1,04 g (= 98,3%) farblose Nadeln erhalten, die nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther bei raschem Erhitzen bei 150–152° (Zers.) schmolzen. Bei langsamem Erhitzen wurde bereits bei 135° ein sehr unscharfer Schmelzpunkt beobachtet. Die spez. Drehung betrug nach Trocknen im Hochvakuum bei 45° $[\alpha]_D^{12} = -15,9^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,605$ in Aceton).

16,041 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{12} = -0,256^{\circ} \pm 0,03^{\circ}$

3,503 mg Subst. gaben 7,710 mg CO₂ und 2,496 mg H₂O

5,311 mg Subst. gaben 2,024 mg AgBr

C₂₅H₃₉O₅Br (499,47) Ber. C 60,11 H 7,87 Br 16,01%

Gef. „ 60,06 „ 7,97 „ 16,21%

Das Bromhydrin (XII) lässt sich über Al₂O₃ „Merck“ (standardisiert nach Brockmann) unzersetzt chromatographieren. Es wird von der Säule mit Benzol abgelöst.

Bei Verwendung von Aceton an Stelle von tert. Butylalkohol als Lösungsmittel war die Ausbeute an Bromhydrin etwas schlechter.

21-Brom-allo-pregnan-diol-(3β,17β)-on-(20)-diacetat (VII).

100 mg Bromhydrin (XII) vom Smp. 150–152° (Zers.) wurden in 1 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit 4 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung (= 80 mg CrO₃ = 4 Mol¹) versetzt und 16 Stunden bei 16° stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum bei 25° eingedampft, in Äther aufgenommen und mit verdünnter H₂SO₄, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Auf Zusatz von Petroläther krystallisierten 90 mg farblose derbe Prismen vom Smp. 156–162°, die nach nochmaligem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther bei 162–164° schmolzen. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{14} = -3,7^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,355$ in Aceton).

13,547 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = -0,05^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,420 mg Subst. gaben 7,54 mg CO₂ und 2,32 mg H₂O

3,950 mg Subst. gaben 1,493 mg AgBr

C₂₅H₃₇O₅Br (497,46) Ber. C 60,36 H 7,50 Br 16,06%

Gef. „ 60,17 „ 7,59 „ 16,08%

Das Bromketon (VII) lässt sich über Al₂O₃ „Merck“ (standardisiert nach Brockmann) unzersetzt chromatographieren. Es wird mit Benzol-Petroläther (1:1) von der Säule abgelöst.

Allo-pregnan-diol-(3β,17β)-on-(20)-diacetat (IV) aus (VII).

25 mg Bromketon (VII) vom Smp. 162–164° wurden wie bei (IV) aus (III) beschrieben mit 25 mg Zinkstaub und 25 mg Natriumacetat-trihydrat in 0,8 cm³ Eisessig entbromt und lieferten 20 mg Allo-pregnan-diol-(3β,17β)-on-(20)-diacetat (IV) in farblosen, dicken Blättchen, die nach einmaligem Umkrystallisieren aus Äther bei 230–231° schmolzen und bei der Mischprobe mit dem oben bereiteten Präparat keine Schmelzpunktserniedrigung gaben. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{14} = +2,6^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,144$ in Aceton).

11,430 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = +0,03^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

21-[3β,17β-Diacetoxy-20-keto-pregnanyl]-pyridiniumbromid (VI).

64 mg Bromketon (VII) wurden mit 1 cm³ absolutem Pyridin im Vakuum eingeschmolzen und 15 Min. auf 134° (siedendes Xylol) erhitzt. Nach Eindampfen im Vakuum

¹) Bei Verwendung von 1 Mol CrO₃ blieb das Bromhydrin (XII) grösstenteils unverändert.

wurde der dunkel-rotbraune Rückstand in Methanol gelöst, über wenig Tierkohle filtriert und nach Eindampfen dreimal aus Methanol-Äther umkrystallisiert. Es wurden 35 mg feine farblose Nadeln erhalten, die bei 304–310° (Zers.) schmolzen.

3,648 mg Subst. gaben 7,976 mg CO₂ und 2,344 mg H₂O

3,339 mg Subst. gaben 0,070 cm³ N₂ (18°; 719 mm)

5,234 mg Subst. gaben 1,616 mg AgBr

C₃₀H₄₂O₅NBr · 2 CH₃OH (640,65) Ber. C 59,99 H 7,87 N 2,19 Br 12,48%

C₃₀H₄₂O₅NBr · 2 H₂O (612,60) Ber. „ 58,81 „ 7,56 „ 2,29 „ 13,05%

Gef. „ 59,67 „ 7,19 „ 2,33 „ 13,14%

Umsetzungen von 21-Brom-allo-pregnan-diol-(3β,17β)-on-(20)-diacetat (VII) mit K-, Pb- und Ag-Acetat.

a) 60 mg Bromketon (VII) wurden mit 120 mg entwässertem Kaliumacetat (= 10 Mol) in 1,5 cm³ Eisessig 3½ Stunden unter Rückfluss gekocht. Die übliche Aufarbeitung lieferte nur unverändertes Ausgangsmaterial. Ein analoger Ansatz wurde im evakuierten Bombenrohr 3½ Stunden auf 180° erhitzt. Auch in diesem Falle wurde nur unverändertes Ausgangsmaterial zurückerhalten. Bei einem bei 230° durchgeführten Versuch wurde ein öliges Rohprodukt erhalten, das nach Chromatographie nur 3 mg Krystalle vom Smp. 170–175° lieferte, die nicht weiter untersucht wurden. Mit Allo-pregnan-triol-(3β,17β,21)-on-(20)-triacetat vom Smp. 179–181°^k) waren sie jedoch nicht identisch.

b) 43 mg Bromketon (VII) wurden mit 120 mg wasserfreiem Bleidiacetat, 0,6 cm³ Eisessig und 0,2 cm³ Acetanhydrid in einem evakuierten Bombenrohr 2 Stunden auf 180° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Chromatographie des öligen Rohproduktes wurden neben unverändertem Ausgangsmaterial nur amorphe Fraktionen erhalten.

c) 30 mg Bromketon (VII) wurden mit 15 mg trockenem Silberacetat und 1,5 cm³ Eisessig in einem evakuierten Einschussrohr 16 Stunden auf 100° erhitzt. Die übliche Aufarbeitung lieferte nur unverändertes Ausgangsmaterial. In einem zweiten Versuch wurden 70 mg Bromketon (VII) mit 54 mg Silberacetat in 3,5 cm³ Eisessig wie oben 16 Stunden auf 123° erhitzt. Neben etwas Säure wurden 62 mg Neutralprodukt erhalten, die über 2 g Al₂O₃ nach der Durchlaufmethode chromatographiert wurden. Mit Benzol-Petroläther (1:1) wurde nur unverändertes Ausgangsmaterial eluiert. Die mit Benzol-Äther (9:1) eluierten Fraktionen lieferten nach Umkrystallisieren aus Chloroform-Äther 11 mg Nadeln vom Smp. 239–242° (Substanz IX), deren Konstitution nicht aufgeklärt werden konnte.

3,764 mg Subst. gaben 9,518 mg CO₂ und 2,918 mg H₂O

C₂₅H₃₈O₈ (434,55) Ber. C 69,10 H 8,81%

Gef. „ 69,01 „ 8,67%

Hydrierung von 21-Brom-allo-pregnan-triol-(3β,17β,20β)-diacetat-(3,17) (XII); Allo-pregnan-triol (XIII).

a) In Gegenwart von CaCO₃.

199 mg Bromhydrin (XII) vom Smp. 150–152° (Zers.) wurden in 15 cm³ reinstem Methanol gelöst und nach Zugabe des *Raney*-Nickels aus 300 mg Ni-Al-Legierung und 500 mg reinem CaCO₃ bei 15° in Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt. Nach 16 Stunden waren 17,5 cm³ H₂ aufgenommen, und die Hydrierung stand still. Die vom Nickel und CaCO₃ abfiltrierte Lösung wurde wie üblich aufgearbeitet. Der Eindampfrückstand (187 mg) gab aus Äther-Petroläther 140 mg Prismen vom Smp. 144–151°, die nach 4-maligem Umkrystallisieren aus den gleichen Lösungsmitteln bei 152–155° schmolzen. Eine Probe wurde zur Analyse unmittelbar vor der Verbrennung 3 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,472 mg Subst. gaben 7,841 mg CO₂ und 2,536 mg H₂O

Gef. C 61,63 H 8,17%

76 mg der obigen Prismen vom Smp. 150–155° wurden mit 10 cm³ 5-proz. methanolischer KOH 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von etwas Wasser wurde CO₂ eingeleitet, im Vakuum eingengt und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt (62 mg, teilweise kristallisiert) wurde mit 1 cm³ Pyridin und 1 cm³ Acetanhydrid 17 Stunden bei 16° stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung lieferte 72 mg farblosen Sirup, aus dem sich durch Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 44 mg farblose Blättchen gewinnen liessen. Diese schmolzen nach Umwandlung bei 180–196° definitiv bei 204° und erwiesen sich nach Mischprobe als identisch mit Allo-pregnan-triol-(3 β ,17 β ,20 β)-diacetat-(3,20) (XIV)^h).

b) in Gegenwart von NaOH.

100 mg Bromhydrin (XII) wurden in 8 cm³ reinstem Methanol gelöst und mit dem Raney-Nickel aus 500 mg Ni-Al-Legierung in einem mit Tropftrichter versehenen Hydrierkolben¹) unter allmählicher Zugabe von 10 cm³ 0,1-proz. methanolischer Natronlauge (= 10 mg NaOH = 1,25 Mol) bei 20° in Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt. Nach 1 $\frac{3}{4}$ Stunden war alle Natronlauge zugegeben; die Wasserstoff-Aufnahme betrug 6,3 cm³. Unter weiterem Zutropfen von 10 cm³ 0,25-proz. methanolischer NaOH (= 25 mg = 3,13 Mol) wurde noch 15 Stunden geschüttelt. Die gesamte Wasserstoffaufnahme betrug dann 10,65 cm³ (ber. für 1 Mol H₂ 4,94 cm³). Nach Abfiltrieren vom Nickel wurde die Lösung mit 2 cm³ 25-proz. wässriger KOH versetzt und 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Nach Neutralisation mit CO₂ wurde wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand (66 mg) gab aus Aceton 53 mg kleine Prismen. Sie wandelten sich bei 210–220° ohne zu schmelzen in lange Prismen um, die bei 231–233° schmolzen. *Prins* und *Reichstein*^h) geben für Allo-pregnan-triol-(3 β ,17 β ,20 β) einen Smp. von 234° an. Zur Identifizierung wurden die Krystalle durch 16-stündiges Stehen mit 1 cm³ absolutem Pyridin und 1 cm³ Acetanhydrid bei 20° acetyliert. Das Rohprodukt wurde aus Äther-Petroläther umkrystallisiert und gab 62 mg (= 73,8% bezogen auf das Bromhydrin (XII)) rechteckige Plättchen, die ohne Umwandlung bei 196–204° schmolzen und bei der Mischprobe mit authentischem Allo-pregnan-triol-(3 β ,17 β ,20 β)-diacetat-(3,20) (XIV)^h) keine Schmelzpunktserniedrigung zeigten.

Allo-pregnan-tetrol-(3 β ,17 β ,20 β ,21) (XVIII) und Nebenprodukt (XVI) aus (XII).

1,0 g Bromhydrin (XII) wurde in 50 cm³ Dioxan (frisch über Na destilliert) gelöst und mit der Lösung von 1,10 g KOH (= 9,8 Mol) in 42 cm³ Wasser 1 Stunde im Rotierautoklaven auf 142° erhitzt. Zur Erzielung einer guten Ausbeute scheint es günstig zu sein, das Aufheizen und Abkühlen des Autoklaven möglichst rasch durchzuführen. Nach Neutralisation mit CO₂ wurde die Lösung im Vakuum zur Trockne gedampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und die Krystalle abgenutscht und mehrmals mit Wasser gewaschen. Dann wurden sie in heissem absolutem Äthanol gelöst, die Lösung filtriert, eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkrystallisiert. Es wurden 356 mg dreieckige oder rhombische Blättchen erhalten, die bei 120° opak wurden, sich bei 240° in rechteckige Blättchen umwandelten und bei 246–248° schmolzen. *Serini* und Mitarbeiter^f) geben für Allo-pregnan-tetrol-(3 β ,17 β ,20 β ,21) (XVIII) einen Smp. von 236° an. Zur Acetylierung wurden die Krystalle mit 5 cm³ absolutem Pyridin und 5 cm³ Acetanhydrid 16 Stunden bei 18° stehen gelassen und noch 5 Minuten auf 70° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung und Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther lieferte 412 mg feine Prismen vom Smp. 118–120°, die sich nach Mischprobe als das Triacetat (XIX) des obigen Tetrols erwiesen^g). Die Mutterlaugen des Tetrols (XVIII) (510 mg) wurden analog

¹) Vgl. *E. Fischer, T. Reichstein, Helv. 27, 1332 (1944)*, und zw. S. 1339, Fussnote 3.

²) *Serini* u. Mitarb.^f) und *Reich, Montigel* u. *Reichstein*¹) geben für dieses Diacetat einen Schmelzpunkt von 119–120° an. Ein von *Prins* u. *Reichstein*^k) hergestelltes Präparat schmolz ursprünglich bei 117–119°, zeigte jedoch jetzt, nachdem es längere Zeit gelegen hatte, Umwandlung bei 118–120° und einen definitiven Schmelzpunkt von 126–128°. Die Mischprobe des oben erhaltenen Triacetats mit diesem Präparat zeigte ebenfalls den doppelten Schmelzpunkt.

acetyliert und lieferten 550 mg Rohprodukt, das zusammen mit der Mutterlauge des obigen Triacetats (68 mg) über 20 g alkalifreiem Al_2O_3 chromatographiert wurde. Die mit Petroläther-Benzol (1:1) und mit reinem Benzol eluierten Fraktionen (zusammen 308 mg) gaben aus Petroläther flache Nadeln vom Smp. 120–122°, deren Mischprobe mit dem Triacetat (XIX) bei 85–101° schmolz.

3,890 mg Subst. gaben 10,217 mg CO_2 und 3,180 mg H_2O

$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_5$ (418,55) Ber. C 71,73 H 9,15%

Gef. „ 71,68 „ 9,15%

Der Analyse nach handelt es sich möglicherweise um das Diacetat eines 17,20-Oxydo-allo-pregnan-diols-(3 β ,21) (XVII), doch konnte die Konstitution dieses Stoffes nicht bewiesen werden. Bei der Destillation im Molekularkolben bei 0,02 mm und 150° wurde ein schwach-gelbes Öl erhalten, das nicht mehr zur Krystallisation gebracht werden konnte. — Weitere mit absolutem Benzol eluierte Fraktionen gaben neben wenig Öl einige mg einer Substanz vom Smp. 125–134° (Spiesse). Mit Benzol-Äther (9:1) bis (4:1) wurden 127 mg eluiert, die nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther noch 101 mg reines Triacetat (XIX) vom Smp. 118–120° lieferten. Die gesamte Ausbeute betrug somit 513 mg = 53,6%¹⁾. — Mit Benzol-Äther (1:1) und reinem Äther wurden noch 48 mg Material abgelöst. Nach Umkrystallisieren aus Aceton-Äther wurden feine Nadeln erhalten, die nach Umwandlung bei 160° bei 181–184° schmolzen. Das in 20-Stellung mit (XIX) isomere Triacetat vom Smp. 150°¹⁾ wurde bei dieser Reaktion nicht aufgefunden.

Umsetzung von 21-Brom-allo-pregnan-triol-(3 β ,17 β ,20 β)-diacetat-(3,17) (XII) mit methanolischer KOH.

70 mg Bromhydrin (XII) wurden in 1 cm³ Methanol gelöst und mit 10 cm³ 1-proz. methanolischer KOH (= 100 mg = 12,5 Mol) 5 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Neutralisation mit CO_2 wurde wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt erwies sich als halogenfrei, krystallisierte jedoch nicht. Es wurde zur Acetylierung mit 0,5 cm³ Pyridin und 0,5 cm³ Acetanhydrid 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Man erhielt einen gelben Sirup, der über 2,5 g Al_2O_3 chromatographiert wurde. Mit Petroläther-Benzol (9:1) und (4:1) wurden 18 mg eluiert, die nach Umkrystallisieren aus Petroläther flache Prismen vom Smp. 134–138° (Stoff (XXVI)) lieferten.

3,187 mg Subst. gaben 8,173 mg CO_2 und 2,441 mg H_2O

$\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_6$ (446,56) Ber. C 69,93 H 8,58%

Gef. „ 69,98 „ 8,57%

Vermutliches Allo-pregnen-(16)-triol-(3 β ,20 β ,21)-triacetat (XXVII) aus (XIX).

30 mg Allo-pregnan-tetrol-(3 β ,17 β ,20 β ,21)-triacetat-(3,20,21) (XIX) vom Smp. 118–120° wurden in 0,5 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit 0,5 cm³ Acetanhydrid und 0,05 cm³ Bortrifluorid-Äther-Komplex versetzt und 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum bei 25° eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Das gelbe Rohprodukt (33 mg) wurde über 1 g alkalifreiem Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol (4:1) bis (1:1) eluierten Fraktionen wogen 26 mg und gaben nach Umkrystallisieren aus Pentan Prismen vom Smp. 95–97°. Die übrigen Fraktionen krystallisierten nicht. Die Substanz gab in wenig Chloroform gelöst mit Tetranitromethan eine starke Gelbfärbung.

3,551 mg Subst. gaben 9,126 mg CO_2 und 2,702 mg H_2O

$\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_6$ (460,59) Ber. C 70,40 H 8,75%

Gef. „ 70,13 „ 8,51%

¹⁾ In einem zweiten Ansatz wurde das Bromhydrin (XII) mit wässriger Kalilauge unter Zusatz von Dioxan 1½ Stunden unter Rückfluss gekocht. Es wurden nur 25% (XIX), jedoch mehr (XVII) als im obigen Versuch erhalten.

Vermutliches 21-Brom-*allo-pregnen*-(16)-diol-(3 β ,20 β)-diacetat (XV) aus (XII).

80 mg Bromhydrin (XII) vom Smp. 150–152° (Zers.) wurden in 3 cm³ Eisessig gelöst, mit 1,5 cm³ Acetanhydrid und 0,1 cm³ Bortrifluorid-Äther-Komplex versetzt und 16 Stunden bei 18° stehen gelassen. Nach Eindampfen im Vakuum bei 25° wurde in Äther aufgenommen, mit Wasser und eisgekühlter Sodalösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das farblose Öl (95 mg) lieferte aus Äther-Petroläther 59 mg derbe Brocken vom Smp. 141–143°, die mit Tetranitromethan eine starke Gelbfärbung gaben.

3,714 mg Subst. gaben	8,440 mg CO ₂	und	2,614 mg H ₂ O
6,382 mg Subst. gaben	2,479 mg AgBr		
C ₂₅ H ₃₇ O ₄ Br (481,46)	Ber. C 62,36	H 7,75	Br 16,60%
	Gef. „ 62,02	„ 7,88	„ 16,53%

Umsetzungen von 21-Brom-*allo-pregnan-triol*-(3 β ,17 β ,20 β)-diacetat-(3,17) (XII).

a) Mit Acetanhydrid und Pyridin.

100 mg Bromhydrin (XII) wurden in 2 cm³ Acetanhydrid gelöst, mit 0,4 cm³ absolutem Pyridin versetzt und 48 Stunden bei 18° stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung lieferte 96 mg feine Nadeln vom Smp. 148–150° (Zers.), die sich als unverändertes Ausgangsmaterial erwiesen. Mit CrO₃ oxydiert, lieferten sie das oben beschriebene 21-Brom-*allo-pregnan-diol*-(3 β ,17 β)-on-(20)-diacetat (VII) vom Smp. 162–164°.

80 mg Bromhydrin (XII) wurden mit 1 cm³ absolutem Pyridin und 1 cm³ Acetanhydrid in ein evakuiertes Bombenrohr eingeschmolzen und 1½ Stunden auf 78° (siedendes Äthanol) erhitzt. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt (87 mg) gab aus Chloroform-Äther 28 mg rechteckige Blättchen, die bei langsamem Erhitzen bei 160–167° schmolzen. Bei raschem Erhitzen zeigten sie einen Smp. von 180–182°. Die Mutterlauge krystallisierte nicht. Der Stoff erwies sich als identisch mit dem im folgenden Versuch bereiteten Präparat (XX).

b) Mit Pyridin bei 78° (XX).

110 mg Bromhydrin (XII) wurden mit 2 cm³ absolutem Pyridin im Vakuum eingeschmolzen und 1½ Stunden auf 78° (siedendes Äthanol) erhitzt. Die übliche Aufarbeitung lieferte nach Umkrystallisieren aus Chloroform-Äther 62 mg rechteckige Blättchen vom Smp. 160–168° (bei langsamem Erhitzen) bzw. 180–182° (bei raschem Erhitzen), die sich als halogenfrei erwiesen, alkalische Silberdiammin-Lösung nicht reduzierten und mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung ergaben. Nach Mischprobe waren sie identisch mit dem unter a) bereiteten Präparat.

3,436 mg Subst. gaben	8,628 mg CO ₂	und	2,805 mg H ₂ O
C ₂₅ H ₄₀ O ₆ (436,57)	Ber. C 68,77	H 9,23%	
	Gef. „ 68,52	„ 9,14%	

Der Analyse nach würde es sich um das Diacetat eines Tetrols handeln, doch ist es schwer verständlich, wie sich aus (XII) mit Pyridin ein derartiger Stoff bilden soll. Gegen Pyridin bei Zimmertemperatur erwies sich das Bromhydrin (XII) als beständig.

Abbauversuch mit Chromsäure. 11 mg (XX) wurden in 0,1 cm³ Eisessig gelöst, mit 0,175 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung (= 1 Mol CrO₃) versetzt und 24 Stunden bei 18° stehen gelassen. Die wie bei der Oxydation von (VIII) durchgeführte Aufarbeitung gab 7,5 mg neutrale und 3 mg saure Anteile, die beide nicht krystallisierten und nicht weiter untersucht wurden.

c) Mit Silberoxyd in Pyridin (XXI, XXII und XXIII).

100 mg Bromhydrin (XII) wurden in 10 cm³ absolutem Pyridin gelöst, mit 100 mg (= 4,3 Mol) frisch bereitetem und über P₂O₅ getrocknetem Ag₂O versetzt und 15 Stunden bei Zimmertemperatur auf der Maschine geschüttelt. Dann wurde filtriert, das Filtrat

im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, die Lösung über wenig Tierkohle filtriert und wieder eingedampft. Der Rückstand (88 mg) gab aus Äther-Petroläther Prismen vom Smp. 177—196°. Aus der Mutterlauge liessen sich mit Methanol noch Nadeln vom Smp. 126—132° isolieren. Hierauf wurden die Krystalle und die Mutterlauge zusammen über 2,7 g Al_2O_3 chromatographiert. Mit Benzol-Petroläther (1:1) wurden 22 mg eluiert, die aus Methanol feine Prismen vom Smp. 131—133° (Stoff (XXI)) gaben. Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,823 mg Subst. gaben 9,976 mg CO_2 und 3,121 mg H_2O

$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_5$ (418,55) Ber. C 71,73 H 9,15%
Gef. „ 71,21 „ 9,14%

Die mit reinem Benzol und Benzol-Äther (9:1) eluierten Fraktionen (25 mg) gaben aus Chloroform-Äther-Petroläther Blättchen vom Smp. 162—164° (Stoff (XXII)). Die Mischprobe mit (XX) schmolz bei 149—164°.

3,830 mg Subst. gaben 9,491 mg CO_2 und 3,158 mg H_2O

$\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_6$ (436,57) Ber. C 68,77 H 9,23%
Gef. „ 67,63 „ 9,23%

Mit Chloroform-Methanol-Essigester (1:1:1) wurden noch Fraktionen erhalten, die nach Umkrystallisieren aus Aceton-Wasser feine Blättchen vom Smp. 145—160° (Hydrat?) (Stoff (XXIII)) gaben. Die Mischprobe mit (XX) schmolz bei 125—154°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,010 mg Subst. gaben 7,527 mg CO_2 und 2,520 mg H_2O

$\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_6$ (436,57) Ber. C 68,77 H 9,23%
Gef. „ 68,24 „ 9,37%

d) Mit Kaliumacetat in Eisessig (XXV).

170 mg Bromhydrin (XII) wurden mit 500 mg wasserfreiem Kaliumacetat in 6 cm^3 roinstem Eisessig 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die übliche Aufarbeitung lieferte 156 mg halogenfreies Rohprodukt, aus dem durch Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 79 mg Prismen vom Smp. 132—141° erhalten wurden. Die Krystalle und Mutterlauge wurden zusammen über 4,8 g Al_2O_3 chromatographiert. Mit Benzol-Petroläther (1:1) wurden 36 mg eines Stoffes erhalten, der aus Äther-Petroläther in Prismen vom Smp. 154—156° krystallisierte. Die Mischprobe mit (XXI) (Smp. 131—133°) schmolz bei 118—128°.

2,718 mg Subst. gaben 7,097 mg CO_2 und 2,215 mg H_2O

$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_5$ (418,55) Ber. C 71,73 H 9,15%
Gef. „ 71,26 „ 9,12%

Daneben wurden bei der Chromatographie noch mehrere krystallisierte Fraktionen erhalten, die Gemische darstellten und nicht weiter untersucht wurden.

e) Mit Natriumacetat in Eisessig (XXIV).

45 mg Bromhydrin (XII) wurden mit 50 mg Natriumacetat-trihydrat in 1 cm^3 Eisessig 10 Minuten gekocht. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt wurde über 1,5 g Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Benzol-Äther (1:1) eluierten Fraktionen (insgesamt 14 mg) gaben aus Äther-Petroläther feine Nadeln, die sich bei 110—136° in Blättchen umwandelten. Diese schmolzen definitiv bei 156—160°. Manchmal wurden auch gleich Blättchen erhalten, die den höheren Schmelzpunkt aufwiesen. Die Mischprobe mit (XX) schmolz bei 150—162°, die mit (XXIII) bei 139—158°.

3,522 mg Subst. gaben 8,830 mg CO_2 und 2,933 mg H_2O

$\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_6$ (436,57) Ber. C 68,77 H 9,23%
Gef. „ 68,42 „ 9,32%

f) Mit Zinkstaub und Natriumacetat in Eisessig.

50 mg Bromhydrin (XII) wurden mit 50 mg Zinkstaub und 50 mg Natriumacetat-trihydrat in 1 cm^3 Eisessig 1 1/2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach der üblichen Auf-

arbeitung und Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther wurden 20 mg unverändertes Ausgangsmaterial und als zweites Krystallinat 18 mg Blättchen vom Smp. 165–167° erhalten. Die Mischprobe mit (XXIV) gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

3,006 mg Subst. gaben 7,552 mg CO₂ und 2,513 mg H₂O

C₂₅H₄₀O₆ (436,57) Ber. C 68,77 H 9,23%

Gef. „ 68,56 „ 9,35%

3 α -Acetoxy-11 β ,12 β -oxydo-cholansäure-methylester.

11 mg 3 α -Acetoxy-11 β -oxy-12 α -brom-cholansäure-methylester vom Smp. 200–202°¹⁾ wurden in 4 cm³ absolutem Pyridin gelöst, mit 10 mg frisch bereitetem und über P₂O₅ getrocknetem Ag₂O (= 4,13 Äquiv.) 20 Stunden bei Zimmertemperatur auf der Maschine geschüttelt. Die Aufarbeitung wurde wie im vorigen Versuch unter c) durchgeführt und lieferte nach Umkrystallisieren aus Äther 9 mg feine Prismen vom Smp. 118–121°, die bei der Mischprobe mit dem früher beschriebenen, bei 152–154° schmelzenden Präparat von 3 α -Acetoxy-11 β ,12 β -oxydo-cholansäure-methylester¹⁾ bei 151–154° schmolzen. Wurde die ätherische Lösung mit der höher schmelzenden Form angeimpft, so krystallisierte nur diese.

21,21-Dibrom-pregnen-(4)-ol-(17 β)-dion-(3,20)-acetat (XXIX).

200 mg chromatographisch gereinigtes Äthinyll-testosteron-acetat (XXVIII) vom Smp. 159–161°^{m)} wurden in 15 cm³ tert. Butylalkohol gelöst, mit der Lösung von 200 mg N-Bromacetamid (= 2,5 Mol) und 200 mg Natriumacetat-trihydrat in 3 cm³ Wasser versetzt und nach Zugabe von 1 cm³ Eisessig 2 Stunden bei 16° stehen gelassen. Die wie bei (III) durchgeführte Aufarbeitung gab 270 mg krystallisiertes Dibrom-keton (XXIX) in farblosen quadratischen Blättchen, die nach Umkrystallisieren aus Chloroform-Äther bei 202–204° (Zers.) schmolzen. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{21} = +4,6^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,080 in Dioxan).

10,796 mg Subst. zu 0,9994 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{21} = +0,05^\circ \pm 0,02^\circ$

3,562 mg Subst. gaben 6,958 mg CO₂ und 1,888 mg H₂O

6,250 mg Subst. gaben 4,434 mg AgBr

C₂₃H₃₀O₄Br₂ (530,29) Ber. C 52,09 H 5,70 Br 30,13%

Gef. „ 51,99 „ 5,78 „ 30,19%

Pregnen-(4)-ol-(17 β)-dion-(3,20)-acetat (17 β -Acetoxy-progesteron) (XXX) aus (XXIX).

50 mg Dibrom-keton (XXIX) vom Smp. 202–204° (Zers.) wurden wie bei (IV) beschrieben mit 50 mg Zinkstaub und 50 mg Natriumacetat-trihydrat in 1,5 cm³ Eisessig entbromt. Das Rohprodukt (31 mg) wurde aus Chloroform-Äther umkrystallisiert und gab farblose Blättchen vom Smp. 201–203°. Die Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial (XXIX) schmolz bei ca. 185°, die mit authentischem 17 β -Acetoxy-progesteron (XXX)^{1)m)2)} bei 201–203°. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{18} = +65,7^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,020 in Dioxan).

10,199 mg Subst. zu 0,9994 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{18} = +0,67^\circ \pm 0,02^\circ$

3,799 mg Subst. gaben 10,257 mg CO₂ und 2,913 mg H₂O

C₂₃H₃₂O₄ (372,49) Ber. C 74,16 H 8,66%

Gef. „ 73,68 „ 8,58%

Umsetzung von Pregnadien-(4,20)-ol-(17 β)-on-(3) (XXXI) mit HOBr.

100 mg reines (XXXI) (Vinyl-testosteron) vom Smp. 140–142°ⁿ⁾ wurden in 5 cm³ tert. Butylalkohol gelöst, mit 0,5 cm³ Eisessig und der Lösung von 46 mg N-Brom-

¹⁾ G. H. Ott, T. Reichstein, Helv. 26, 1799 (1943).

²⁾ Wir danken Hrn. Prof. L. Ruzicka, Zürich, für die freundliche Überlassung einer Vergleichsprobe.

acetamid (= 1,02 Mol) und 50 mg Natriumacetat-trihydrat in 1 cm³ Wasser versetzt und 1 Stunde bei 17° stehen gelassen. Die wie bei der Umsetzung von (X) mit HOBr beschriebene Aufarbeitung lieferte 120 mg farblosen, stark bromhaltigen Sirup, der nicht kristallisierte und sich nach einigen Stunden dunkel färbte.

21-Brom-pregnen-(4)-diol-(17 β ,20 β)-on-(3)-monoacetat-(17) (XXXIII).

390 mg chromatographisch gereinigtes Vinyl-testosteron-acetat (XXXII) vom Smp. 120–122°^k) wurden in 3 cm³ tert. Butylalkohol gelöst, mit der Lösung von 180 mg Bromacetamid (= 1,19 Mol) und 180 mg Natriumacetat-trihydrat in 1 cm³ Wasser versetzt und nach Zugabe von 0,5 cm³ Eisessig 3½ Stunden bei 18° stehen gelassen. Nach dieser Zeit hatten sich farblose Prismen abgeschieden. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei (XII), nur wurde als Lösungsmittel statt Äther Chloroform verwendet. Das Rohprodukt wog 435 mg und stellte farblose Prismen dar. Die Ausbeute betrug 87,5%. Nach Umkrystallisieren aus Chloroform-Äther schmolzen die Krystalle bei 156–158° (Zers.) (bei raschem Erhitzen). Nach starkem Verreiben und bei langsamem Erhitzen schmolz die Substanz unscharf bei ca. 148°. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{21} = +27,2^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,067 in Dioxan).

10,670 mg Subst. zu 0,9994 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{21} = +0,29^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde ¾ Stunden bei 45° im Hochvakuum getrocknet.

3,696 mg Subst. gaben 8,156 mg CO₂ und 2,402 mg H₂O

5,861 mg Subst. gaben 2,478 mg AgBr

C₂₂H₃₂O₄Br (453,40) Ber. C 60,92 H 7,34 Br 17,63%

Gef. „ 60,22 „ 7,27 „ 17,99%

Bei längerem Liegen färbt sich die Substanz graubraun. Der zu tiefe C-Wert mag von einer geringen Zersetzung während des Trocknens herrühren. Nach 3-stündigem Trocknen bei 60° betrug der C-Wert nur noch 59,76%.

21-Brom-pregnen-(4)-ol-(17 β)-dion-(3,20)-acetat (XXXIV).

50 mg Bromhydrin (XXXIII) vom Smp. 156–158° (Zers.) wurden in 0,3 cm³ reinstem Eisessig suspendiert, mit 2,2 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung (= 44 mg CrO₃ = 4 Mol¹⁾ versetzt und 24 Stunden bei 18° stehen gelassen. Die wie bei (VII) durchgeführte Aufarbeitung lieferte 35 mg neutrales Rohprodukt, das nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Benzol-Äther 13 mg farblose, flache Prismen vom Smp. 176–178° gab. Die Mutterlauge wurde über Al₂O₃ chromatographiert. Aus den mit absolutem Benzol eluierten Fraktionen liessen sich durch Umkrystallisieren aus Benzol-Äther noch etwa gleich viel Krystalle vom Smp. 176–178° gewinnen. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{21} = +41,4^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,965 in Dioxan).

9,641 mg Subst. zu 0,9994 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{21} = +0,40^\circ \pm 0,02^\circ$

3,742 mg Subst. gaben 8,411 mg CO₂ und 2,330 mg H₂O

5,104 mg Subst. gaben 2,394 mg AgBr

C₂₂H₃₁O₄Br (451,39) Ber. C 61,19 H 6,92 Br 17,70%

Gef. „ 61,34 „ 6,97 „ 19,96%

Pyridiniumsalz. 62 mg Bromketon (XXXIV) wurden mit 1 cm³ absolutem Pyridin im Vakuum eingeschmolzen und 15 Minuten auf 134° (siedendes Xylol) erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei (VI). Mit Äther liessen sich 17 mg unverändertes Ausgangsmaterial abtrennen. Die Hauptmenge des Reaktionsproduktes konnte der wässrigen Lösung mit Chloroform entzogen werden, kristallisierte jedoch nicht.

¹⁾ Bei Verwendung von 1 Mol CrO₃ blieb das Bromhydrin (XXXIII) unverändert.

Pregnen-(4)-ol-(17 β)-dion-(3,20)-acetat (XXX) aus (XXXIV).

12 mg Bromketon (XXXIV) vom Smp. 176–178° wurden mit 12 mg Zinkstaub und 12 mg Natriumacetat-trihydrat in 0,5 cm³ Eisessig, wie bei (IV) beschrieben, entbromt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 8 mg farblose Blättchen, die nach Umkrystallisieren aus Chloroform-Äther bei 201–203° schmolzen und bei der Mischprobe mit dem aus (XXIX) erhaltenen Präparat keine Schmelzpunktserniedrigung zeigten.

Pregnen-(4)-triol-(17 β ,20 β ,21)-on-(3) (XXXVII) und Nebenprodukt (XXXV) aus (XXXIII).

375 mg Bromhydrin (XXXIII) vom Smp. 156–158° (Zers.) wurden in 8 cm³ Dioxan (frisch über Na destilliert) gelöst und mit der Lösung von 278 mg KOH (= 6 Mol) in 6,5 cm³ Wasser versetzt, worauf sofort Gelbfärbung eintrat. Dann wurde 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Nach Neutralisation mit CO₂ wurde im Vakuum zur Trockne gedampft, der Rückstand mit Chloroform extrahiert, dann in Wasser gelöst und die Lösung mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformlösungen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 285 mg und schmolz roh bei 178–236°. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Aceton wurden 70 mg Blättchen vom Smp. 238–242° erhalten. *Reich, Montigel und Reichstein*¹⁾ geben für Pregnen-(4)-triol-(17 β ,20 β ,21)-on-(3) einen Smp. von 233–235° an. Die Krystalle und die Mutterlaugen wurden getrennt acetyliert. Der erstere Ansatz lieferte nach Umkrystallisieren aus Äther nach Impfen mit dem Diacetat (XXXVIII)¹⁾ feine Nadeln vom Smp. 162–166°. Die zweite Acetylierung gab aus Äther 174 mg Prismen vom Smp. 162–170°. Zur weiteren Reinigung wurde das gesamte acetylierte Material (Krystalle und Mutterlaugen = 353 mg) über 12 g Al₂O₃ chromatographiert. Die ersten mit Petroläther-Benzol (7:3) eluierten Fraktionen lieferten nur unscharf schmelzende Krystalle. Weitere mit Petroläther-Benzol (7:3), (1:1) und (3:7) abgelöste Fraktionen (108 mg) gaben nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Aceton-Äther sechseckige Plättchen oder Prismen vom Smp. 168–172°, der sich nach weiterem Umkrystallisieren nicht mehr änderte. Die Mischprobe mit dem Diacetat (XXXVIII) schmolz bei 162–170°.

2,795 mg Subst. gaben 7,519 mg CO₂ und 2,199 mg H₂O

C₂₃H₃₂O₄ (372,49) Ber. C 74,16 H 8,66%
Gef. „ 73,41 „ 8,80%

Der Analyse nach dürfte es sich möglicherweise um das Acetat eines 17,20-Oxydopregnen-(4)-ol-(21)-ons-(3) (XXXVI) handeln, das mit dem Triacetat (XXXVIII) Mischkrystalle bildet und von diesem durch Umkrystallisieren nicht abgetrennt werden kann. Im U.V.-Absorptionsspektrum zeigte der Stoff in Alkohol selektive Absorption mit einem Maximum bei 240 m μ und log ϵ = 4,05¹⁾.

Die mit Benzol-Äther (99:1) bis (9:1) abgelösten Fraktionen (118 mg) wurden aus Chloroform-Äther umkrystallisiert und gaben 86 mg (= 24,1%) feine Nadeln vom Smp. 164–166°, die sich nach Schmelzpunkt und Mischprobe als Pregnen-(4)-triol-(17 β ,20 β ,21)-on-(3)-diacetat-(20,21) (XXXVIII)¹⁾ erwiesen. Wahrscheinlich lässt sich die Ausbeute an (XXXVIII) durch höheres Erhitzen wie bei (XVIII) noch verbessern.

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

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

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

200. Dosage semi-quantitatif de l'or

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

(15 VII 47)

Poursuivant notre étude sur la détermination semi-quantitative des éléments par la méthode décrite précédemment¹⁾²⁾, nous avons entrepris l'analyse semi-quantitative de l'or (sur la demande de certains industriels) en vue d'un contrôle rapide et approximatif de la constitution de bains d'or cyanurés.

Choix d'un réactif.

Le problème a été facilité du fait que nous nous trouvions devant un cas concret. En effet, la composition qualitative des bains est connue. Le choix des réactifs est donc plus aisé.

La présence de cyanure nous oblige à effectuer une séparation de l'or à l'état élémentaire. La plupart des ions étrangers sont ainsi éliminés; ces considérations nous ont conduits à ne prendre qu'un seul réactif. Celui qui se prête le mieux à ce genre de dosage, tant en ce qui concerne la sensibilité que la visibilité, nous semble être le chlorure de mercure(I), qui réduit le complexe à l'état d'or métallique aussi bien en solution faiblement acide, qu'en solution fortement acide. Les particules d'or sont adsorbées à la surface du chlorure de mercure en suspension, ce qui donne au précipité une coloration violette très visible.

Détermination de la limite de perceptibilité.

Cette détermination s'effectue par dilution successive dans les 10 godets d'une plaque de touche, selon la technique proposée dans les articles précédents¹⁾²⁾, auxquels nous renvoyons le lecteur.

Pour déterminer cette valeur, nous avons préparé une solution d'or par dissolution du métal dans l'eau régale; la solution a été évaporée à sec, puis nous avons repris le résidu par l'eau. Il faut alors arriver à une dilution telle, que la limite s'obtienne dans les derniers godets, afin d'avoir une plus grande précision (loc. cit.). C'est ainsi qu'avec une solution standard contenant 0,0002 gr. d'or dans 100 cm³ d'eau, la limite a été trouvée avec le godet no 9 (renfermant 9 gouttes de solution d'or à 0,0002 % et une goutte d'eau); ce qui correspond à une limite de dilution $D = 1:0,5 \times 10^6$ (en admettant qu'une goutte = 0,03 cm³).

¹⁾ Contribution à l'étude d'une méthode d'analyse inorganique semi-quantitative, P. E. Wenger, D. Monnier et A. Piquet, Helv. 29, 1698 (1946).

²⁾ Contribution to the study of an inorganic semi-quantitative method of analysis: analysis of chromium and nickel. P. E. Wenger, D. Monnier et Y. Rusconi, Anal. chim. Acta 1, 190 (1947).

Le précipité présente un coefficient de visibilité très grand, aussi la détermination de la limite, dans ces conditions là, est-elle encore très nette.

Pour se trouver exactement dans les conditions de l'analyse, il nous semble utile de travailler sur un bain d'or cyanuré, à teneur en or connue, préparé spécialement pour déterminer cette limite.

Nous procédons exactement comme nous l'indiquons plus loin (voir mode opératoire): réduction de l'or à l'état élémentaire (pour le séparer de l'anion cyanhydrique), dissolution, etc.

Il est intéressant de noter que dans les conditions observées, la réduction est tout à fait quantitative; nous arrivons donc à une limite de perceptibilité identique à celle trouvée avec la solution d'or pur.

Etablissement d'une table permettant de calculer la teneur du bain en or.

Comme nous l'avons vu, à la limite, la solution a une concentration de $0,0002 \times 9/10 = 0,00018\%$ (gr. d'or dans 100 cm^3 de solution). Cette valeur déterminée, il est possible d'établir des tables donnant directement la concentration. Partant d'un bain d'or cyanuré que nous désignons: «solution A», nous devons obtenir par dilution appropriée une «solution B» de concentration telle que la détermination de la limite de perceptibilité soit possible. Supposons que cette limite soit obtenue avec le godet 1, contenant donc une goutte de solution et neuf gouttes d'eau; cette solution contient $0,00018\%$ d'or, la solution B étant dix fois plus concentrée, elle renferme $0,00018 \times 10/1 = 0,0018 \text{ gr. d'or}$.

Si l'on obtient la limite pour le godet 4, la concentration de la solution B est de $0,00018 \times 10/4 = 0,00045\%$.

Il est alors possible d'établir des tables:

La limite de perceptibilité obtenue par le godet	Concentration de la solution du godet (obtenue par détermination de la limite)	Concentration de la solution B
1	0,00018 gr./cm ³	0,0018 gr./cm ³
2	0,00018 gr./cm ³	0,0009 gr./cm ³
3	0,00018 gr./cm ³	0,0006 gr./cm ³
4	0,00018 gr./cm ³	0,00045 gr./cm ³
5	0,00018 gr./cm ³	0,00036 gr./cm ³
6	0,00018 gr./cm ³	0,00030 gr./cm ³
7	0,00018 gr./cm ³	0,00025 gr./cm ³
8	0,00018 gr./cm ³	0,00023 gr./cm ³
9	0,00018 gr./cm ³	0,00020 gr./cm ³
10	0,00018 gr./cm ³	0,00018 gr./cm ³

Application.

Détermination de la teneur en or d'un bain cyanuré. Exemple: bain d'or cyanuré renfermant: 4 gr. d'or au litre, en présence de phosphate de sodium, de sulfite de sodium et de cyanure de potassium.

Mode opératoire.

1° *Réduction.* On prélève 10 cm³ du bain à analyser qu'on introduit dans une capsule de verre, on ajoute 3 cm³ d'acide chlorhydrique concentré et du zinc granulé (on peut, pour accélérer la réduction, utiliser du zinc en poudre ou même du zinc électrolytique). Nous avons préféré le zinc granulé, car, il est plus facile alors d'observer la fin de la réduction, la dissolution du zinc étant plus visible. On chauffe doucement sur une toile métallique jusqu'à dissolution du zinc, on décante, on lave à l'eau plusieurs fois et on élimine l'eau de lavage par décantation.

2° *Mise en solution.* Le précipité d'or, finement divisé, est attaqué par l'eau régale en quantité aussi faible que possible (environ 1 à 2 cm³). On introduit la solution dans un ballon jaugé de 100 cm³ et on complète le volume au trait de jauge avec de l'eau distillé.

3° *Recherche de la limite.* On recherche la limite sur cette solution par dilution en godets, selon le processus déjà indiqué. Sur cette solution, les 10 réactions en godets sont positives. On dilue alors 10 fois: les réactions sont encore positives dans les 10 godets. Puis on dilue encore 4 fois, nous obtenons alors la limite dans le godet no 2 (2 gouttes de la solution d'or + 8 gouttes d'eau).

En se rapportant au tableau ci-dessus, on voit que nous arrivons à une concentration de 0,0009% après avoir dilué 400 fois la prise de 10 cm³. Nous avons donc

$$0,0009 \times 400 = 0,36\%, \text{ soit } 3,6 \text{ gr. d'or par litre.}$$

Pour obtenir des valeurs plus précises, on dilue encore de façon à obtenir une limite dans la partie inférieure du tableau.

Pour une dilution 4 fois plus grande (soit 1600 fois la prise de 10 cm³) on arrive à une limite comprise entre le godet no 7 (7 gouttes de solution d'or + 3 gouttes d'eau) et le godet no 8 (8 gouttes de solution d'or + 2 gouttes d'eau), c'est-à-dire à une concentration de la solution de 0,00023% et 0,00025%.

Nous avons donc:

$$0,00023 \times 1600 = 0,368\%, \text{ ou } 3,68 \text{ gr. d'or par litre.}$$

$$0,00025 \times 1600 = 0,4\%, \text{ ou } 4 \text{ gr. d'or par litre.}$$

La teneur en or du bain est donc comprise entre 3,68 et 4 gr. d'or par litre.

Il est évident que lorsqu'on connaît le pourcentage d'or approximatif du bain, on procède directement à la dilution nécessaire.

Remarques:

Nous tenons à faire remarquer que dans le cas présent et dans beaucoup d'autres cas analogues l'usage de la balance est inutile.

Nous rappelons que ce travail fait partie de l'étude générale qui nous permettra d'établir ultérieurement une méthode semi-quantitative de dosage et de séparation d'un grand nombre d'éléments.

Laboratoire de Chimie analytique et
de microchimie, Université Genève.

201. Mikrobestimmung von Milchsäure und Brenztraubensäure in der Leber

von Hugo Aebi.

(21. VII. 47.)

Die genaue Bestimmung kleinster Mengen von Milchsäure und Brenztraubensäure ist für die Biologie von grossem Interesse, da es sich um Zwischenprodukte des Kohlehydratstoffwechsels handelt. Während die Bestimmung des Milchsäuregehaltes von Blut und Muskulatur schon seit langem Gegenstand eingehender Untersuchungen — insbesondere derjenigen von *v. Fürth* und *Charnass*¹⁾, *Embden* und *Kraus*²⁾, sowie von *Oppenheimer*³⁾ — gewesen ist, haben Brenztraubensäurebestimmungen im Blut erst mit der Ausarbeitung genauer und spezifischer Methoden (*Kendall*⁴⁾, *Case*⁵⁾ und *Lu*⁶⁾) vermehrte Bearbeitung erfahren. Die Untersuchungen von *Embden*, *Meyerhof*, *Lehnartz* u. a. über den Milchsäuregehalt in der Muskulatur klärten den Energiestoffwechsel des quergestreiften Muskels auf und führten zur Aufstellung des bekannten *Embden-Meyerhof*-Schemas⁷⁾. Erst später wurde man auf die Bedeutung der Brenztraubensäure aufmerksam gemacht und es wurde festgestellt, dass es hierbei weniger auf die absoluten Werte als auf den Quotienten $Q = \text{Brenztraubensäure/Milchsäure}$ ankommt (*Johnson* und *Edwards*⁸⁾, *Friedemann* und *Barborka*⁹⁾, *Stotz* und *Bessey*¹⁰⁾). Demzufolge werden heute bei Bestimmung von Zwischenprodukten des Kohlehydratstoffwechsels Änderungen dieses Quotienten $Q = \text{BRS/MS}$ in den Mittelpunkt der Betrachtungen gestellt.

In Zusammenhang mit Untersuchungen, die den intermediären Kohlehydratstoffwechsel der Leber betreffen, wurde die in der vorliegenden Arbeit wiedergegebene Methodik zur Bestimmung von Milchsäure und Brenztraubensäure in der Leber ausgearbeitet. Die Bestimmungsmethoden selbst wurden mit einigen Abänderungen übernommen, die Milchsäurebestimmung von *Long*¹¹⁾ und die Brenztraubensäurebestimmung von *Lu* (l. c.). Aus Gründen der Über-

¹⁾ Bioch. Z. **26**, 199 (1910).

⁴⁾ J. Inf. Dis. **47**, 176 (1930), zit. nach *Rona*.

²⁾ Bioch. Z. **45**, 1 (1912).

⁵⁾ Biochem. J. **26**, 753 (1932).

³⁾ Bioch. Z. **45**, 32 (1912).

⁶⁾ Biochem. J. **33**, 249 (1939).

⁷⁾ *G. Embden*, Chemismus der Muskelkontraktion und Chemie der Muskulatur, in: Handbuch der norm. u. patholog. Physiologie, Bd. VIII/1, S. 369 ff. (Berlin 1925).

⁸⁾ J. Biol. Chem. **118**, 427 (1937).

⁹⁾ J. Biol. Chem. **141**, 993 (1941).

¹⁰⁾ J. Biol. Chem. **143**, 625 (1942).

¹¹⁾ Biochem. J. **40**, 27 (1946)

sichtigkeit und um Doppelspurigkeiten zu vermeiden wird auf die Entwicklung der Methodik dieser beiden Bestimmungen in den betreffenden Abschnitten des experimentellen Teiles kurz eingegangen werden.

Bei der Verarbeitung der Leber mussten andererseits teilweise neue Wege beschriften werden, da die modernen Methoden zur Bestimmung von Milchsäure und Brenztraubensäure, die heute zur Verfügung stehen, für Blut ausgearbeitet worden sind und sich nicht ohne weiteres auf die Bestimmung in Organen, in diesem Falle der Leber, übertragen lassen. Bei den gewonnenen Organextrakten handelt es sich um relativ grosse Flüssigkeitsmengen, die die zu bestimmenden Stoffe in weit geringerer Konzentration als im Blut enthalten. Abgesehen von den anderen Mengenverhältnissen ist es vor allem der ungleich höhere Gehalt an störenden Begleitstoffen, der eine besondere Vorbehandlung der gewonnenen Organextrakte, sowie die Modifikation der oben erwähnten Bestimmungsmethoden verlangt.

Experimenteller Teil.

1. Gewinnung der Organextrakte (für beide Bestimmungen).

Die in dieser Arbeit ausgeführten Bestimmungen von Milchsäure und Brenztraubensäure wurden ausschliesslich an Rattenlebern ausgeführt. Verwendet wurden Albino-ratten verschiedenen Alters, Geschlechts und Ernährungszustandes. Es wurde in folgender Weise vorgegangen:

Unmittelbar nach dem Töten durch Kopfschlag wird die Leber mit einigen Scherenschlägen entnommen, unter dem Kaltwasserstrahl sofort abgekühlt, zwischen zwei Filtrierpapieren abgetrocknet und dann in einem kleinen vorgewogenen Porzellanmörser, in den vorher näherungsweise die Hälfte des Lebergewichtes Quarzsand sowie 2 cm³ 10-proz. Trichloressigsäurelösung gegeben worden sind, sofort zu einem homogenen Brei verrieben. Beim Verreiben der Leber mit Quarzsand und wenig Trichloressigsäurelösung resultiert bereits nach ca. 5 Sekunden ein allerdings noch grober Brei von gefälligem Organ-eiweiss. Zu diesem Zeitpunkt ist jedenfalls alles Organeiweiss gefällt und somit jede weitere Enzymtätigkeit unterbunden. Vom Moment der Entnahme der Leber bis zur Eiweiss-fällung soll eine möglichst kurze Zeitdauer verstreichen. Diese konnte in Serienversuchen auf ca. 20 Sek. heruntergedrückt werden. Nach 3 Minuten langem Verreiben erhält man einen homogenen feinen Brei. Durch Wägung des Porzellanmörseres lässt sich aus der beobachteten Differenz das Lebergewicht mit einer Genauigkeit von $\pm 0,02$ g bestimmen. (Bei einem Lebergewicht von ca. 5–6 g = $\pm 0,5\%$). Durch portionenweise Zugabe der 2,5-fachen Menge 10-proz. Trichloressigsäurelösung (die schon anfangs zugesetzten 2 cm³ sind darin begriffen) wird der Brei unter Umrühren zu einer Suspension verdünnt. Nach 10 Minuten langem Zentrifugieren wird die überstehende Flüssigkeit dekantiert und der Rückstand nochmals mit der 2,5-fachen Menge 10-proz. Trichloressigsäurelösung versetzt, mit einem Glasstab gut umgerührt und zentrifugiert. In gleicher Weise wird ein drittes Mal vorgegangen. Die drei Portionen des Organextraktes werden vereinigt und enthalten nun praktisch alle in der Leber vorhandene Milchsäure und Brenztraubensäure.

Wie Versuche mit getrennter Verarbeitung der verschiedenen Portionen gezeigt haben, erhält man bei dreimaligem Auswaschen eine Ausbeute von 98,0–98,8%. Die Verwendung von grösseren Mengen Quarzsand (1 g pro 1 g Organ) beim Verreiben der Leber senkt die Ausbeute auf ca. 96%. Darüber orientiert nachfolgende tabellarische Zusammenstellung.

Tabelle 1.

Milchsäuregehalt der verschiedenen Portionen bei fraktionierter Extraktion der mit 10-proz. Trichloressigsäurelösung und der halben Gewichtsmenge Quarzsand verriebenen Rattenleber. Die Leber wurde pro 1 g Frischgewicht 5mal mit je 2,5 cm³ einer 10-proz. Trichloressigsäurelösung extrahiert.

Versuch Nr.	1		2		3	
	absolut	relativ	absolut	relativ	absolut	relativ
erste Extraktion	2,49 mg	70,1%	2,50 mg	72,0%	1,89 mg	67,7%
zweite Extraktion	0,79 mg	22,2%	0,77 mg	22,2%	0,65 mg	23,1%
dritte Extraktion	0,21 mg	5,9%	0,16 mg	4,6%	0,20 mg	7,2%
vierte Extraktion	0,05 mg	1,5%	0,04 mg	1,1%	0,05 mg	2,0%
fünfte Extraktion	0,01 mg	0,3%	0,005 mg	0,1%	0	0
(sechste Extraktion)	0	0	0	0	0	0
Total	3,55 mg	100 %	3,47 mg	100 %	2,79 mg	100 %
davon in den ersten drei Extraktionen:	3,49 mg	98,2%	3,43 mg	98,8%	2,74 mg	98,0%

Zu Kontrollzwecken wurde der Rückstand der Trichloressigsäurefällung der Leber ein sechstes Mal während 24 bzw. 48 Stunden extrahiert, doch liess sich darin in keinem Falle Milchsäure oder Brenztraubensäure nachweisen. Es darf somit angenommen werden, dass bei diesem Vorgehen alle Milchsäure und BRS erfasst wird. Eine Vereinfachung dieses Vorgehens lässt sich bei approximativer Bestimmung dadurch erzielen, dass die Leber in beschriebener Art und Weise mit der 5-fachen Menge 10-proz. Trichloressigsäurelösung zu einer Suspension verrührt wird und nach dem Zentrifugieren von der überstehenden Flüssigkeit ein aliquoter Teil weiter verarbeitet wird. Die so erhaltene, meist trübe, opaleszierende Flüssigkeit enthält neben den zu bestimmenden Stoffen grössere Mengen von Glykogen, Glucose, Lipiden u. a. m.

2. Vorbehandlung der Organextrakte (für beide Bestimmungen).

Die direkte Verwendung der Trichloressigsäureauszüge zur Brenztraubensäurebestimmung, wie dies von *Lu* (loc. cit.) auch für Gewebe angegeben worden ist, hat sich, wenigstens bei der Leber, wegen des auftretenden *Tyndall*-Effektes und wegen der Neigung zur Emulsionsbildung bei der Extraktion mit Äthylacetat als undurchführbar erwiesen. Die vorherige Entfernung des störenden Glykogens und anderer Kolloide ist daher erforderlich. Wenn auch die direkte Verwendung dieser Lösung zur Milchsäurebestimmung nach *Long* (loc. cit.) durchaus statthaft ist, so empfiehlt es sich gleichwohl — besonders bei glykogenreichen Lebern — die Kohlehydrate zu entfernen, da diese die wirksame Cer(IV)-sulfatkonzentration im Verlauf der Bestimmung herabsetzen, indem sie Cer(IV) zu Cer(III) reduzieren, allerdings ohne flüchtige hydrogensulfidbindende Substanzen zu bilden. Die Beseitigung der störenden Kohlehydrate im Extrakt geschieht am einfachsten mit Hilfe der „Kupfer-Kalk-Fällung“ von *Salkowski*¹⁾. Während diese Methode schon von manchen Autoren bei der Milchsäurebestimmung im Blut und Muskel angewandt worden ist, lässt sie sich in der üblichen Ausführung für die Brenztraubensäurebestimmung nicht anwenden, da hierbei je nach der BRS-Konzentration Verluste von 20% und mehr auftreten. Während *Klein*²⁾ bei der Kupfer-Kalk-Fällung bei Konzentrationen von 0,4–0,7 mg % BRS in der Analysenlösung Verluste von 0–22% feststellte, beobachtete *Husak*³⁾ eine Verminderung der Ausbeute um nur 5–8%. Wie eigene

¹⁾ zit. n. *Anrep* und *Cannon*, Am. J. Physiol. 58, 244 (1923).

²⁾ J. Biol. Chem. 135, 143 (1940).

³⁾ Bioch. Z. 307, 184 (1941).

Vorversuche gezeigt haben, erhält man 96–100% Ausbeute, wenn man bei der Erzeugung der Fällung nur schwach alkalisiert und sofort davon abfiltriert, statt das Gemisch eine halbe Stunde unter öfterem Schütteln stehen zu lassen. Folgendes Verfahren hat brauchbare Resultate gezeigt:

Zu 20 cm³ des trichloressigsuren Extraktes gibt man 5 cm³ einer 5-proz. Ca(OH)₂-Suspension und 2 cm³ 10-proz. CuSO₄-Lösung und setzt tropfenweise 30-proz. NaOH zu, bis zum Auftreten einer blauen, voluminösen Fällung; Phenolphthalein soll eben gerötet werden. Nach einmaligem kurzem Schütteln wird sofort durch ein Faltenfilter filtriert. Bei diesem Vorgehen wird alles Glykogen aus der Lösung entfernt, ebenso grösstenteils die Glucose. Aus dem erhaltenen Filtrat I müssen nun zur Bestimmung der Brenztraubensäure die noch vorhandenen Ca⁺⁺-Ionen entfernt werden, da diese sonst ihrerseits eine Trübung der zu photometrierenden sodaalkalischen Lösung verursachen würden. Zu diesem Zweck werden 20 cm³ des Filtrates I mit 2 cm³ 10-proz. Sodalösung versetzt, kräftig geschüttelt und vom CaCO₃ abfiltriert. Das Filtrat II wird sogleich mit 2 cm³ 2-n. HCl angesäuert. Die so erhaltene Lösung ist eiweiss- und glykogenfrei, wasserklar und enthält — unter Berücksichtigung der bei der Vorbehandlung erfolgten Verdünnung — alle im trichloressigsuren Leberextrakt vorhandene Milchsäure und Brenztraubensäure. Wie unten gezeigt wird, stören die Spuren von Glucose, die bei diesem „abgeschwächten“ Kupfer-Kalk-Fällungsverfahren ins Filtrat gelangen, nicht.

Bei der Berechnung des Milchsäure- und BRS-gehaltes der Leber werden die bei der Kupfer-Kalk-Fällung und Ca⁺⁺-Fällung erfolgten Verdünnungen berücksichtigt, indem das Ergebnis der Bestimmung mit dem Produkt der drei Verdünnungsquotienten multipliziert wird, z. B. 1. Kupfer-Kalk-Fällung $Q_1 = 28,0/20,0 = 1,40$; 2. Ca⁺⁺-Fällung $Q_2 = 22,0/20,0 = 1,10$; 3. Ansäuern $Q_3 = 22,0/20,0 = 1,10$. Das Produkt dieser Quotienten beträgt in diesem Fall: $1,40 \times 1,10 \times 1,10 = 1,69$.

Tabelle 2.

Einfluss der Kupfer-Kalk-Fällung und Ca⁺⁺-Fällung auf den Milchsäure- und Brenztraubensäuregehalt des trichloressigsuren Leberextraktes.

Milchsäure	direkt	nach Vorbehandlung	Verdünnungsquotient Q	nach Vorbehandlung mit Q multipliziert	Ausbeute
Exp. 1	0,352 mg	0,207 mg	1,73	0,358 mg	101,6%
Exp. 2	0,302 mg	0,177 mg	1,72	0,304 mg	100,5%
BRS (Lösung von Na-Pyruvinat, Zusatz von 1% Glykogen)					
Exp. 4a und c: Kupfer-Kalk-Fällung nach Orig.-Vorschrift + Ca ⁺⁺ -Fällung					
Exp. 4a	18,3 γ	8,3 γ	1,77	14,7 γ	80,4%
Exp. 4c	19,1 γ	8,2 γ	1,78	14,6 γ	76,5%
Exp. 4b und d: Kupfer-Kalk-Fällung, modifiziert + Ca ⁺⁺ -Fällung					
Exp. 4b	18,3 γ	10,7 γ	1,73	18,5 γ	101,0%
Exp. 4d	19,1 γ	11,2 γ	1,725	19,2 γ	100,5%

Zur Beseitigung des störenden Glykogens wurden noch andere Fällungsverfahren (BaSO₄, CaCO₃ allein) auf ihre Brauchbarkeit untersucht, doch waren diese Bemühungen ohne Erfolg. Es mußte daher auf das Kupfer-Kalk-Fällungsverfahren zurückgegriffen werden. Wie diese Versuche zeigen, gelingt es bei Einhaltung obiger Kautelen, das Auftreten von Verlusten bei der Fällung zu verhindern.

3. Bestimmung der Milchsäure.

Das Prinzip der titrimetrischen Bestimmungsmethoden, die von den eingangs erwähnten Autoren fast ausschliesslich verwendet worden sind, ist folgendes: Nach Oxy-

dation der Milchsäure in siedender Lösung durch Kaliumpermanganat zu Acetaldehyd wird der überdestillierte Acetaldehyd mittels eines Hydrogensulfitüberschusses abgefangen und gebunden. Nach Beseitigung des überschüssigen freien Hydrogensulfits mit Jodlösung wird die gebildete Acetaldehyd-Hydrogensulfitverbindung durch Zusatz von pulverisiertem Na_2HPO_4 gespalten und die bei der Spaltung frei gewordene Hydrogensulfitmenge mit 0,01-n. oder 0,005-n. J_2 -Lösung jodometrisch bestimmt. Am bekanntesten sind die Verfahren von *Hirsch-Kaufmann*¹⁾ und *Friedemann et al.*²⁾.

Diese Methoden wurden sukzessive verbessert und vereinfacht (*Friedemann und Kendall*³⁾, *Lieb und Zacherl*⁴⁾, *Edwards*⁵⁾), doch konnte ihr hauptsächlichster Nachteil, der störende Einfluss mancher biologisch wichtiger Stoffe, zwar verringert, doch nicht ausgeschaltet werden. Es ist zu bedenken, dass es sich bei diesen Verfahren nicht um eine streng spezifische Reaktion handelt; alle diejenigen Stoffe wirken störend, die bei Oxydation in kochender wässriger Lösung bei saurer Reaktion flüchtige hydrogensulfitbindende Stoffe bilden⁶⁾. Im Bestreben, die Spezifität dieser Methode zu erhöhen, haben *Gordon und Quastel*⁷⁾ 1939 als Oxydationsmittel eine 10-proz. Lösung von Cer(IV)-sulfat eingeführt. Dieses Verfahren wurde von *Long* (l. c.) 1946 verbessert und vereinfacht. Da es sich hierbei nicht um eine Destillation, sondern lediglich um eine Durchlüftung der Cer(IV)-sulfat enthaltenden Lösung bei 60° C handelt, konnte der störende Einfluss der in Frage kommenden Substanzen (Glykogen, Stärke, Glucose, Fructose, Brenztraubensäure, Citronensäure usw.) auf ein Minimum reduziert werden, wie die Untersuchungen obiger Autoren und auch eigene Versuche gezeigt haben. Die Methode von *Long* (loc. cit.), die für die Bestimmung im Blut ausgearbeitet worden ist, ist hier in modifizierter Form, geeignet für Untersuchungen in Organextrakten wiedergegeben worden.

Apparatur und Prinzip: Der verwendete Apparat (Fig. 1), bestehend aus 6–8 Einheiten, ist relativ einfach gebaut und eignet sich gut für Serienbestimmungen. Eine solche Einheit besteht aus einem Durchlüftungsgefäß (A), einem überleitenden Glasrohr (B) und einem mit Glasperlen gefüllten Absorptionsturm (C). Die Durchlüftungsgefäße,

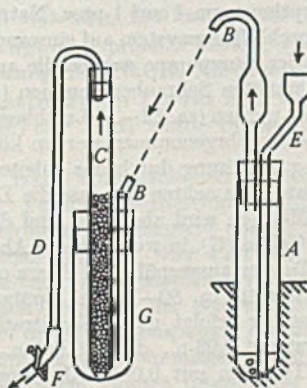


Fig. 1.

Schematische Darstellung der Apparatur zur Bestimmung von Milchsäure
(modif. nach *Long*).

¹⁾ Z. physiol. Ch. **140**, 25 (1924).

²⁾ J. Biol. Chem. **73**, 335 (1927).

³⁾ J. Biol. Chem. **82**, 23 (1929).

⁴⁾ Z. physiol. Ch. **211**, 211 (1932).

⁵⁾ J. Biol. Chem. **125**, 571 (1938).

⁶⁾ Zusammenstellung der hierbei störenden Stoffe, siehe *Clausen* (J. Biol. Chem. **52**, 263 (1922)); *Friedemann et al.* (loc. cit.) und *Gordon und Quastel* (loc. cit.).

⁷⁾ Biochem. J. **33**, 1332 (1939).

in welche die Analysenlösung und Cer(IV)-sulfatlösung gegeben werden, tauchen in ein Wasserbad von 60° C. Die Absorptionstürme stehen durch Schlauchleitung (D) mit einer Wasserstrahlpumpe in Verbindung. Das Prinzip dieser Methode beruht nun darauf, dass die Milchsäure durch einen Überschuss von Cer(IV)-sulfat in saurer Lösung bei 60° C zu Acetaldehyd oxydativ gespalten wird. Damit der entstandene Acetaldehyd sich nicht zu Essigsäure weiter oxydiert, wird er durch die Luftblasen, die aus einem bis nahe an den Boden reichenden Glasrohr (E) durch die Lösung perlen, sofort aus der Reaktionsflüssigkeit entfernt. Der mit dem Luftstrom mitgerissene Acetaldehyd wird im Absorptionsturm vom im Überschuss vorhandenen Hydrogensulfit abgefangen. Diese Reaktion verläuft innert 30 Minuten quantitativ.

Herstellung der erforderlichen Lösungen: a) Cer(IV)-sulfatlösung.

Da Cer(IV)-sulfat z. Z. schwer erhältlich ist, wurde die für die Bestimmung benötigte 5-proz. Cer(IV)-sulfatlösung in 2-n. H_2SO_4 aus Ceroxyd (technisch) nach den Angaben von *Kolthoff*¹⁾ dargestellt und daraus in einer Ausbeute von 33–34% erhalten. Der Titer an Cer(IV)-sulfat wurde jodometrisch bestimmt, indem 1 cm³ der Cer(IV)-sulfatlösung zu 2 cm³ 10-proz. KJ-Lösung und 5 cm³ HCl (konz. 1:10 verdünnt) langsam unter Umschwenken zugetropft wurde und das durch Reduktion des Cer(IV) zu Cer(III) in Freiheit gesetzte Jod mit 0,1-n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung titriert wurde. 1 cm³ verbrauchter 0,1-n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung entspricht 33,2 mg Cer(IV)-sulfat. Die Verwendung einer 5-proz. Cer(IV)-sulfatlösung erwies sich als ebenso geeignet wie die von *Long* (loc. cit.) gebrauchte Lösung, die einen Oxydationstiter von ca. 10% aufweist.

b) Eine 1-proz. Natriumpyrosulfitlösung ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) zum Abfangen des Acetaldehyds.

Ausführung der Bestimmung.

5 cm³ der ca. 0,05–0,4 mg Milchsäure enthaltenden Analysenlösung (bzw. destilliertes Wasser beim Blindversuch) werden mittels einer Pipette in das Durchlüftungsgefäß eingefüllt, nachdem in den Absorptionsturm 4 cm³ 1-proz. Natriumpyrosulfitlösung gegeben worden sind und das ganze Durchlüftungssystem auf einwandfreies Funktionieren geprüft worden ist. Nach Einschalten der Saugpumpe werden die an den Zweigleitungen zu den verschiedenen Einheiten angebrachten Schraubenklemmen (F) derart reguliert, dass alle Proben gleichmässig durchlüftet werden (ca. 12–15 Luftblasen pro Sekunde, d. h. so, dass die einzelnen Blasen gerade noch wahrgenommen werden können). Nun werden zu jeder Probe 10 cm³ 5-proz. Cer(IV)-sulfatlösung durch das zuleitende Glasrohr (E) zur Milchsäurelösung gegeben, wobei darauf zu achten ist, dass die Durchlüftung keinen Moment unterbrochen wird. Nach 30 Minuten wird abgestellt und die Verbindungen gelöst. Absorptionsturm, Glasrohr und Gefäß (G), in welchem der Absorptionsturm aufgestellt ist, werden gut mit destilliertem Wasser ausgespült und dieses quantitativ in einen 200 cm³-Erlenmeyerkolben übergeführt (total ca. 80–90 cm³ Spülwasser). Die Bestimmung der Aldehyd-Hydrogensulfitverbindung erfolgt nach Wegtitration des Hydrogensulfitüberschusses mit Jodlösung (zuerst mit 0,03-n., dann 0,002-n. J_2 -lösung) und Spaltung derselben mit Na_2HPO_4 durch Titration mit 0,005-n. Jodlösung. Unter Verwendung von 6 Tropfen einer 1-proz. Stärkelösung als Indikator wird beide Male bis zum selben Endpunkt titriert (schwache Hellbläutönung der Lösung). Es entspricht 1 cm³ 0,005-n. Jodlösung 0,225 mg Milchsäure. In 2 Stunden lassen sich so 6–8 Bestimmungen ausführen. Die Grösse des Blindwertes, der zwischen 0,05–0,08 cm³ 0,005-n. J_2 -lösung schwankt, hängt von der Reinheit des destillierten Wassers und vor allem vom Gehalt der durchgeströmten Luft an Aldehyd- und Acetondämpfen ab. Selbst kleinste Spuren dieser Dämpfe in der Luft des Arbeitsraumes können eine beträchtliche Erhöhung des Blindwertes verursachen.

Die mit Standardlösungen von reinstem Lithiumlaetat durchgeführten Kontrollanalysen haben bei einer Milchsäuremenge von 0,2–0,4 mg eine Ausbeute von 98,1 bis 99,0% ergeben. *Long* (l. c.) erhielt 99,4–101,2%. Die methodischen Untersuchungen

¹⁾ *Kolthoff*, Die Massanalyse, Verlag Springer, Berlin 1931, S. 535, siehe auch: *Willard und Young* (Am. Soc. 50, 1222 und ff. (1928)).

wurden teilweise mit einem Lithiumlactatpräparat durchgeführt, bei welchem ein Milchsäuregehalt von 84,1% ermittelt wurde¹⁾. Es wurde der Zusatz von Brenztraubensäure (0,4 mg/A.), Glucose (50 mg/A.), Glykogen (50 mg/A.) und Trichloressigsäure (10-proz. Lösung) zu Lactatlösungen auf ihren störenden Einfluss untersucht, doch konnte in keinem Falle ein solcher festgestellt werden.

4. Bestimmung der Brenztraubensäure.

Die heute gebräuchlichen Methoden zur Bestimmung der Brenztraubensäure (= BRS) beruhen auf der kolorimetrischen Messung der Rotfärbung, die das 2,4-Dinitrophenylhydrazon der BRS bei alkalischer Reaktion zeigt. Bei der Methode von *Lu* (loc. cit.), die am meisten Verwendung gefunden hat, ist das Prinzip der Bestimmung folgendes: Das nach Zugabe von 2,4-Dinitrophenylhydrazin zur sauren Analysenlösung entstandene Hydrazon der BRS wird durch Ausschütteln mit Äthylacetat extrahiert, wobei neben dem BRS-Hydrazon auch alle andern Hydrazone und das überschüssige Hydrazin mitextrahiert werden. Bei der Re-extraktion des Äthylacetats mit Sodalösung geht nun nur das BRS-Hydrazon in die Sodalösung über. Nach Zusatz von NaOH zum Sodaextrakt wird die Intensität der aufgetretenen Rotfärbung kolorimetrisch bestimmt. Die Hydrazone der höheren homologen Ketosäuren, die durch die Sodalösung ebenfalls mitextrahiert werden, zeigen eine 2–3 mal schwächere Rotfärbung, die nach einigen Minuten verschwindet (*Long*, l. c.). Der einzige Nachteil dieser Methode besteht darin, daß sie bei der Durchführung von Reihenuntersuchungen etwas umständlich und zeitraubend ist. Leider hat sich indessen die viel einfachere zu handhabende Brenztraubensäurebestimmung nach *Straub*²⁾, die auf der Braunfärbung der o-Oxybenzal-BRS beruht, als zu wenig empfindlich erwiesen (Zusatz von Salicylaldehyd zu BRS-Lösungen bei stark alkalischer Reaktion). Diese Methode leistet z. B. bei der Verfolgung des BRS-Abbaues gute Dienste, nicht aber bei der Bestimmung des absoluten Gehaltes im Blut oder Organen. Zudem hat die Gegenwart von Kohlehydraten (*Huszak*³⁾), sowie der Enteiweissungsvorgang selber (*Straub*, loc. cit.) einen störenden Einfluss auf die Bestimmung.

Erforderliche Lösungen: 1-promill. Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 2-n. HCl, 10-proz. Sodalösung, 3-n. NaOH, Äthylacetat Ph. H. V.

Ausführung der Bestimmung: Die für Blut ausgearbeitete Originalvorschrift (Ausgangsmaterial ist 0,1–0,2 cm³ Blut) wurde für unsern Zweck in folgender Weise modifiziert:

5 cm³ in beschriebener Weise vorbehandelten Extrakts werden in einem Reagensglas (150 × 40 mm) mit 1 cm³ 1-prom. 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung in 2-n. HCl versetzt, die Lösungen durch Schütteln gut gemischt und 15 Minuten zwecks quantitativer Bildung des Hydrazons stehen gelassen. Nun wird mit 4 cm³ Äthylacetat extrahiert (½ Minute), indem das mit einem Gummistopfen verschlossene Reagensglas kontinuierlich umgeschwenkt wird. Nach Trennung der beiden Phasen wird die untere wässrige Schicht, die den grössten Teil des Hydrazons, sowie das überschüssige Hydrazin an das Äthylacetat abgegeben hat, mittels einer fein ausgezogenen und mit Gummihütchen versehenen Pipette entfernt und in ein zweites Reagensglas übergeführt. Darin wird die wässrige Lösung ein zweites Mal mit 2 cm³ und ein drittes Mal mit 1 cm³ Äthylacetat extrahiert (je ½ Minute). Nach Trennung der Schichten werden diese mit einer fein ausgezogenen Pipette abgehoben und zur ersten Äthylacetatportion ins Reagensglas (1) gegeben. Nach dreimaliger Extraktion ist alles Hydrazon und das überschüssige Hydrazin in das Äthylacetat übergegangen. Die wässrige Lösung, die nun farblos sein soll, wird verworfen und in dasselbe Reagensglas (2) 4 cm³ 10-proz. Sodalösung gegeben. Nach mehrmaligem Umschwenken wird die Sodalösung zum Äthylacetat ins Röhrchen (1) gegossen

¹⁾ Hr. Dr. *A. Walser* vom Physiolog.-chemischen Institut der Universität Basel hatte die Freundlichkeit, Kontrollanalysen auszuführen, und bestimmte nach der Methode *Lieb-Zacherl* einen Gehalt von 83,6% Milchsäure.

²⁾ *Z. physiol. Ch.* **244**, 117 (1936).

³⁾ *Bioch. Z.* **307**, 184 (1941).

und dieses durch $1\frac{1}{2}$ Minuten langes Umschwenken extrahiert. Nach Trennung der Phasen wird die Sodalösung (unten) herauspipettiert und ins Röhrchen (2) gegeben. Diese Extraktion des Äthylacetats mit Sodalösung wird ein zweites Mal mit 4 cm^3 Sodalösung wiederholt. Nach $\frac{1}{2}$ Minute langem Extrahieren und erfolgter Phasentrennung wird diese zur ersten Portion zugefügt. Bei soda-alkalischer Reaktion ist nun alles BRS-Hydrazon wieder in die wässrige Phase übergegangen, während das überschüssige Hydrazin und die andern Hydrazone im Äthylacetat zurückgeblieben sind. Zum Schluss wird der Sodaextrakt mit 1 cm^3 Äthylacetat durch mehrmaliges Umschwenken ausgewaschen und zur völligen Trennung der Phasen 1 Stunde stehen gelassen. Das überstehende Äthylacetat wird nun vorsichtig abgehebert, der Sodaextrakt in ein anderes Reagensglas übergeführt, mit 3 cm^3 3-n. NaOH versetzt und durch Schütteln gemischt. Es entwickelt sich ein roter Farbton, dessen Intensität nach 10 Minuten mit Filter S 43 (4360 \AA) photometrisch bestimmt wird. Zur Bestimmung des Leerwertes wird mit 5-proz. Trichloressigsäurelösung in gleicher Weise verfahren.

Um laufend über die Grösse des Leerwertes orientiert zu sein, empfiehlt es sich, sowohl den Leerwert als auch die Analysenlösung mit destilliertem Wasser zu vergleichen und die gesuchte Extinktion nach der Substitutionsmethode zu errechnen. Bei Verwendung von Cuvetten mit 3 cm Schichtdicke wurde mit Natriumpyruvat „Roche“ untenstehende Standardkurve erhalten. Der Leerwert, der in erster Linie von der Qualität des verwendeten Äthylacetats abhängt, beträgt $E = 0,075$ bis $0,100$. Bei der Verwendung einer neuen Portion Äthylacetat ist jeweils eine neue Standardkurve zu erstellen. Zusätze von Glucose (25 mg A.), Milchsäure (1 mg/A.), Trichloressigsäure (5%) zu Standardlösungen, welche $10\text{--}20\ \gamma$ BRS in 5 cm^3 Analysenlösung enthalten, haben keinen störenden Einfluss gezeigt.

Wie aus Fig. 2 zu ersehen ist, lassen sich bei dieser Versuchsanordnung BRS-Mengen von einigen γ pro cm^3 Gewebsextrakt bestimmen, dies mit einer Genauigkeit von ca. $\pm 5\%$. Da es sich bei diesen Konzentrationen nur um relativ schwache Farbtintensitäten handelt, ist darauf zu achten, dass die zu photometrierende Lösung absolut klar ist.

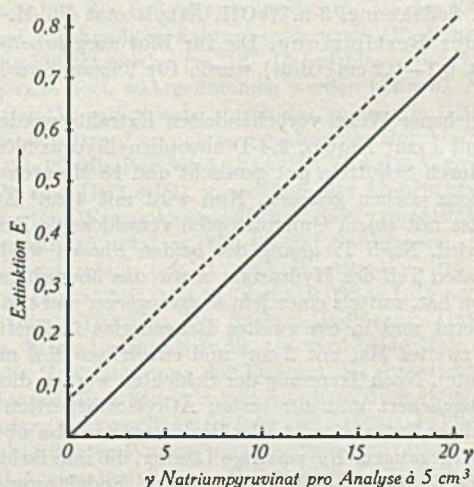


Fig. 2.

Eichkurve zur Bestimmung der Brenztraubensäure, modifiziert nach Lu. Erforderlich: 5 cm^3 Analysenlösung. Messbereich: $2\text{--}20\ \gamma$ Natriumpyruvat, bezw. $16\ \gamma$ BRS in 5 cm^3 A. Cuvette: 3 cm. Filter S 43 (Pulfrich-Stufenphotometer) ----- = Extinktion von Leerwert und Standardlösungen, verglichen mit destilliertem Wasser. ——— = desgl. abzüglich Extinktion des Leerwertes.

Dass beim Versuch der BRS-Bestimmung in glykogenreichen Lebern ohne Vorbehandlung des Extraktes ein *Tyndall*-Effekt auftritt, ist bereits oben erwähnt worden. Andererseits ist bei der Extraktvorbehandlung von Wichtigkeit, dass alle Ca^{++} -Ionen durch die Ca^{++} -Fällung beseitigt werden, da sonst beim Laugenzusatz eine feine Trübung von CaCO_3 auftritt. Sollte dies trotzdem der Fall sein, so lässt sich das CaCO_3 durch scharfes Zentrifugieren ohne weiteres beseitigen.

5. Praktische Durchführung der Bestimmung in der Leber.

Zur Durchführung von je zwei Doppelbestimmungen Milchsäure und BRS werden mindestens 20 cm^3 ($= 4 \times 5 \text{ cm}^3$) trichloressigsäuren Extrakt benötigt. Da nach der gegebenen Vorschrift 1 g Organgewebe mit total 3-mal $2,5 = 7,5 \text{ cm}^3$ 10-proz. Trichloressigsäurelösung extrahiert wird, braucht es dazu mindestens 2,7–3,0 g Gewebe. Da in unserem Falle Rattenlebern von 5–7 g verarbeitet worden sind, wurde nur die Hälfte der Leber in beschriebener Weise verarbeitet und der Rest zur Bestimmung des Glykogens nach *Pflüger*¹⁾ verwendet. Von den dabei erhaltenen Resultaten, auf die an anderer Stelle noch eingegangen werden wird, sollen hier lediglich die für normale Rattenlebern gefundenen Werte wiedergegeben werden.

Tabelle 3.

Milchsäure-, Brenztraubensäure- und Glykogengehalt der Leber normaler Ratten. Abhängigkeit vom Fütterungszustand.

Nahrungs-karenz	relatives Lebergew.*)	Milch-säure	Brenz-traubensäure	Q $\frac{\text{BRS}}{\text{MS}}$	Glykogen*)	Anzahl Tiere
gefüttert	3,7%	52,0 mg%	2,1 mg%	4,0%	2,9%	7
24 h Hunger	3,1	26,5	1,1	4,2	0	6
48 h Hunger	2,8	26,0	1,4	5,4	0	2

*) Relatives Lebergewicht und Glykogengehalt der Leber können innerhalb einer Gruppe gleichartiger Tiere zur Beurteilung des Fütterungszustandes herangezogen werden.

6. Berechnung.

Durch Verarbeitung einer Leber von beispielsweise 4,65 g erhält man nach 3-maligem Zentrifugieren und Auswaschen total $35,0 \text{ cm}^3$ trichloressigsäuren Extrakt. 4,65 g Leber entsprechen $35,0 \text{ cm}^3$ Extrakt. Dieser erfährt bei der Vorbereitung zur Bestimmung eine Verdünnung von 1:1,72. 4,65 g entsprechen somit $35,0 \times 1,72 = 60,1 \text{ cm}^3$ vorbehandelten Extrakts. In 5 cm^3 dieses Extrakts wurde nun in Doppelbestimmungen ein Gehalt an Milchsäure von 0,22 mg und ein Gehalt an BRS von 8,8 γ gefunden. Durch Multiplikation der gefundenen Werte mit dem Ausdruck $60,1/5,0 \times 4,65 = 2,58$ erhält man den Gehalt pro 1 g Leber, den man durch Multiplikation mit 100 auf mg% umrechnet. In diesem Falle ergeben sich folgender Werte:

$$\text{Milchsäure: } 0,22 \times 2,58 = 0,57 \text{ mg} = \mathbf{57 \text{ mg} \%}.$$

$$\text{Brenztraubensäure: } 8,8 \times 2,58 = 22,7 \gamma \approx \mathbf{2,3 \text{ mg} \%}.$$

Diskussion.

Von weit grösserer Bedeutung als die Wahl der Methoden selbst ist bei der Bestimmung labiler Stoffwechselzwischenprodukte, wie sie die Milchsäure und die Brenztraubensäure darstellen, die Art der Organgewinnung. Da der Gehalt der Organe (und auch des Blutes) an diesen Stoffen bei Eingriffen in den Organismus grössten Schwan-

¹⁾ Pflüger's Arch. Physiol. 114, 242 (1906).

kungen unterliegen kann, so war es stets das Ziel der Untersucher, durch möglichst rasches Arbeiten und sofortige Fixierung des entnommenen Materials ein wahres Bild von den Stoffwechselvorgängen zu erhalten. Es ist bekannt, dass die Milchsäure im Muskel und wohl auch in anderen Organen schon wenige Minuten nach dem Töten einen beträchtlichen Anstieg zeigt. Um den wahren Gehalt an Milchsäure *in vivo* zu erhalten, wird seit den Untersuchungen von *Emden* und *Meyerhof* (l. c.) zur Ausschaltung dieses Effektes so verfahren, dass der rasch abpräparierte Muskel in flüssige Luft geworfen und im Mörser bei Gegenwart von HCl verrieben wird. Analog sind *Lu* und *Needham*¹⁾ bei der Bestimmung der Brenztraubensäure im Muskel vorgegangen. *Davenport*²⁾ ist z. B. noch weiter gegangen und hat den Muskel am narkotisierten Tier freipräpariert, *in situ* mit CO₂-Schnee gefroren und dann entnommen. Nach den Untersuchungen des Autors selbst scheint jedoch das Narcoticum seinerseits einen Einfluss auf den Milchsäuregehalt zu haben. Es ist klar, dass ein Gefrieren der Leber oder anderer innerer Organe *in situ* beim nicht narkotisierten Tier kaum in Frage kommt. Andererseits lässt sich bei der Leber das Arbeiten mit flüssiger Luft umgehen, indem die rasch entnommene Leber nach Abkühlung und Befreiung von Blut unter dem Kaltwasserstrahl direkt mit Quarzsand und 10-proz. Trichloressigsäure verrieben wird, ohne dass die Zeitspanne, die für die erstere Methode auch benötigt würde, verlängert wird.

In bezug auf die Art der Enteiweissung ist folgendes zu bemerken. Während früher die Enteiweissung nach *Schenck*³⁾ als die einzig korrekte Methode für Organbestimmungen betrachtet wurde, verwenden heute die meisten Autoren Trichloressigsäure oder Wolfram- oder Schwefelsäure als Enteiweissungsmittel. Die Ebenbürtigkeit dieser viel einfacher zu handhabenden Methoden ist mehrfach bestätigt worden, z. B. durch *Edwards* (l. c.), *Davenport* (l. c.), *Lu* (l. c.) u. a.. Die von *Lehnartz*⁴⁾ mitgeteilte Beobachtung, dass die Trichloressigsäure auf die Milchsäurebestimmung selbst einen störenden Einfluss habe, trifft jedenfalls für die Methoden mit Cer(IV)-sulfat als Oxydationsmittel sicher nicht zu. Im weiteren sprechen die bei der fraktionierten Extraktion erhaltenen Resultate dafür, dass es dank der Feinheit der beim Verreiben mit Trichloressigsäure entstandenen Fällung rasch zu einem Konzentrationsausgleich zwischen gefälltem Eiweiss und Extraktionsflüssigkeit kommt.

Wegen der Verschiedenartigkeit der Tierart und der Methodik lassen sich direkte Vergleiche nicht ohne weiteres ziehen, doch stimmen

¹⁾ Biochem. J. 33, 1544 (1939).

²⁾ J. Biol. Chem. 76, 651 (1928).

³⁾ Pflüger's Arch. Physiol. 55, 203 (1894).

⁴⁾ Z. physiol. Ch. 179, 1 (1928).

die mit dieser Methode erhaltenen Werte mit den in der Literatur zu findenden Angaben überein. *Cori*¹⁾ bestimmte den Milchsäuregehalt von Mäuselebern (Gefriermethode) und beobachtete folgende Abhängigkeit vom Fütterungszustand: gefüttert 61 mg %, bei einer andern Serie im Mittel 51 mg %, nach 11—18 Stunden Nahrungskarenz 31 mg %, nach 17—22 Stunden Nahrungskarenz 11 mg %. *Gordon* und *Quastel* (l. c.) fanden in der Rattenleber einen Milchsäuregehalt von durchschnittlich 34,5 mg %, während *Bott*²⁾ in der Leber des gefütterten Kaninchens einen Milchsäuregehalt von 70—150 mg %, im Hungerzustand einen solchen von 20—50 mg % bestimmte. Angaben über den BRS-Gehalt der Leber konnten keine gefunden werden. Erwähnt sei noch, dass *Lu* und *Needham* (l. c.) mit der Gefriermethodik im Kaninchenmuskel 16—33 mg % Milchsäure und 0,9—1,1 mg % Brenztraubensäure fanden.

Der Quotient $Q = \text{BRS/MS}$, der bei der Rattenleber im Mittel zu 4—5 % (Schwankungen zwischen 3—6 %) gefunden wurde, beträgt nach *Lu* und *Needham* (l. c.) beim Kaninchenmuskel ebenfalls 3,3 bis 5,6 %. Die von *Stotz* und *Bessey* (l. c.) mitgeteilten Werte für den Quotienten $Q = \text{BRS/MS}$ im Blut der Ratte liegen höher (6,5—10 %), ebenso die von *Friedemann* und *Barborka* (l. c.) für Menschenblut mitgeteilten Werte ($Q = 7—9\%$ = Ruhewert!). Ob es sich beim Grössenunterschied des Quotienten zwischen Blut und Geweben um einen systematischen Unterschied handelt, lässt sich auf Grund der bisherigen Resultate noch nicht feststellen.

Die vorliegenden Methoden liefern die Unterlagen für das weitere Studium der Probleme des intermediären Kohlehydratstoffwechsels, insbesondere derjenigen der Milchsäure und Brenztraubensäure in der Leber.

Zusammenfassung.

1. Es wird ein Mikroverfahren zur Bestimmung von Milchsäure und Brenztraubensäure in der Leber beschrieben.
2. Die durch erschöpfende Extraktion der Trichloressigsäurefällung der Leber gewonnene Extraktionsflüssigkeit wird zwecks Entfernung der in relativ grossem Masse vorhandenen Begleitstoffe (Glykogen) mit Hilfe eines abgeänderten Kupfer-Kalkfällungsverfahrens vorbehandelt.
3. Die Bestimmungsmethode für Milchsäure wurde von *Long* (Oxydation der M.S. mit Cer(IV)-sulfat), diejenige für Brenztraubensäure von *Lu* (Überführung der BRS in ihr 2,4-Dinitrophenylhydrazon) in modifizierter Form übernommen.

¹⁾ J. Biol. Chem. 63, 253 (1925).

²⁾ J. Biol. Chem. 109, 463 (1935).

4. Der Gehalt der Leber an Milchsäure (Ratte) ist vom Fütterungszustand stark abhängig und beträgt bei normalen Ratten 40–60 mg % in gefüttertem Zustand, bzw. 20–35 mg % nach 24 Stunden Hunger. Der Gehalt an BRS beträgt 1,5–3,0 mg % gefüttert und 0,8–1,4 mg % nach 24 Stunden Hunger. Der Quotient $Q = \text{BRS/MS}$, der vom Fütterungszustand nur wenig abhängig zu sein scheint, beträgt im Mittel 4%.

Herrn Prof. I. Abelin, der mich zur Ausföhrung dieser Untersuchungen angeregt hat und unter dessen Leitung die Arbeit entstanden ist, möchte ich für seine Ratschläge und sein Wohlwollen hiermit herzlich danken.

Bern, Medizinisch-chemisches Institut der Universität,
Juli 1947.

202. Naphtalinderivate II¹⁾.

Über die Einwirkung von Säurechloriden auf Naphtsulton nach *Friedel-Crafts*²⁾

von Guido Schetty.

(26. VII. 47.)

Durch direktes Substituieren von 1,8-Naphtsulton sind bis jetzt 4-Chlor-naphtsulton³⁾, 4-Brom-naphtsulton³⁾⁴⁾, Naphtsulton-4-sulfonsäure⁵⁾ und Naphtsulton-4-sulfochlorid⁶⁾ dargestellt worden. Im Zusammenhang mit unseren Arbeiten über Farbstoffzwischenprodukte aus der Naphtalinreihe haben wir uns gefragt, ob das Naphtsulton nach der *Friedel-Crafts*'schen Reaktion substituiert werden könne. Eine allfällige Reaktionsfähigkeit erschien uns auch theoretisch von Bedeutung: damit würde doch erstmals ein durch eine cyclische Sulfon-estergruppe besetzter Aromat nach *Friedel-Crafts* kondensiert.

Arylsulfonsäure-arylester erleiden durch die Einwirkung von Aluminiumchlorid bei erhöhter Temperatur eine der *Fries*'schen Verschiebung analoge Umlagerung zu Oxysulfonen⁷⁾. Daher lassen sich Arylsulfonsäure-1-naphtolester mit Säurechloriden bei Gegenwart von Aluminiumchlorid nur unter Bildung von undefinierbaren harzi-

¹⁾ Naphtalinderivate I, A. Krebsler und F. Vannotti, Helv. 21, 1221 (1938).

²⁾ Der Inhalt der vorliegenden Veröffentlichung ist Gegenstand von S. P. 236 226, F. P. 898 817 und A. P. 2 359 730.

³⁾ D.R.P. 430 551; Frdl. 15, 321.

⁴⁾ G. Heller, Z. angew. Ch. 41, 171, 174 (1928).

⁵⁾ A. Bernthsen, B. 23, 3091 (1890); *Badische Anilin- und Sodafabrik*, D.R.P. 57 388; Frdl. 2, 260, 563.

⁶⁾ Kalle & Co., D.R.P. 343 056; Frdl. 13, 1108.

⁷⁾ *Chemische Fabrik von Heyden*, D.R.P. 532 403; Frdl. 18, 517.

gen Produkten kondensieren. Wie wir gezeigt haben, lässt sich dagegen 1,8-Naphtsulton mit einer grossen Anzahl verschiedenster Säurechloride einheitlich in 4-Stellung substituieren.

Diese Reaktionsfähigkeit weist auf eine stark elektronenschiebende Wirkung der veresterten Oxygruppe hin, welche den kationoiden Umsatz überhaupt ermöglicht. Die abnorme Stabilität gegen stark polarisierende, saure Medien ist eine Eigenart der cyclischen Anordnung des Sulfonsäure-esters.

Der für solche Umsätze hemmende Einfluss der Sulfonylgruppe wird offensichtlich durch die ringförmige Bindung weitgehend zurückgedrängt. Vergleichbar sind die Verhältnisse beim o-Nitrophenol, dessen Nitrogruppe ringförmig mit dem Hydroxyl verbunden ist¹⁾ (innere Wasserstoffbrücke). Dieses lässt sich glatt mit einer Reihe von Carbonsäure-chloriden nach *Friedel-Crafts* acylieren²⁾, während Phenol³⁾ wenig und Nitrobenzol²⁾ gar nicht für solche Umsätze geeignet sind.

Untersucht wurden bei dem 1,8-Naphtsulton folgende Typen von Säurehalogeniden: Alkylhalogenide, Aralkylchloride, aliphatische und aromatische Carbonsäure- und Sulfonsäurechloride und substituierte Harnstoffchloride.

Alkylhalogenide verhalten sich hier äusserst reaktionsträge. Sie konnten nicht kondensiert werden.

Benzylchloride ergeben Gemische von 4-Benzyl-naphtsulton, die teilweise noch im Benzylrest benzyliert sind. Einheitliche, analysenreine Körper konnten nicht gefasst werden.

Weit günstiger verhalten sich Carbonsäure- und Sulfonsäurechloride. Immerhin erfordert hier die Reaktion eine erhöhte Temperatur (70—130°). Das Gelingen der Kondensationen hängt weitgehend von der Natur der Säurechloride ab.

Aliphatische, nicht verzweigte, sowie aromatische Carbonsäurechloride geben in guten Ausbeuten und Reinheit entsprechende 4-Acyl- und Aroyl-naphtsultone. Verzweigte aliphatische Carbonsäurehalogenide reagieren viel schlechter und geben Anlass zu Harzbildungen, und zwar um so mehr, je näher die Verzweigung am Carbonyl sitzt. Negativ substituierte aromatische Carbonsäurechloride verhalten sich ungünstiger, reaktionsträger als die Grundkörper.

Die untersuchten Harnstoffchloride, Phenyl-methyl-carbamidchlorid und Diphenyl-carbamidchlorid sind hier ziemlich reaktionsträge. Letzteres führt bei 135° in ca. 55-proz. Ausbeute zum Naphtsulton-4-carbonsäure-diphenylamid. Daneben entstehen noch harzige Produkte. Bei Reaktionstemperaturen über 135° nimmt diese Harzbildung rasch zu. Phenyl-methyl-harnstoffchlorid reagiert unter den gleichen Bedingungen schlechter, ohne aber Harze zu bilden.

Aliphatische Sulfonsäurechloride lassen sich nicht kondensieren, wohl aber aromatische. Sie reagieren wiederum träger als die analogen

¹⁾ Bernd Eistert, *Tautomerie und Mesomerie*, Stuttgart (1938).

²⁾ Francis C. Brown, *Am. Soc.* **68**, 872 (1946).

³⁾ Vgl. z. B. die schlechten Ausbeuten bei der Acetylierung: *M. Nencki* und *E. Stoeber*, *B.* **18**, 1769 (1897).

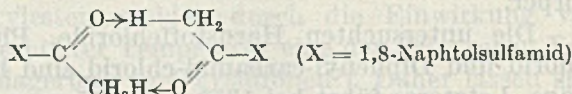
Carbonsäurechloride. Bei entsprechend erhöhten Temperaturen ergeben sie in guten Ausbeuten ohne Nebenreaktion 1,8-Naphtsulton-4-arylsulfone. Negative Substitution des Arylkerns macht sich hier noch in erhöhtem Masse reaktionshemmend bemerkbar: es gelingt bereits nicht mehr, Nitrophenylsulfone des Naphtsultons aus Nitrophenylsulfonsäurechloriden zu erhalten. Positive Substituenten wie die Methylgruppe begünstigen die Umsatzfähigkeit. Dagegen wird die Reaktionsfähigkeit bei Besetzung des Arylsulfonsäurechlorids durch Acylaminogruppen (Acetylamino- und Carbomethoxy-amino-gruppe) gänzlich aufgehoben.

Die 1,8-Naphtsulton-ketone, -Sulfone und -Carbonsäure-amide gehen beim Verseifen mit Alkalilaugen leicht in entsprechend substituierte 1-Naphtol-8-sulfonsäuren über. Diese bilden wohlkristallisierende, verhältnismässig schwer wasserlösliche Mono- und Di-alkalisalze. Dinatriumsalze der Ketonreihe sind gelb. Sie kristallisieren mit Krystallwasser. Die Mononatriumsalze sind weiss und krystallwasserfrei.

Siedendes Phosphoroxychlorid führt die Alkalisalze in die entsprechenden Naphtsultone zurück.

Analog dem Naphtsulton, das beim Behandeln mit konzentriertem wässrigem Ammoniak 1,8-Naphtolsulfamid bildet¹⁾, lassen sich Naphtsulton-ketone durch Ammoniak-anlagerung in 1,8-Naphtolsulfamid-4-ketone überführen. Die Sulfone verhalten sich in der Kälte indifferent, beim Erwärmen werden sie zu den Ammoniumsalzen der 4-Arylsulfon-1,8-naphtolsulfonsäuren verseift.

Das 1,8-Naphtolsulfamid-4-methylketon nimmt gegenüber den höhern Alkylketonen (siehe Tabelle 2) hinsichtlich der Löslichkeit und Beständigkeit eine Sonderstellung ein. In Aceton und Alkohol ist es praktisch unlöslich und gegen verdünnte Säuren ziemlich beständig, während die untersuchten Homologen (sowie 1,8-Naphtolsulfamid) in den genannten Lösungsmitteln leicht löslich sind. Beim Ansäuern ihrer Alkalisalze in der Wärme gehen sie teilweise unter Ammoniakverlust wieder in die Acyl-naphtsultone zurück. Ebenfalls ringschliessend wirkt siedender Alkohol. Die besondern Löslichkeitsverhältnisse lassen ein Dimeres der Formel



vermuten. An Carbonsäuren sind solche Dimerisationsmöglichkeiten schon von Pfeiffer²⁾ erörtert worden.

Als in o-Stellung zur Hydroxylgruppe kuppelnde Naphtole ergeben alle diese Körper wertvolle Azofarbstoffe. Daraus dargestellte metallhaltige Farbstoffe und Beizenazofarbstoffe zeichnen sich durch ausgeprägte unselektive Affinität gegenüber Wolle verschiedener Herkunft aus. Sie sind Gegenstand von S.P. 242843 und von F.P. 914650.

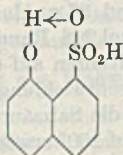
¹⁾ Gesellschaft für Chemische Industrie Basel, D.R.P. 407 003; Frdl. 14, 478.

²⁾ B. 47, 1584 (1914).

Kondensationen in der Naphtalinreihe führen oft zu Isomerenmischen. α -Naphtol beispielsweise wird immer in 2- und 4-Stellung¹⁾ acetyliert. 4-Äthyl-1-naphtol, das bis jetzt noch am besten über 4-Acetyl-1-naphtol dargestellt wird¹⁾, ist daher schwer in isomerenreiner Form erhältlich. Die Einheitlichkeit des hier beschriebenen 4-Acetyl-naphtolsulfons erlaubt die Darstellung von isomerenfreiem 4-Äthyl-1-naphtol in verhältnismässig einfachen Operationen. Durch Erhitzen mit Zinkstaub in wässrigem Ammoniak bei Gegenwart von wenig Kupfervitriol wird der Sauerstoff der Ketongruppe durch Wasserstoff ersetzt. Die Sulfonsäuregruppe eliminiert man reaktiv mit Natriumamalgam. Parallel mit der Reduktion der Ketongruppe tritt teilweise eine hydrolytische Spaltung zu 1,8-Naphtolsulfonsäure ein. Diese kann aber auf Grund der verhältnismässigen Leichtlöslichkeit ihres Dikaliumsalzes vom Hauptprodukt abgetrennt werden.

Leider können nach dieser Methode nicht allgemein 4-Alkyl-1-naphtole dargestellt werden. Bei den höhern Homologen tritt die hydrolytische Abspaltung der Ketongruppe noch mehr in Erscheinung. Dadurch wird die Reinigung der 4-Alkyl-1,8-naphtolsulfonsäuren sehr erschwert und die Ausbeuten daran derart gering, dass das Verfahren gegenüber bekannten Darstellungsmethoden keinen Vorteil mehr bietet.

Das auffallend unterschiedliche physikalische und chemische Verhalten von 1,8-Naphtolsulfonsäure gegenüber den andern Stellungsisomeren, welche die Oxy- und Sulfonsäuregruppe nicht in Peristellung enthalten, bedarf einer kurzen Betrachtung. Physikalisch zeichnen sich die Alkalisalze durch besondere Schwerlöslichkeit aus. Im Gegensatz zu allen anderen Naphtolmonosulfonsäuren lässt sich die Oxygruppe der 1,8-Naphtolsulfonsäuren weder acylieren noch aroylieren. Anorganische Säurechloride wie Phosphorchloride führen Naphtolsulfonsäuren u. a. in Dichlornaphtaline und in Phosphorsäure-ester von Naphtolsulfonsäuren über²⁾. Perinaphtolsulfonsäuren dagegen gehen unter Ringschluss in Sultone über. Diese Verhältnisse zeigen, dass die Oxygruppe nicht „in freier Form“ vorhanden sein kann. Eine zwangslose Deutung dieser Phänomene wird durch Annahme einer Chelierung im Sinne folgender Formel gegeben:



Trotz Fehlens elektromeriefähiger Doppelbindungen in der SO₂-Gruppe³⁾ können Sulfonylgruppen mit Oxygruppen Wasserstoffbrücken bilden, was an 2,2'-Dioxy-1,1'-dinaphtylsulfon bewiesen worden ist⁴⁾.

Es ist gezeigt worden, dass der Abstand zweier durch eine Wasserstoffbrücke verbundener Atome erheblich geringer ist, als er sich durch Addieren der Einzelatomabstände

¹⁾ Mahomed Akram und R. D. Desai, C. 1940, I, 3919.

²⁾ Vgl. dazu die Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf 2,6- und 2,7-Naphtol-sulfonsäure: Claus, Zimmermann, B. 14, 1478 (1881); Weinberg, B. 20, 2907 (1887).

³⁾ Eistert, loc. cit.

⁴⁾ Hilbert, Wulf, Hendricks und Liddel, Am. Soc. 58, 548—555 (1936).

zum Wasserstoffatom errechnen lässt¹⁾. Wasserstoffbrücken in Fünfringen sind weniger stabil als in Sechsringen¹⁾. Diese Tatsachen lassen den Schluss zu, dass sich solche Systeme räumlich dem nächst niederen Ring nähern. Ein Siebenring obiger Formel dürfte demnach nur geringfügig deformierte Valenzwinkel enthalten. Überdies ist schon ein durch eine Wasserstoffbrücke gebildeter Siebenring, wenn auch in anderem Zusammenhang, nachgewiesen worden²⁾.

Experimenteller Teil.

Im Interesse einer gedrängten Abfassung werden hier nur die grundsätzlichen Reaktionen beschrieben und Analoga tabellarisch mit den wichtigsten Daten wiedergegeben.

Bei den nachfolgenden Kondensationen wurde im allgemeinen wie folgt verfahren: Naphtsulton wurde zusammen mit Aluminiumchlorid (Theorie + 20 bis 50%) und dem zu kondensierenden Säurechlorid (Theorie + 20 bis 30%) in trockenem 1,2,4-Trichlorbenzol oder Nitrobenzol (150 bis 300 cm³ pro 0,5 Mol Naphtsulton) unter Feuchtigkeitsausschluss und Rühren bis zum Eintritt kräftiger Salzsäureentwicklung erwärmt. Die erreichte Temperatur wurde so lange aufrecht erhalten, als noch Salzsäure entwich. Zur Beendigung der Reaktion wurde die Temperatur um 20 bis 40° erhöht und da bis zum Ausklingen der Reaktion gerührt. Nach Zersetzen der Reaktionsmasse mit Eis und Salzsäure und Abdestillieren des Lösungsmittels mit Wasserdampf wurde ein Rohprodukt erhalten, das meistens nach Umkrystallisieren analysenrein war.

Bei den Reaktionen, wo starke Verunreinigungen (Harze) auftreten, wurde das Rohprodukt mit Natronlauge verseift, von unlöslichen Körpern filtriert, die substituierte 1,8-Naphtolsulfonsäure als Dinatriumsalz durch Umkrystallisieren von der leichterlöslichen 1,8-Naphtolsulfonsäure getrennt und der Sultonring durch Erhitzen mit Phosphoroxchlorid wieder geschlossen. Verunreinigende 1,8-Naphtolsulfonsäure, welche von nicht umgesetztem Naphtsulton herrührt, erkennt man an der schmutzig braunvioletten Kupplung mit Phenylidiazoniumchlorid in sodaalkalischem Medium. Die in 4-Stellung substituierten 1-Naphtol-8-sulfonsäuren ergeben rein rote Farbstoffe.

Die Ketone und Sulfone des Naphtsultons sind schwer sulfierbar, während Naphtsulton mit 5-proz. Oleum schon in der Kälte in Naphtsulton-4-sulfonsäure übergeht³⁾. Auf Grund dieser Verschiedenheit lassen sich die Rohprodukte quantitativ durch Sulfieren von unverändertem Naphtsulton trennen.

Für alle Reaktionen wurde im Vakuum destilliertes Naphtsulton (Sdp. 2–3 mm ca. 190°) vom Smp. 157°⁴⁾ verwendet.

4-Acetyl-naphtsulton.

103 g Naphtsulton (0,5 Mol) und 87 g Aluminiumchlorid (0,65 Mol) wurden in 200 cm³ trockenem 1,2,4-Trichlorbenzol bei Raumtemperatur gelöst, mit 47 g Acetylchlorid (0,6 Mol) versetzt und unter Rühren auf 60° erwärmt. Die Reaktion setzte bei ungefähr 40° unter kräftiger Salzsäureentwicklung ein. Der gebildete klare Sirup wurde noch 40 Minuten bei 60° gehalten, bis die Salzsäureentwicklung weitgehend abgeklungen war. Dann wurde innert 30 Minuten auf 100° erwärmt und da noch 2½ Stunden gerührt. Die noch heisse, leicht bräunlich gefärbte, nun krystallinische Masse wurde mit 500 g Eis und 30 cm³ 10-n. Salzsäure zersetzt und das Trichlorbenzol mit Wasserdampf abdestilliert. Das zurückbleibende grobkrystalline, hellgelbe Rohketon (119 g vom unscharfen Smp. 147–153°) wurde nach Trocknen unter Eiskühlung in 960 g 5-proz. Oleum eingerührt, die gebildete Lösung 1 Stunde bei 5–10° gehalten und dann in eine Mischung von 1500 g Eis und 70 g Kochsalz gegossen. Das als krystalline Masse ausgefallene Acetyl-naphtsulton wurde filtriert und mit Wasser neutral gewaschen. Napht-

¹⁾ Herbert Hoyer, Z. El. Ch. 49, 97–135 (1943).

²⁾ Hilbert und Mitarb., loc. cit.

³⁾ A. Bernthsen, loc. cit.

⁴⁾ Smp. 154°, Schultz, B. 20, 3162 (1887).

sulton lief als Naphtsulton-4-sulfonsäure im Filtrat ab. Das vorgereinigte Keton (109 g vom Smp. 166–168°) wurde in 600 cm³ siedendem Chloroform gelöst, von Verunreinigungen filtriert und mit 600 cm³ 95-proz. Alkohol versetzt. Beim Erkalten schlugen sich 92 g (74% der Theorie) eines schwach gelblichen Sandes nieder. Smp. 172–173°.

Umgeht man diesen Reinigungsprozess, so erhält man 4-Acetyl-naphtsulton von der gleichen Reinheit aber in geringerer Ausbeute durch mehrmaliges Umkrystallisieren des Rohproduktes aus Chloroform/Alkohol.

Ziemlich gut löslich in heissem Chloroform, weniger löslich in heissem Eisessig und Tetrachlorkohlenstoff, fast unlöslich in Methanol und Äthanol.

3,481 mg Subst. gaben 7,41 mg CO₂ und 1,025 mg H₂O

0,2000 g Subst. gaben 0,189 g BaSO₄

C₁₂H₈O₄S Ber. C 58,04 H 3,26 S 12,92%

Gef. „ 58,09 „ 3,30 „ 12,98%

Phenylhydrazon: aus dem Keton mit Phenylhydrazin in Eisessig. Gelber Krystallsand vom Smp. 159,5–160,5° (aus Chloroform + Alkohol).

3,321 mg Subst. gaben 0,247 cm³ N₂ (26,5°, 743 mm)

C₁₈H₁₁O₃N₂S Ber. N 8,28 Gef. N 8,29%

m-Chlor-phenylhydrazon: lebhaft gelbe Kryställchen vom Smp. 212–213° (aus Dioxan).

3,380 mg Subst. gaben 0,230 cm³ N₂ (21°, 752,5 mm)

C₁₈H₁₃O₃N₂SCI Ber. N 7,52 Gef. N 7,82%

Über weitere Naphtsulton-4-ketone orientiert Tabelle 1, S. 1656.

4-Acetyl-1-naphtol-8-sulfonsäure.

119 g rohes 4-Acetyl-naphtsulton (erhalten aus 0,5 Mol Naphtsulton) wurden in 500 cm³ Wasser mit 100 cm³ 10-n. Natronlauge zum Sieden erhitzt. Es entstand eine tiefgelbe Lösung, die von wenig harzigen Verunreinigungen filtriert wurde. Beim Erkalten schieden sich bis 2 cm lange Nadeln aus, welche filtriert und mit wenig Eiswasser gewaschen wurden. Kleine Mengen nicht umgesetztes Naphtsulton im rohen Acetyl-naphtsulton blieben in der Mutterlauge als bedeutend leichter lösliches Dinatrium-1,8-naphtol-sulfonat gelöst.

Ausbeute: 132 g einer 80-proz. 4-Acetyl-1-naphtol-8-sulfonsäure als Dinatriumsalz (bestimmt durch Ankuppeln mit Phenylidiazoniumchlorid in sodaalkalischer Lösung). Das entspricht 76% der Theorie bezogen auf Naphtsulton.

Das Dinatriumsalz krystallisiert aus Wasser in gelben, verfilzten Nadelchen mit 3 Molekeln Krystallwasser.

Die Analysen beziehen sich auf lufttrockene Substanz. (Krystallwasserbestimmung durch 6-stündiges Erhitzen auf 145° im Vakuum.)

1,131 g Subst. verloren 0,167 g H₂O

4,049; 7,089 mg Subst. gaben 1,576; 2,717 mg Na₂SO₄

C₁₂H₈O₅SN₂·3 H₂O Ber. H₂O 14,83 Na 12,63%

Gef. „ 14,8 „ 12,67; 12,60%

Das Mononatriumsalz krystallisiert nach Neutralisieren einer heissen gesättigten Lösung des Dinatriumsalzes in kleinen, weissen Blättchen ohne Krystallwasser. Eine an der Luft getrocknete Probe wurde analysiert.

5,276; 3,887 mg Subst. gaben 1,299; 0,953 mg Na₂SO₄

C₁₂H₉O₅SNa Ber. Na 7,99 Gef. Na 7,97; 7,94%

Tabelle 1.



R	Smp.	Aus- beute	% C	% H	% N	% S	% Cl	Phenylhydrazon	
								% N	Smp.
-CH ₃	172-173°	74%	Ber. 58,08 Gef. 58,09	3,26 3,30		12,92 12,98		8,28 8,29	159,5-160,5°
-CH ₂ Cl	164-166°		Ber. 50,96 Gef. 50,86	2,50 2,62			12,55 12,95		
-C ₂ H ₅	160-161°	80%	Ber. 59,45 Gef. 59,42	3,84 3,99				7,96 8,05	151-152°
-CH ₂ ·CH ₂ ·CH ₃	131-132°	70%	Ber. 60,83 Gef. 60,78	4,38 4,24		11,61 11,50		7,56 7,77	188-189,5°
-CH ₂ ·CH(CH ₃) ₂	121,5-122,5°	36%	Ber. Gef.			11,05 10,97		7,35 7,57	177-178°
	134-135°	0,5%	Ber. 64,56 Gef. 64,75	5,10 5,30					
	158-159°	90%	Ber. 65,79 Gef. 65,78	3,25 3,31		10,34 10,44			
	171-172°	76%	Ber. 53,82 Gef. 53,96	2,13 2,03			18,71 18,36		
	236-237°	76%	Ber. Gef.			3,95 3,98			Bilden keine Phenyl- hydrazone
	231-232,5°	70%	Ber. Gef.			3,95 3,82			
	218-219°	55%	Ber. Gef.			3,60 3,58			

4-Acetyl-1,8-naphtolsulfamid.

37,2 g 4-Acetyl-naphtsulton (0,15 Mol) wurden mit 65 g 25-proz. Ammoniak während 16 Stunden geschüttelt. Es bildete sich eine Suspension lehmgelber Nadelchen. Nach Ansäuern mit 100 cm³ 30-proz. Salzsäure wurde abgesaugt, mit Wasser ausgewaschen, kalt mit 250 cm³ n. Natronlauge gelöst, von wenig Acetyl-naphtsulton filtriert, mit Salzsäure wieder ausgesäuert, mit Wasser gewaschen und bei 100° im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 83% der Theorie. Weisses Pulver vom Smp. 195-197° (unter Aufschäumen).

6,038 mg Subst. gaben 0,271 cm³ N₂ (24,5°, 743,5 mm)

C₁₂H₁₁O₄NS Ber. N 5,28 Gef. N 5,04%

Acetyl-1,8-naphtolsulfamid löst sich in verdünnter Natronlauge unzersetzt mit gelber Farbe als Dinatriumsalz. Löslich in heisser 10-proz. Sodalösung. Aus solcher Lösung krystallisiert beim Erkalten das schwerlösliche Mononatriumsalz in Form olivgelber Nadelchen. Längere Behandlung mit siedendem Eisessig führt es unter Ammoniakabspaltung in 4-Acetyl-naphtsulton zurück. 4-Acetyl-1,8-naphtolsulfamid ist praktisch in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln unlöslich, sehr schwer löslich in siedendem Wasser.

4-Acetyl-1-naphtol-8-sulfäthanolamid.

87 g 4-Acetyl-naphtsulton (0,35 Mol) wurden mit einer auf 5° abgekühlten Lösung von 61 g Äthanolamin (1 Mol) in 65 cm³ Wasser bei Raumtemperatur bis zur völligen Auflösung geschüttelt und dann analog dem Acetyl-1,8-naphtolsulfamid aufgearbeitet.

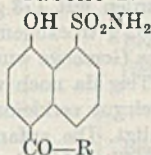
Ausbeute: 67% der Theorie. Smp. 143—145°.

5,483 mg Subst. gaben 0,215 cm³ N₂ (22,5°, 736 mm)

C₁₄H₁₅O₅NS Ber. N 4,53 Gef. N 4,39%

Analog dargestellte Sulfamide enthält Tabelle 2.

Tabelle 2.



R	Smp. (alle unter Aufschäumen)	% N	
		Ber.	Gef.
—CH ₃	195—197°	5,28	5,04
—C ₂ H ₅	171—172°	5,02	4,80
—CH ₂ ·CH ₂ ·CH ₃ .	157,5—158°	4,78	4,54
—CH ₂ ·CH(CH ₃) ₂ .	147—148°	4,56	4,35

Naphtsulton-4-carbonsäure-diphenylamid.

Eine Mischung von Diphenyl-carbamidchlorid (1,07 Mol), Naphtsulton (1 Mol) und Aluminiumchlorid (1,3 Mol) wurde in 1,2,4-Trichlorbenzol während 3 Stunden auf 132—135° erhitzt und die Reaktionsmasse, eine klare, braune Lösung, durch Destillation mit Wasserdampf vom Trichlorbenzol befreit. Das Rohprodukt (plastische Masse) wurde mit 5-proz. Natronlauge verseift und harzige Körper durch Filtrieren abgetrennt. Beim Versetzen mit Natronlauge und Kochsalz wurde ein gelber Krystallbrei erhalten, der filtriert, in heissem Wasser gelöst, mit Salzsäure neutralisiert und in der Siedehitze mit Kochsalz versetzt wurde. Das Mononatriumsalz des 1,8-Naphtolsulfonsäure-4-carbonsäure-diphenylamids wurde als weisses, schwerlösliches, feinkrystallines Pulver in einer Ausbeute von 55% der Theorie erhalten. Das daraus durch Erhitzen mit Phosphoroxychlorid dargestellte Naphtsulton-4-carbonsäure-diphenylamid war noch durch eine blau gefärbte Substanz verunreinigt. Nach Lösen in (7 Teilen) heisser 85-proz. Essigsäure und kurzem Erhitzen mit Zinkstaub schieden sich beim Erkalten farblose Nadelchen aus, die nach weiterem Umkrystallisieren aus Essigsäure schliesslich bei 178—179,5° schmolzen.

3,059 mg Subst. gaben 7,73 mg CO₂ und 1,03 mg H₂O

7,900 mg Subst. gaben 0,266 cm³ N₂ (23°, 742 mm)

C₂₃H₁₅O₄NS Ber. C 68,79 H 3,77 N 3,49%

Gef. „ 68,96 „ 3,77 „ 3,79%

Naphtsul-ton-4-carbonsäure-N-methyl-N-phenylamid.

12,9 g Phenyl-methyl-carbamidchlorid, 16 g Naphtsul-ton und 13,5 g Aluminiumchlorid wurden in 100 cm³ 1,2,4-Trichlorbenzol während 1¼ Stunden auf 100—110° und 3½ Stunden auf 130° erhitzt. Das wie oben erhaltene Rohprodukt wurde mit Natronlauge verseift, 1,8-Naphtolsulfonsäure-4-carbonsäure-methylanilid als Mononatriumsalz durch mehrmaliges Lösen, Fällen mit Kochsalz und Filtrieren bei 70° von 1,8-Naphtolsulfonsäure getrennt und durch Behandeln mit siedendem Phosphoroxychlorid in das entsprechende Sul-ton zurückgeführt.

Ausbeute: 7,7 g entsprechend 29% der Theorie.

Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol wurden derbe, schwach bräunlich gefärbte Krystalle vom Smp. 146—147° erhalten.

3,669 mg Subst. gaben 8,56 mg CO₂ und 1,25 mg H₂O

6,039 mg Subst. gaben 0,222 cm³ N₂ (18,5°, 748 mm)

C₁₈H₁₃O₄NS Ber. C 63,68 H 3,86 N 4,13%

Gef. „ 63,67 „ 3,81 „ 4,24%

4-(4'-Methyl)-benzolsulfonyl-naphtsul-ton.

206 g Naphtsul-ton (1 Mol) wurden mit 173 g Aluminiumchlorid (1,3 Mol), 246 g p-Toluolsulfochlorid (1,3 Mol) und 152 g trockenem Kochsalz (2,6 Mol) unter Feuchtigkeitsausschluss fein vermahlen. Dieses Gemenge wurde unter Rühren innert 1½ Stunden auf 125° erhitzt und der gebildete Teig da noch während 5½ Stunden gerührt. Nach Erkalten wurde das erstarrte Schmelzgut zerkleinert und mit 1 Liter 0,5-n. Salzsäure während 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Die anfangs harzige, braune Masse zerfiel zu einem hellgrauen Sand, der noch heiss filtriert und mit heissem Wasser neutral gewaschen und getrocknet wurde. Das in quantitativer Ausbeute erhaltene Rohsul-ton schmolz bei 213—215°. Durch Lösen in 5,5 Volumteilen Chloroform und Versetzen der filtrierten Lösung mit gleichen Volumteilen Alkohol wurden weisse, verfilzte Nadelchen vom Smp. 215—216,5° erhalten.

Anstelle von Kochsalz wurde auch Nitrobenzol oder Trichlorbenzol als Verdünnungsmittel mit gleich gutem Erfolg verwendet.

3,494 mg Subst. gaben 7,24 mg CO₂ und 1,00 mg H₂O

0,2000 g Subst. gaben 0,2555 g BaSO₄

C₁₇H₁₂O₅S₂ Ber. C 56,32 H 3,34 S 17,71%

Gef. „ 56,55 „ 3,20 „ 17,54%

Der gleiche Körper wurde durch Kondensation von Naphtsul-ton-4-sulfochlorid mit Toluol nach *Friedel-Crafts* erhalten:

0,1 Mol Naphtsul-ton-4-sulfochlorid wurden mit 20 g Aluminiumchlorid (0,15 Mol) in 100 cm³ trockenem Toluol während 4 Stunden auf 100° erhitzt. Danach wurde mit 10 cm³ 10-n. Salzsäure und 300 g Eis zersetzt, das Toluol mit Wasserdampf abdestilliert und das so erhaltene braune Rohprodukt (36 g) einige Male aus Chloroform/Alkohol umkrystallisiert. 6 g weisse Nadelchen vom Smp. 214—216°. Gab mit dem aus Naphtsul-ton und p-Toluolsulfochlorid dargestellten Sul-ton keine Schmelzpunktserniedrigung.

Zusammenstellung der dargestellten Naphtsul-ton-4-arylsulfone siehe Tabelle 3.

4-Äthyl-1-naphtol-8-sulfonsäure.

1,2 Mol 4-Acetyl-1,8-naphtolsulfonsäure (Mononatriumsalz) wurden mit 900 cm³ Wasser, 220 g 24-proz. Ammoniak, 360 g Zinkstaub und einer Lösung von 6 g Kupfervitriol in 15 cm³ Wasser während 1½ Stunden in einem rotierenden Stahlautoklaven auf 200° erhitzt, die durch Eindampfen getrocknete Reaktionsmasse in 3 Liter Wasser aufgenommen, filtriert und bei 60° mit 20% des Volumens an Kaliumchlorid ausgesalzt.

Tabelle 3.



R	Smp.	Aus- beute	% C	% H	% S	% Cl
	215—216,5 ⁰	95%	Ber. 56,32 Gef. 56,55	3,34 3,20	17,71 17,54	
	206—207 ⁰	61%	Ber. 55,46 Gef. 55,27	2,91 2,86		
	197—197,5 ⁰	17%	Ber. Gef.			17,08 17,09
	247—248 ⁰	3%	Ber. 50,22 Gef. 50,45	2,48 2,68	15,43 15,76	
	292—293 ⁰	75%	Ber. 50,60 Gef. 50,66	2,13 2,28	20,3 20,5	

Nach Erkalten wurde das grobkristalline Produkt abgesaugt, in 1,3 Liter heissem Wasser gelöst, mit 15 cm³ 10-n. Kalilauge mimosalkalisch gemacht und heiss mit 250 g Kaliumchlorid versetzt, bei 35⁰ filtriert und mit 2 Liter 20-proz. Kaliumchloridlösung gewaschen. Nach Wiederholung dieser Prozedur wurde reines Kaliumsalz der 4-Äthyl-1,8-naphtolsulfonsäure als grauweisses, krystallines Pulver in einer Ausbeute von 37% der Theorie erhalten. In sodaalkalischer Lösung kuppelt es mit Phenyldiazoniumchlorid rein blau-schichtig rot.

4-Äthyl-naphtsulton.

7,6 g 4-Äthyl-1,8-naphtolsulfonsäure 100% (als 63-proz. Kaliumsalz) wurden während 3 Stunden in 50 cm³ Phosphoroxychlorid zum Sieden erhitzt. Die entstandene trübe Lösung wurde vorsichtig mit Wasser zersetzt. Es schied sich dabei ein amorphes, graues Pulver aus, das mit Wasser neutral gewaschen und nach Trocknen (6,5 g) aus 85-proz. Essigsäure und Tierkohle umkrystallisiert wurde. Weisses Krystallmehl vom Smp. 106—107⁰.

4,260 mg Subst. gaben 9,58 mg CO₂ und 1,65 mg H₂O

C₁₂H₁₀O₃S Ber. C 61,51 H 4,31%
Gef. „ 61,37 „ 4,33%


4-Äthyl-1-naphtol.

0,4 Mol 4-äthyl-1,8-naphtolsulfonsaures Kalium wurden in 2 Liter heissem Wasser gelöst, mit 40 cm³ 10-n. Salzsäure kongosauer gestellt und mit 1 kg Eis versetzt. Es bildete sich eine Suspension feinsten Kryställchen. Unter Rühren wurden innert 2 Malen insgesamt 115 g Natrium (5 Mol) als ca. 4-proz. Natriumamalgam zugegeben. Durch zeitweilige Zugabe von konz. Salzsäure wurde stark kongoblaue Reaktion aufrecht er-

halten. Die Temperatur wurde durch Eiskühlung zwischen 20 bis 30° gehalten. Zu Beginn entwickelte sich unter Aufschäumen Schwefeldioxyd, gegen den Schluss Schwefelwasserstoff. Nachdem das Amalgam zersetzt war, wurde die wässrige, ölige Schicht abgetrennt, mit Äther ausgezogen, der Äther nach Trocknen mit calciniertem Natriumsulfat abdestilliert und der Rückstand im Vakuum fraktioniert. Das 1-Äthyl-4-naphtol ging nach einem geringen Vorlauf (3 g, Sdp. $_{12\text{ mm}}$ 160–163°) bei 163–167° ($_{12\text{ mm}}$) als schwach gelbliches Öl über¹⁾, das nach einigen Tagen krystallinisch erstarrte. Smp. 35–37°²⁾. Ausbeute: 37 g = 54% der Theorie.

Tabelle 4.

(Zusammenstellung der Versuche über 4-Alkyl-1,8-naphtolsulfonsäure und entsprechende Naphtsultone.)

R	4-R-1,8-Naphtol-sulfonsäure. Ausbeuten	4-R-Naphtsulton			
		Smp.	% C	% H	% S
—CH ₂ ·CH ₃	37%	106—107°	Ber. 61,51 Gef. 61,37	4,31 4,33	
—CH ₂ ·CH ₂ ·CH ₃	18%	81—82°	Ber. 62,85 Gef. 62,91	4,87 4,78	
—CH ₂ ·CH ₂ ·CH(CH ₃) ₂	Konnten nicht rein dargestellt werden. Viel Nebenprodukte.				
—CH ₂ — 	40%	96—98°	Ber. 68,87 Gef. 69,06	4,08 4,29	10,82 10,47

Das rohe Äthyl-naphtol enthielt noch wenig eines Neutralkörpers als Verunreinigung. Es wurde nach *Schotten-Baumann* in das Benzoylderivat übergeführt. Dieses wurde mit Natronlauge verseift, mit Salzsäure angesäuert, in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und dann mit 2-n. Natronlauge ausgeschüttelt. Nach Abdestillieren des Äthers hinterblieb wenig eines gelblichen, viskosen Körpers, der nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte. (Vermutlich handelt es sich hier um einen hydroaromatischen Alkohol, der durch Hydrierung von 4-Äthyl-1-naphtol bei der reduktiven Eliminierung der Sulfonsäuregruppe entstanden ist.)

Der ätzalkalische Auszug wurde angesäuert, mit Äther ausgezogen und im Vakuum destilliert. Das Destillat, reines 4-Äthyl-1-naphtol, schmolz in Übereinstimmung mit der Literatur bei 42°.

Benzoylderivat (nach *Schotten-Baumann*): weisses Krystallmehl (aus Alkohol, dann aus Benzol + Petroläther) vom Smp. 74–75°.

3,321 mg Subst. gaben 10,04 mg CO₂ und 1,78 mg H₂O

C₁₅H₁₆O₂ Ber. C 82,58 H 5,84%
Gef. „ 82,50 „ 6,00%

Die Mikroanalysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium von Fr. Dr. *M. Schaerer*, die Makroanalysen in unserem analytischen Laboratorium von Hr. Dr. *R. Meyer* durchgeführt.

Wissenschaftliche Laboratorien der *J. R. Geigy A.G.*, Basel,
Farbstoffabteilung, Leitung Dr. *A. Krebs*.

¹⁾ Sdp. $_{7\text{ mm}}$ 160–161°; *Mahomed Akram*, loc. cit.

²⁾ Smp. 42°: *G. Levy*, C. 1933, II, 3850.

203. Über die Methyläther des 4-Methyl-5,7-dioxy-cumarins.

(Eine Bemerkung zur Konstitution des Eugenins)

von H. Schmid.

(31. VII. 47.)

Vor kürzerer Zeit berichtete *Th. M. Meijer*¹⁾ über die Isolierung von Eugenin, einem krystallisierten Pflanzenstoff aus wild wachsenden Gewürznelken (*Eugenia caryophyllata* Thunbg.), die aus verschiedenen Gegenden der Molukken stammten. Eugenin schmilzt bei 119–120°, gibt mit Eisen(III)-chlorid in alkoholischer Lösung eine violette Farbreaktion und besitzt die Summenformel $C_{11}H_{10}O_4$. Das Eugenin-acetat $C_{11}H_9O_3 \cdot OCOCH_3$ zeigt einen Schmelzpunkt von 150–151°. Auf Grund verschiedener Abbaureaktionen schlug der gleiche Verfasser für Eugenin die Konstitution des 4-Methyl-5-oxy-7-methoxy-cumarins (I) vor.

Im Bestreben, die Struktur dieses neuen Naturstoffes sicherzustellen, haben wir jetzt die Synthese der Verbindung I ausgeführt.

Phloroglucin-monomethyläther liess sich nach der *Pechmann*-schen Reaktion mit Acetessigester bei der Gegenwart von sirupöser Phosphorsäure²⁾ zu einem Gemisch der beiden Isomeren 4-Methyl-5-oxy-7-methoxy-cumarin (I) und 4-Methyl-5-methoxy-7-oxycumarin (II) kondensieren. Durch Umkrystallisieren konnte aber keine Trennung erreicht werden. Aus dem durch Kochen mit Essigsäureanhydrid erhältlichen Acetat-Gemenge liess sich durch Umlösen nur eine der beiden Verbindungen, das A-Acetat vom Smp. 192–193°, in geringer Ausbeute rein abtrennen. Wir haben deshalb das Acetat-Gemenge in Chloroform-Benzol-Lösung an Aluminiumoxyd chromatographiert. Aus den ersten Fraktionen des Durchlaufs konnte die eine Verbindung A als Acetat vom Smp. 192–193° rein gewonnen werden. Das entacetylierte Cumarin A schmolz bei 251–252° und zeigte in wässrig-alkoholischer Lösung keine Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid.

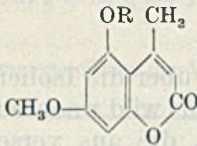
Bei der isomeren Verbindung B trat in der Säule Abspaltung des Essigsäurerestes ein. Sie konnte im wesentlichen erst auf Zusatz von Methanol aus der Säule eluiert werden. B besass den Smp. 252–253° und zeigte im Gemisch mit A eine starke Schmelzpunktsniedrigung. Auch diese Verbindung liess mit Eisen(III)-chlorid keine Farbreaktion erkennen. Das acetylierte B schmolz bei 136–137°. Bei der Einwirkung von Diazomethan ging B in das bei 173–174°³⁾

¹⁾ R. 65, 843 (1946).

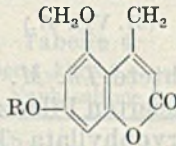
²⁾ D. Chakravarti, J. Indian chem. Soc. 12, 536 (1935) (C. 1936, I, 71).

³⁾ F. W. Canter, F. H. Curd und A. Robertson fanden den Smp. 171°; Soc. 1931, 1255.

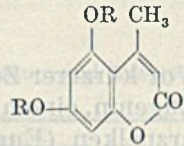
schmelzende 4-Methyl-5,7-dimethoxy-cumarin (4-Methyl-citropten) (VI) über, wodurch seine Cumarinnatur sichergestellt ist. Die letztere Verbindung liess sich in einfacher Weise durch Einwirkung von überschüssigem Diazomethan auf das 4-Methyl-5,7-dioxy-cumarin (V) oder aus Phloroglucin-dimethyläther, Acetessigester und Phosphorsäure gewinnen.



I: R = H
II: R = COCH₃



III: R = H
IV: R = COCH₃



V: R = H
VI: R = CH₃

Es stellt sich nun die Frage, welche der beiden Formeln I oder III der Verbindung A bzw. B zuzuordnen ist. Eine solche Zuweisung ist mit grosser Wahrscheinlichkeit auf Grund der noch folgenden Beobachtungen möglich.

Es besteht in der Reihe der Polyoxy-cumarine die gut bekannte Tatsache, dass von den am Benzolkern haftenden phenolischen Hydroxylgruppen die am C-Atom 7 stehende eine bevorzugte Reaktionsfähigkeit aufweist¹⁾. Wir haben nun bei der Einwirkung eines geringen Überschusses von Diazomethan auf V nur eine Monomethoxy-Verbindung isolieren können, der aus dem oben erwähnten Grund die Konstitution (I) zukommen wird. Dieser Monomethyläther, sowie sein Acetat, waren nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identisch mit der Verbindung A bzw. dem A-Acetat. Deshalb wird dem Stoff A die Konstitution (I) und B die Formel (III) zuzuschreiben sein.

Ferner spricht auch die bei der Chromatographie des isomeren Acetatgemenges von II und IV erwähnte Beobachtung in diesem Sinn. Eine Verseifung des Acetatrestes an dem schwach basischen Aluminiumoxyd ist nur bei der Verbindung IV (B-Acetat) mit freistehender 7-ständiger Acetoxygruppe, nicht aber beim Isomeren II (A-Acetat) zu erwarten, wo durch peri-Stellung zur am C-Atom 4 stehenden Methylgruppe sterische Hinderung besteht.

	I	III	Eugenin
Schmelzpunkt	251—252°	252—253°	119—120°
Schmelzpunkt des Acetates	192—193°	136—137°	150—151°
Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid	keine	keine	violett

In der vorstehenden Tabelle sind die wichtigsten Eigenschaften von I und III im Vergleich mit denjenigen des Eugenins zusammen-

¹⁾ Vgl. z. B. K. W. Merz und W. Hagemann, Arch. Pharm. 282, 79 (1944).

gefasst. Wie man erkennt, besteht weder mit I noch mit III die geringste Übereinstimmung, so dass die für das Eugenin vorgeschlagene Formel (I) — und auch (III) — nicht richtig sein kann.

Aus einem ähnlichen Pflanzenmaterial konnte *Th. M. Meijer*¹⁾ noch einen zweiten Inhaltstoff, das Eugenon vom Smp. 99—100° isolieren, für das die Konstitution des 2,6-Dimethoxy-4-oxy-acetophenons in Vorschlag gebracht wurde. Der Naturstoff zeigt mit Eisen(III)-chlorid in alkoholischer Lösung eine weinrote Farbreaktion. Eine Verbindung der angegebenen Struktur wurde aber bereits 1931 von *F. W. Canter, F. H. Curd* und *A. Robertson*²⁾ synthetisch hergestellt. Für das synthetische Produkt wird ein Schmelzpunkt von 185,5° und das Fehlen einer Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid angegeben. Auch hier besteht somit eine grosse Unstimmigkeit, die durch weitere Versuche abgeklärt werden muss.

Experimenteller Teil.

4-Methyl-5,7-dimethoxycumarin (VI).

a) Eine Mischung von 7,85 g Phloroglucin-dimethyläther, 4,2 cm³ Acetessigester und 15,2 cm³ sirupöser Phosphorsäure (D = 1,7) liess man verschlossen 24 Stunden bei 20° stehen. Man goss hierauf auf Eiswasser, liess eine Stunde bei 0° stehen und saugte das schon recht reine 4-Methyl-5,7-dimethoxy-cumarin ab. Ausbeute 7,0 g. Durch Umlösen aus Alkohol erhielt man den reinen Stoff in Form farbloser Nadelchen vom Smp. 173—174°. *A. Robertson* und Mitarbeiter fanden den Smp. 171°³⁾.

b) Eine Lösung von 1,5 g reinem 4-Methyl-5,7-dioxy-cumarin in 7 cm³ absolutem Methanol liess man mit einem grossen Überschuss von ätherischer Diazomethanlösung 12 Stunden bei 5° stehen. Das unverbrauchte Diazomethan wurde mit einigen Tropfen Essigsäure zerstört und die Lösung mit einer 0,5-proz. wässrigen Kalilauge ausgeschüttelt. In die Lauge gingen nur 44 mg Substanz. Die mit Wasser ausgeschüttelte Ätherlösung ergab nach dem Abdampfen einen krystallinen Rückstand, der bei 150—170° (Luftbad) und 0,02 mm sublimiert wurde. Die Ausbeute an 4-Methyl-5,7-dimethoxy-cumarin betrug 1,23 g. Der Schmelzpunkt lag nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol und nochmaliger Hochvakuumsublimation bei 173—174°. Im Gemisch mit dem nach a) bereiteten Stoff trat keine Schmelzpunktserniedrigung auf.

$C_{12}H_{12}O_4$	Ber. C 65,43	H 5,50%
(220,10)	Gef. „ 65,73	„ 5,56%

Monomethyläther aus 4-Methyl-5,7-dioxy-cumarin und Diazomethan.

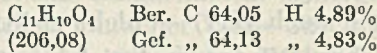
Man löste 2,5 g 4-Methyl-5,7-dioxy-cumarin in 12 cm³ heissem Methanol, kühlte rasch ab und versetzte anschliessend langsam mit etwa 1,5 Mol einer ätherischen Diazomethanlösung. Nach dem Stehen über Nacht wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand wiederholt mit Äther ausgekocht. Der ätherischen Lösung wurde etwas Methanol zugesetzt, zuerst mit wenig Wasser und dann solange mit einer 0,5-proz. wässrigen Kalilauge ausgeschüttelt, bis eine Probe des Laugenausguges beim Ansäuern nur noch eine schwache Trübung zeigte. Die vereinigten Alkaliauszüge säuerte man an, liess eine Stunde stehen und saugte das ausgeschiedene Produkt ab. Durch Umlösen aus Methanol und zweimalige Hochvakuumsublimation (0,02 mm und 180—190° Bad-

¹⁾ R. 65, 843 (1946).

²⁾ Soc. 1931, 1245.

³⁾ *F. W. Canter, F. H. Curd* und *A. Robertson*, Soc. 1931, 1255.

temperatur) erhielt man ca. 200 mg des Monoäthers vom Smp. 249—250°. Es handelt sich sehr wahrscheinlich um das 4-Methyl-5-oxy-7-methoxy-cumarin (I).



Das Acetat (4-Methyl-5-acetoxy-7-methoxy-cumarin) erhielt man durch zwei-stündiges Kochen von 44 mg Monoäther mit 1,5 cm³ Essigsäure-anhydrid. Nach dem Entfernen des überschüssigen Anhydrids im Vakuum wurde mit Eiswasser verrieben und nach einer Stunde abgesaugt (52 mg). Der Schmelzpunkt lag nach dem zweimaligen Umlösen aus Benzol bei 191°.

4-Methyl-5-oxy-7-methoxy-cumarin und 4-Methyl-5-methoxy-7-oxy-cumarin.

5,6 g Phloroglucin-monomethyläther und 3,5 cm³ Acetessigester wurden mit 13,2 cm³ Phosphorsäure (D = 1,7) in einem geschlossenen Gefäß 14 Stunden bei 20° aufbewahrt. Hierauf versetzte man mit viel Eiswasser, liess eine Stunde bei 0° stehen, saugte ab und wusch sorgfältig mit Eiswasser nach (Ausbeute 6,2 g). Nach dem Umkrystallisieren aus Methanol erhielt man insgesamt 4,9 g eines krystallisierten Produktes, das aber, wie aus dem unscharfen Smp. von 215—230° hervorging, ein Gemisch der beiden Oxy-methoxy-4-methyl-cumarine darstellte.

9 g eines solchen Gemisches wurden in üblicher Weise mit 135 cm³ Essigsäure-anhydrid acetyliert. Das durch mehrmaliges Abdampfen mit Benzol getrocknete Acetatgemisch (11,0 g) wurde in 200 cm³ Benzol und 100 cm³ absolutem, alkoholfreiem Chloroform gelöst und an Aluminiumoxyd (Brockmann; 4,5 × 34 cm) adsorbiert.

Chromatogramm

Fraktion	Eluierungsmittel	cm ³	Eluat g	Smp.
1—3	Benzol: Chloroform = 2:1	300	sehr wenig	—
4	Benzol: Chloroform = 2:1	100	2,70	120—160°
5	Benzol: Chloroform = 2:1	100	1,50	140—165°
6	Benzol: Chloroform = 2:1	100	0,75	150—175°
7	Benzol: Chloroform = 2:1	100	0,4	160—180°
8	Benzol: Chloroform = 2:1	100	0,27	160—180°
9	Benzol: Chloroform = 2:1	100	0,12	160—175°
10—13	Benzol: Chloroform = 2:1	600	0,16	180—195°
14	Äther: Chloroform = 1:1	300	0,57	215—225°
15	Äther: Chloroform = 2:1	200	0,40	235—245°
16	Äther: Chloroform = 2:1	300	0,31	235—245°
17	Äther: Chloroform = 2:1	800	0,47	245—250°
18	Äther: Chloroform = 2:1	1100	0,12	sehr unscharf
19	Äther: Chloroform = 2:1 + 5% Methanol	650	0,22	240—245°
20	Äther: Chloroform = 2:1 + 10% Methanol	300	0,21	245—250°
21	Äther: Chloroform = 2:1 + 10% Methanol	400	0,15	245—250°
22	Äther: Chloroform = 2:1 + 10% Methanol	850	0,24	238—250°
23	Äther: Chloroform = 2:1 + 20% Methanol	500	0,25	240—250°
24	Äther: Chloroform = 2:1 + 20% Methanol	600	0,20	240—250°

Die Fraktionen 4—8 hat man einzeln aus Chloroform-Benzol umkrystallisiert. Die Spitzenfraktionen, die schon ziemlich scharf bei 188—190° schmolzen und untereinander keine Schmelzpunktserniedrigung zeigten, wurden vereinigt und bis zum konstanten

Smp. 192—193° aus Chloroform-Benzol umgelöst. Die Ausbeute an A-Acetat betrug 2,1 g. Aus den Mutterlagen der Fraktionen 4—8 konnten durch weiteres fraktioniertes Umlösen nurmehr unscharf zwischen 125—130° schmelzende Produkte erhalten werden.

$C_{13}H_{12}O_5$	Ber. C 62,88	H 4,88%
(248,10)	Gef. „ 63,05	„ 4,95%

Das A-Acetat zeigte mit dem Stoff, welcher durch Methylierung und Acetylierung aus 4-Methyl-5,7-dioxy-cumarin erhalten werden konnte, keine Schmelzpunktserniedrigung. Es kommt ihm daher sehr wahrscheinlich die Konstitution des 4-Methyl-5-acetoxy-7-methoxy-cumarins (II) zu.

Verseifung des A-Acetates.

150 mg des Acetates liess man mit 5 cm³ einer Lösung von 1 g Natrium in 50 cm³ absolutem Methanol 2 Stunden unter Wasserausschluss stehen. Nach dem Verdünnen mit Wasser dampfte man den Methylalkohol im Vakuum weg und säuerte mit 2-n. Salzsäure an. Nach längerem Stehen wurde abgesaugt und wiederholt aus Methanol umkrystallisiert. Smp. 251—252°. Im Gemisch mit dem Monomethyläther aus 4-Methyl-5,7-dioxy-cumarin konnte keine Schmelzpunktserniedrigung beobachtet werden. Mit Eisen(III)-chlorid in wässrig-alkoholischer Lösung tritt keine Farbreaktion auf.

Isolierung der Verbindung B.

Die Fraktionen 17—24 wurden, wie in der Tabelle angeführt, einzeln aus Methanol umkrystallisiert. Man vereinigte die zwischen 248—251° schmelzenden Spitzenfraktionen (1,66 g) und löste noch zweimal aus Methanol um (1,41 g). Nach Sublimation bei 180—190° (Luftbad) und 0,02 mm lag der Schmelzpunkt der Verbindung B bei 252—253°. Im Gemisch mit der bei 251—252° schmelzenden Verbindung A trat deutliche Schmelzpunktserniedrigung ein (220—230°). Die Substanz zeigt mit Eisen(III)-chlorid in wässrig-alkoholischer Lösung keine Farbreaktion. Es handelt sich sehr wahrscheinlich um das 4-Methyl-5-methoxy-7-oxycumarin (III).

$C_{11}H_{10}O_4$	Ber. C 64,05	H 4,89	OCH_3 15,06%
(206,08)	Gef. „ 64,16	„ 5,17	„ 14,57%

Methylierung von B.

100 mg B in 10 cm³ Methanol liess man mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung 24 Stunden bei 4° stehen. Der nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene Rückstand wurde bei 155° (Luftbad) und 0,01 mm sublimiert und aus Alkohol umkrystallisiert. Schmelzpunkt der farblosen Nadeln 172°. Im Gemisch mit 4-Methyl-5,7-dimethoxycumarin trat keine Schmelzpunktserniedrigung ein.

Acetat von B.

100 mg B wurden mit 2 cm³ Essigsäure-anhydrid in üblicher Weise acetyliert. Das 4-Methyl-5-methoxy-7-acetoxy-cumarin schmolz nach öfterem Umlösen aus Benzol bei 136—137°. Es stellt wie das A-Acetat schöne seidenglänzende Nadelchen dar.

$C_{13}H_{12}O_5$	Ber. C 62,88	H 4,88%
(248,10)	Gef. „ 63,05	„ 5,14%

Zürich, Chem. Institut der Universität.

204. Beiträge zur Alloxan-Glucosurie¹⁾von Karl Bernhard, Mare Favarger²⁾, Albert Renold und Otto Spühler.

(7. VIII. 47.)

Die 1943 von *Dunn* und *Mit.*³⁾ nach Injektion von Alloxan an Kaninchen beobachtete Glucosurie bei Degeneration des Inselapparates wurde in den letzten Jahren durch zahlreiche Autoren bestätigt. Indessen ist immer noch nicht bekannt, ob das Alloxan selbst oder ein Abbauprodukt desselben Ursache der genannten Erscheinungen ist und warum die sehr spezifischen Veränderungen der β -Zellen auftreten. Eine ausführliche Darstellung der bereits umfangreichen Literatur soll an anderer Stelle gegeben werden⁴⁾.

Es schien uns interessant, den Einfluss des Alloxans auf das Bluteiweiss und ferner auf die in der Pankreasdrüse gebildeten Fermente zu verfolgen, wobei wir in erster Linie im Zusammenhang mit dem Kohlenhydratstoffwechsel an die Amylase dachten. Im weiteren versuchten wir festzustellen, ob Alloxan-ähnliche Verbindungen an Tiere verabreicht, gleichfalls Glucosurie herbeiführten.

Wir haben indessen vorerst die Zuckerauscheidung eines Hundes in Abhängigkeit der jeweiligen Nahrung untersucht.

Ein 20 kg schweres Tier erhielt nach intravenöser Injektion von Alloxan ein Futter mit einem täglichen Energiewert von 1000 Kalorien, wobei einerseits eine Diät A aus 1000 g Kartoffeln und 100 g magerem Fleisch, andererseits eine Diät B aus 600 g Fleisch und 36 g Fett gefüttert wurde. Der Hund verlor dabei stark an Gewicht und wog zu Ende des 54 Tage dauernden Versuches noch 13,2 kg. Während einer jeweiligen Periode von 11 Tagen fanden wir im Harn bei Kohlenhydrat-Nahrung täglich im Mittel 141, bei Eiweissnahrung im Mittel 55 g Glucose.

Tägliche Glucose-Ausscheidung in g bei Kohlenhydrat-reicher (Diät A) oder Eiweiss-reicher Nahrung (Diät B).

Tage	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	g Glucose Mittel
Diät A	142	147	114	135	140	149	176	151	124	153	123	141
Diät B	58	54	59	42	42	50	39	73	65	61	59	55

Bei einer gemischten Kost (Diät C) aus 600 g Kartoffeln, 100 g Fleisch und 32 g Fett wurden im Mittel täglich 117, bei Diät D, bestehend aus 300 g Fleisch, 36 g Fett und 384 g Kartoffeln, 81 g Glucose ausgeschieden:

¹⁾ Vorgetragen an der 29. Tagung des Schweiz. Vereins der Physiologen und Pharmakologen in Genf am 29. Juni 1946 (vgl. *Helv. physiol. acta* **4**, C 42 (1946)).

²⁾ Stipendiat der Stiftung für biologisch-medizinische Stipendien.

³⁾ *Dunn, J. S., Sheehan, H. L. und McLetchie, N. G. B., Lancet* **244**, 484 (1943); *Dunn, J. S. und McLetchie, N. G. B., Lancet* **245**, 384 (1943).

⁴⁾ *Renold, A., Diss. med. Zürich* (in Vorbereitung).

Tägliche Glucose-Ausscheidung in g bei gemischter Nahrung (Diät C und D).

Tage	1	2	3	Mittel
Diät C	109	117	125	117
Diät D	79	94	69	81

Injiziertes Alloxan lässt sich, wie aus Beobachtungen von *Leech* und *Bailey*¹⁾ und *Karrer* und *Mit.*²⁾ hervorgeht, schon nach wenigen Minuten im Blut nicht mehr nachweisen. Wir prüften, ob Alloxan mit dem Bluteiweiß in Reaktion tritt, indem wir den Rest-Stickstoff im Blut und Serum vor und nach Zugabe bekannter Alloxanmengen bestimmten. Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, nimmt der Rest-N dabei nicht ab, sondern bei höheren Alloxankonzentrationen zu.

Bestimmungen des Rest-N im Blut und Serum vor und nach Alloxan-Zugaben (Angaben in mg N pro 5 cm³ Blut).

	Alloxan-Zugabe		Rest-Stickstoff		
	total mg	mg N	mg N im Gemisch	Zunahme	
				mg N	% ³⁾
Blut					
Rest-N: 1,7 mg pro 5 cm ³	235	41,1	49,6	6,8	400
	226	39,5	50,2	9,0	530
	226	39,5	49,2	8,0	470
	113	19,8	29,4	7,9	460
	113	19,8	28,8	7,3	430
	57	9,9	14,6	3,0	180
	57	9,9	14,2	2,6	150
	22	4,0	5,6	-0,1	—
	22	4,0	5,8	0,1	6
Serum					
Rest-N: 1,9 mg pro 5 cm ³	235	40	43,2	1,3	69
	235	40	43,1	1,2	63
	113	20	23,0	1,1	58
	113	20	22,6	0,7	37

Im Hinblick auf eine mögliche Beeinflussung der Pankreas-Amylase durch Alloxan haben wir die Verzuckerung von Stärke durch Pankreasfistel-Sekret eines Patienten und durch Pankreatin verfolgt⁴⁾.

Zu 50 cm³ 2-proz. Stärkelösung gaben wir 3,5 cm³ 0,02-n. sek. Natriumphosphatlösung, 150 mg Natriumchlorid und 0,5 oder 1 g Pankreatin. Nach 30 Minuten Verweilzeit im Brutschrank wurde die gebildete Glucose bestimmt. Analoge Ansätze haben wir mit

¹⁾ *Leech, R.S.* und *Bailey, C.C.*, *J. Biol. Chem.* **157**, 525 (1945).

²⁾ *Karrer, P., Koller, F.* und *Stürzinger, H.*, *Helv.* **28**, 1529 (1945).

³⁾ Bezogen auf den ursprünglichen Rest-N-Gehalt.

⁴⁾ *Sherman, H.C., Kendall, E.C.* and *Clark, E.D.*, *Am. Soc.* **32**, 1073 (1910); s. a. *Bamann* und *Myrbäck*, *Meth. Fermentf.* Bd. 2, 1881 (1941).

bekanntem Mengen Alloxan oder N-Methyl-alloxan versetzt und gleich lang bebrütet. Aus den folgenden Angaben geht hervor, dass keine wesentlichen Unterschiede beobachtet wurden.

mg Pankreatin . .	1	1	1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
mg Alloxan. . . .	10	10	10	0,75	1,25	2,5	5	10
mg Glucose. . . .	38	40	36	22	22	22	23	24
mg Glucose ohne Alloxan-Zusatz . .	34			21				

Die im Harn normalerweise enthaltene Diastase stammt nach allgemeiner Annahme grösstenteils aus dem Pankreas. Jedenfalls darf als gesichert gelten, dass in vielen Fällen von Pankreasnekrose, Pankreatitis oder in der Nähe der Pankreasdrüse liegenden Affektionen im Harn die Amylase vermehrt ist¹⁾.

Wir haben weisse Ratten mit einer Nahrung nach *Mc Collum* versehen und im Harn nach der modifizierten Methode von *Wohlgemuth* die Diastase bestimmt. Die Tiere wurden nach dieser Vorperiode mit Alloxan injiziert, worauf wir wieder die Diastase-Ausscheidung und auf Auftreten von Zucker im Harn verfolgten. Es ergab sich, dass bei Alloxan-Diabetes die Diastase-Einheiten auf sehr geringe Werte oder praktisch auf Null zurückgingen. Ein Beispiel möge zur Illustrierung dieser Beobachtung genügen:

Diastase- und Zuckergehalt des Harnes einer Ratte nach Alloxan-Injektion.

Tage nach Alloxan-Injektion	0	1	2	3	4	5	6	7	10	20	23	25	26	27	28	29	30
Harnmenge, cm ³ .	7	12	12	13	6	14	23	24	24	55	47	39	56	70	50	70	50
Diastase-Einheiten	128	128	4	2	2	2	4	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Glucose ²⁾ , g . . .	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2,8	5,5	4,8	5,1	4,6	4,4	3,1

Erholten sich indessen die Tiere wieder in dem Sinn, dass die Zuckerauscheidung zurückging und schliesslich ganz ausblieb, so war auch die Diastase im Harn wieder nachweisbar und erreichte ihre ursprünglichen Werte:

Tage nach Injektion	0	1	2	5	6	7	8	9	11	13	14	15-18	19	20
Harnmenge, cm ³ .	10	10	33	33	43	20	24	37	18	6	8	7-9	6	9
Diastase-Einheiten	128	128	2	2	2	2	2	16	32	128	64	128	128	128
Glucose ³⁾ , g . . .	0	—	—	2,1	—	—	—	2,2	—	—	0,4	—	0	0

¹⁾ *Ammon, R. und Chytrek, E., Erg. Enzymf. 8, 107 (1939).*

²⁾ *Fehling'sche Zuckerprobe im Harn vom ersten Tag der Alloxan-Injektion an positiv.*

³⁾ *Fehling'sche Zuckerprobe im Harn vom 1.-18. Tag nach der Alloxan-Injektion positiv.*

Die Phenol-dialursäure (II) führte, in Mengen von 49, 52, 171, 245 und 269 mg/kg/die an Ratten injiziert, nicht zu Glucosurie. Störungen wurden nicht beobachtet. Nach Fütterung dieser Verbindung an Hunde isolierten wir aus dem Harn eine gut kristallisierte Verbindung $C_9H_7O_4N$, die sich indessen auch *in vitro* bei alkalischer Reaktion bildet und später näher beschrieben werden soll.

Experimentelles.

Als Versuchstiere dienten gesunde, meist ausgewachsene Ratten bzw. gesunde, männliche Hunde. Die verabreichten Verbindungen waren analysenrein; Alloxan und Coffein haben wir aus dem Handel bezogen, Harnsäureglykol nach den Angaben von *Biltz* und *Heyn*¹⁾, N-Methyl-alloxan aus Theobromin²⁾ hergestellt. Das N-Dimethyl-alloxan erhielten wir analog aus Coffein, die Phenol-dialursäure aus dem Anhydrid des Alloxans mit Phenol in Eisessig durch Einleiten von Chlorwasserstoff³⁾. Die Injektionen erfolgten bei den Ratten subcutan. Die Glucose-Bestimmungen führten wir nach der Methode von *Bertrand* aus.

Diskussion der Ergebnisse.

Änderungen der Diät wirken sich auch bei Alloxan-diabetischen Tieren bestimmend auf die Zuckermengen im Harn aus. Unser Hund schied bei einem kohlenhydratreichen Futter maximal 176, minimal 114, bei einer Fleisch-Fett-Nahrung nur 73 bzw. 39 g Glucose pro Tag aus. Die Glucosurie konnte aber durch eine Kohlenhydrat-arme Diät nicht zum Verschwinden gebracht werden im Gegensatz zu den Beobachtungen von *Burn*, *Lewis* und *Kelsey*⁴⁾ an fettreich gefütterten Ratten. Untersuchungen von *Stetten* und *Boxer*⁵⁾ an Alloxan-diabetischen Ratten unter Anwendung von Deuterium als Indikator ergaben, dass bei einer Kost aus 60% Kohlenhydraten drei Viertel des Harnzuckers direkt aus der Nahrung und nur ein Viertel aus dem Stoffwechsel stammen.

Durch Zugabe bekannter Mengen Alloxan zu Blut oder Serum wurde der Rest-Stickstoff-Gehalt nicht niedriger, sondern höher als die Summe aus den Rest-N-Werten beider Komponenten. Es bilden sich also zwischen dem Bluteiweiss und dem Alloxan keine durch Trichloressigsäure fällbaren Verbindungen. Der zusätzlich gefundene Stickstoff nahm aber von einer bestimmten Alloxan-Konzentration an nicht mehr zu; bei Zugabe von 113 oder 235 mg zu 5 cm³ Blut blieben die Verhältnisse gleich. Eine Erklärung dieser Befunde stösst auf Schwierigkeiten.

Die Stärkespaltung durch ein Amylase-haltiges Präparat aus Pankreas (Pankreatin) oder durch ein Pankreasfistel-Sekret bei p_{H} 6,8 wurde durch Alloxan (0,75—10 mg pro 50 cm³ Stärkelösung) nicht gehemmt; die ermittelten Glucosemengen entsprachen in

¹⁾ *Biltz, H. und Heyn, M.*, B. 45, 1677 (1912).

²⁾ *Biltz, H.*, B. 45, 3673 (1912).

³⁾ *Biltz, H.*, B. 45, 3669 (1912).

⁴⁾ *Burn, J.H., Lewis, F.H.C. und Kelsey, F.D.*, Brit. Med. J. 2, 752 (1944).

⁵⁾ *Stetten, DeWitt, Jr., und Boxer, G.E.*, J. Biol. Chem. 156, 271 (1944).

unseren Versuchen etwa denjenigen, die unter gleichen Bedingungen ohne Alloxanzugabe entstanden. Bei Alloxan-diabetischen Ratten trat mit beginnender Glucosurie eine starke Verminderung des Diastase-Gehaltes im Harn ein. Sehr bald war auch unter optimalen Konditionen keine Stärkespaltung mehr nachweisbar, also praktisch keine Diastase mehr vorhanden. Es ist natürlich daran zu denken, dass dieser Rückgang zum Teil durch die vermehrte Harnmenge bedingt wird; es geht aber aus unseren Resultaten deutlich hervor, dass schon zu Beginn der diabetischen Erkrankung bei noch nicht ausgeprägter Polyurie der Diastasegehalt stark sinkt. Eindrucksvoll gestaltet sich diese Beziehung in dem gezeigten Falle einer Heilung der Alloxan-diabetischen Erkrankung; hier liess sich die Diastase nach dem Rückgang und dem Verschwinden der Glucosurie wieder in den beim gesunden Tier vorhandenen Mengen nachweisen.

Da die Harndiastase wohl weitgehend aus dem Pankreas herkommt, ist anzunehmen, ihre Entstehung in der Drüse werde durch die Einwirkung von Alloxan beeinflusst, d. h. gehemmt oder weitgehend gestört. Nachdem letzteres die Degeneration der β -Zellen veranlasst, kann man sich vorstellen, dass dieselben mit der Amylase-Bildung in Zusammenhang stehen oder das Alloxan auf den exokrinen Pankreasanteil eine histologisch nicht nachweisbare Wirkung ausübt.

Schon früher wurde gezeigt, dass auch bei Diabetes mellitus niedere Diastase-Werte angetroffen werden, Beobachtungen, die z. B. *Schmerel*¹⁾ bestätigte und erweiterte. Die vermehrte Harnausscheidung wurde bereits als mögliche Ursache dieser Erscheinung in Betracht gezogen, erlaubte aber nicht, die verminderte diastatische Eigenschaft des Diabetikerharns zu erklären.

Etwa in gleichem Ausmass wie das Alloxan erwies sich das Methyl-alloxan wirksam. Wir glauben, es sei zur Erzeugung von experimentellem Diabetes in der Wirkung gleichmässiger und darum besser geeignet, als Alloxan selbst. Wird indessen der Wasserstoff am anderen N-Atom gleichfalls durch eine Methylgruppe ersetzt, so geht die diabetogene Aktivität im Dimethyl-alloxan verloren. Diese Verbindung ist stark toxisch. Wir haben damit die Befunde von *Brückmann* und *Wertheimer*²⁾ und von *Hidy*³⁾ bestätigt. Erstere Autoren haben ganz kürzlich über die Wirkung weiterer Homologen des Alloxans und ähnlicher Verbindungen wertvolle Ergebnisse mitgeteilt⁴⁾.

Phenol-dialursäure wurde von den Tieren gut ertragen, sie ist unwirksam oder wird offenbar rasch in ein unwirksames Abbauprodukt umgewandelt.

¹⁾ *Schmerel, F.*, Bioch. Z. **208**, 415 (1929).

²⁾ *Brückmann, G.* und *Wertheimer, E.*, Nature **155**, 267 (1945).

³⁾ *Hidy, P. H.*, J. Biol. Chem. **163**, 307 (1946).

⁴⁾ *Brückmann, G.* und *Wertheimer, E.*, J. Biol. Chem. **168**, 241 (1947).

Zusammenfassung.

1. Die Zuckerausscheidung beim Alloxan-diabetischen Hund erwies sich stark von der Zusammensetzung der jeweiligen Nahrung abhängig und betrug bei einem Energiewert des Futters von 1000 Kalorien bei Kohlenhydrat-reicher Diät pro Tag 141, bei Eiweiss-reicher Diät 55 g Glucose.

2. Der Rest-Stickstoff des Blutes wird durch Alloxan-Zugaben über das berechnete Mass hinaus erhöht (in vitro-Versuche).

3. Kleine Alloxan-Mengen bewirken keine wesentliche Beeinflussung der Glucose-Bildung aus Stärke durch Pankreasfistel-Sekret oder Pankreatin.

4. Bei Ratten sinkt mit beginnender, durch Alloxan-Gaben bedingter Glucosurie der Diastasegehalt des Harnes stark; nach einigen Tagen ist das Ferment praktisch nicht mehr nachweisbar. Dieser Befund wird durch die sich einstellende Polyurie nur z. T. bedingt, indem schon vor dem Auftreten grosser Harnmengen die Diastase vermindert vorkommt. Tritt Heilung der diabetischen Erkrankung und damit Aufhören der Glucosurie ein, so ist auch die Diastase im Harn wieder in normalen Werten vorhanden. Vielleicht beeinflusst das Alloxan auch den exokrinen Pankreasanteil; es sei denn, die β -Zellen stünden im Zusammenhang mit der Amylase-Bildung.

5. Coffein, Harnsäureglykol, Dimethyl-alloxan und Phenol-dialursäure wurden auf ihre diabetogene Eigenschaft geprüft und unwirksam gefunden. Dimethyl-alloxan ist toxisch. N-Methyl-alloxan führt nach subcutaner Injektion wie das Alloxan zu Zuckerausscheidung im Harn.

Zürich, Physiologisch-chemisches Institut der Universität.

205. Abbaueversuche an Strophanthidin.

24. Mitteilung¹⁾.

Glykoside und Aglykone

von H. Koechlin und T. Reichstein.

(14. VIII. 47).

Strophanthidin ist das Aglykon vieler in der Natur vorkommender herzaktiver Glykoside²⁾. Auf Grund sehr zahlreicher Untersuchungen von *Windaus*, *Jacobs*, *Elderfield* u. a.³⁾ kommt ihm Formel (VIII) zu. In dieser Formel sind die angegebenen funktionellen Gruppen sowie ihre Beziehungen zueinander gut begründet. Auch bezüglich des räumlichen Baues lassen sich aus dem vorliegenden experimentellen Material viele Schlussfolgerungen ziehen⁴⁾, die aber meistens unsicher sind, da sie sich teilweise auf Reaktionen stützen, die Umlagerungen hervorrufen können, wie Einwirkung von starken Säuren oder *Wolff-Kishner*-Reduktionen. Um die Konstitution des Strophanthidins zu sichern, wäre es daher erwünscht, dieses Genin durch milde Abbaureaktionen in bekannte Stoffe überzuführen. Vorversuche in dieser Richtung werden in der vorliegenden Arbeit beschrieben.

Strophanthidin (VIII) lässt sich nach *Jacobs*^{b)9)} mit KMnO_4 in Aceton in mässiger Ausbeute zu Strophanthidinsäure (II) oxydieren, deren kryst. Methylester (III)^{b)} ebenfalls beschrieben ist. Wir fanden, dass die Oxydation des Strophanthidin-acetats (IX) mit CrO_3 in Eisessig in besserer Ausbeute die kryst. Strophanthidin-acetat-säure (IV) liefert. Ein daneben entstehendes kryst. Neutralprodukt vom Smp. ca. 205° wurde nicht weiter untersucht. Die Säure (IV) gab einen kryst. Methylester (V)^{c)}.

¹⁾ 23. Mitteilung, vgl. *A. Katz*, *T. Reichstein*, *Pharm. Acta Helv.* **22**, 437 (1947).

²⁾ Es wurde zuerst von *Feist*^{a)} durch Hydrolyse von „Strophanthin kombé“, später von *Windaus* und *Hermanns*⁴⁾ aus Cymarin gewonnen und ist auch im Convallatoxin⁵⁾ sowie im Cheirotoxin⁶⁾ enthalten.

³⁾ *F. Feist*, *B.* **31**, 534 (1898); **33**, 2069 (1900).

⁴⁾ *A. Windaus*, *L. Hermanns*, *B.* **48**, 997 (1915).

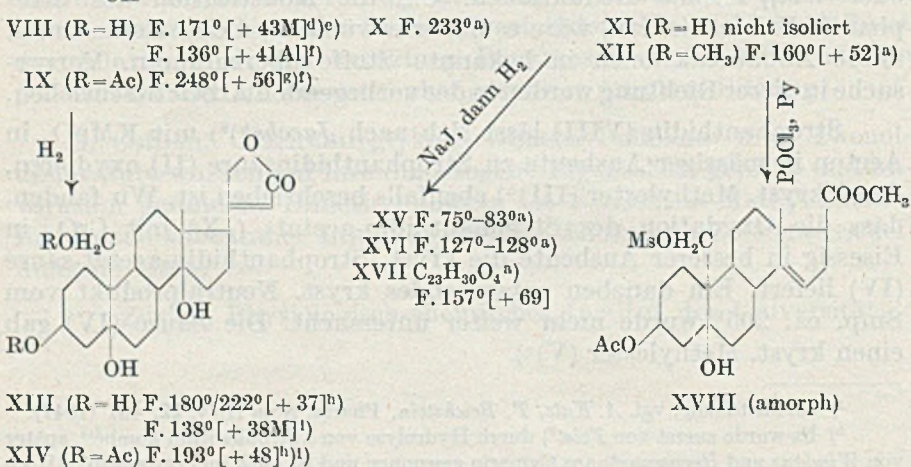
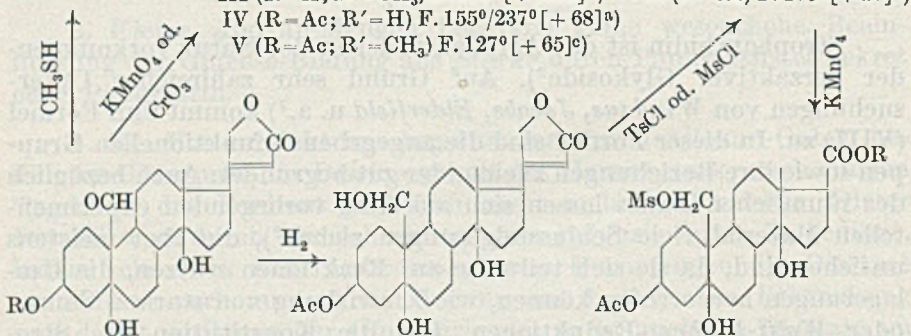
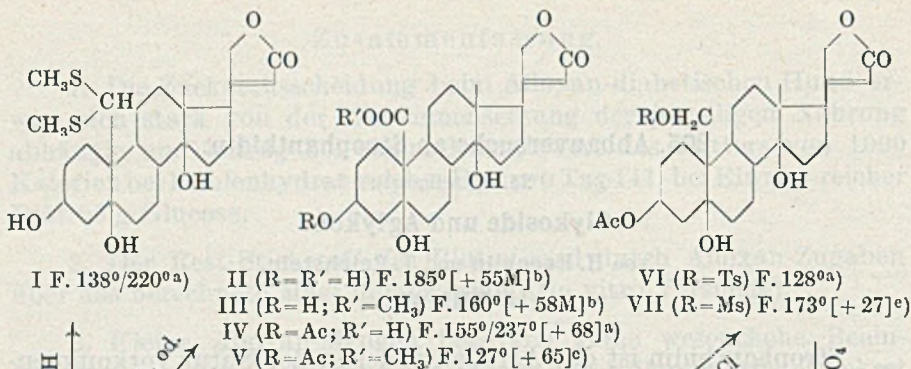
⁵⁾ *L. F. Fieser*, *R. P. Jacobsen*, *Am. Soc.* **59**, 2335 (1937); *T. Reichstein*, *A. Katz*, *Pharm. Acta Helv.* **18**, 521 (1943).

⁶⁾ *H. Schwarz*, *A. Katz*, *T. Reichstein*, *Pharm. Acta Helv.* **21**, 250 (1946).

⁷⁾ Über die ältere Literatur vgl. *L. F. Fieser*, *Chemistry of Natural Products Related to Phenanthrene*, 2nd ed. New York 1937, p. 275/6, 413; ferner *C. W. Shoppee*, *Ann. Rev. of Biochemistry* **11**, 105 (1942).

⁸⁾ Vgl. z. B. die Diskussion in der Diss. *W. Lang*, Eidg. Techn. Hochschule, Zürich 1946.

⁹⁾ Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe auf der Formelseite.



^{a)} Vgl. exper. Teil dieser Arbeit.

^{b)} *W. A. Jacobs*, *J. Biol. Chem.* **57**, 553 (1923).

^{c)} Dieser Ester wurde von *Hrn. Dr. A. Buzas* hergestellt.

^{d)} *F. Feist*, *B.* **31**, 534 (1898).

^{e)} *W. A. Jacobs*, *M. Heidelberger*, *J. Biol. Chem.* **54**, 253 (1922).

^{f)} *T. Reichstein*, *H. Rosenmund*, *Pharm. Acta Helv.* **15**, 150 (1940).

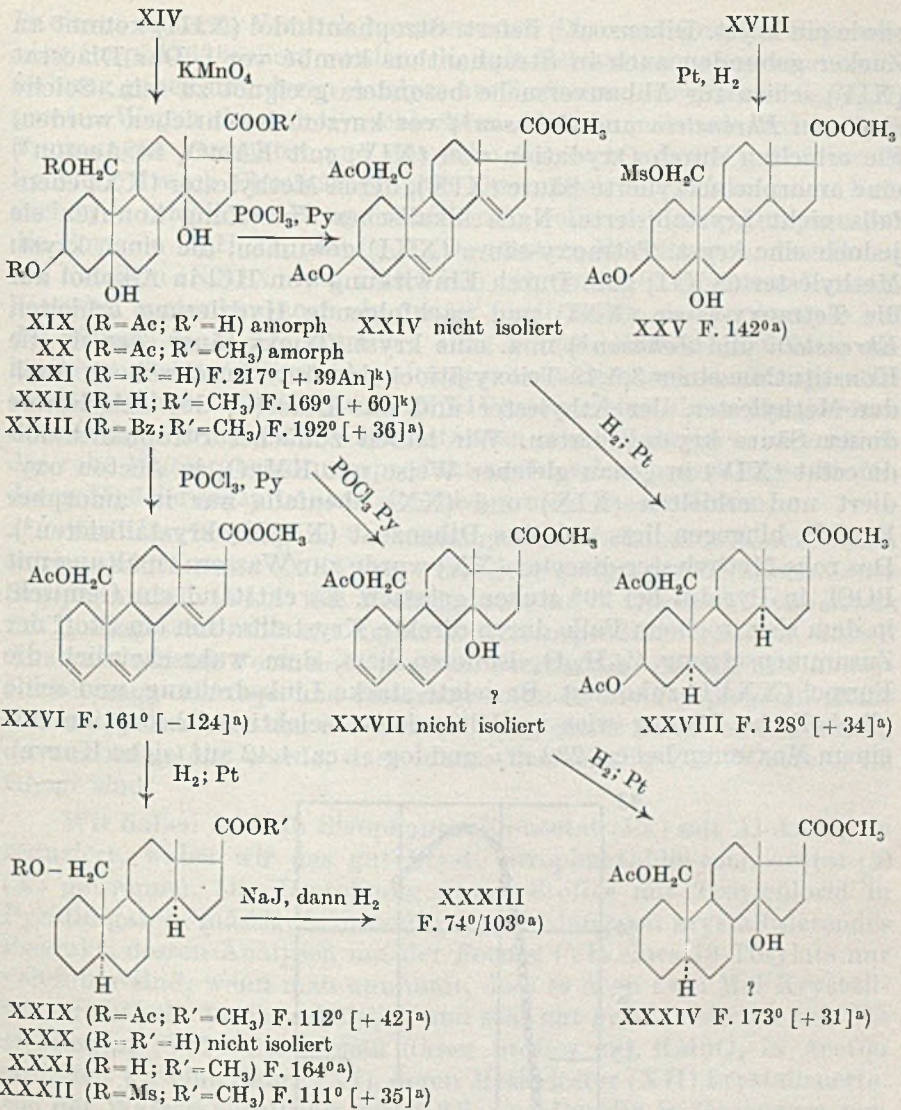
^{g)} *Schering-Kahlbaum A.G.*, D.R.P. 506046, 508096; Schw. P. 140534 (1928/9).

^{h)} *E. Rabald*, *J. Kraus*, *Z. physiol. Ch.* **265**, 39 (1940); vergl. auch D.R.P. 723224;

C. **1943**, **I**, 60.

^{l)} *W. Blome*, *A. Katz*, *T. Reichstein*, *Pharm. Acta Helv.* **21**, 325 (1946).

^{k)} *M. Ehrenstein*, *A. R. Johnson*, *J. Org. Chem.* **11**, 823 (1946).



Ac = CH₃CO- ; Ts = p-CH₃-C₆H₄-SO₂- ; Ms = CH₃-SO₂- ; Bz = C₆H₅-CO- ; Py = Pyridin.

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; M = Methanol; Al = Alkohol; An = Aceton.

Nach Rabald und Kraus^b) lässt sich Strophanthidin (VIII) durch Reduktion nach Meerwein-Ponndorf¹)²) oder mit Al-Amalgam in Strophanthidol (XIII) überführen, das ein kryst. Diacetat (XIV)^b)¹),

¹) H. Meerwein, A. 444, 221 (1925).

²) W. Ponndorf, Angew. Ch. 39, 138 (1926).

sowie ein kryst. Dibenzoat¹⁾ liefert. Strophanthidol (XIII) kommt an Zucker gebunden auch in *Strophanthus kombé* vor¹⁾. Das Diacetat (XIV) schien für Abbauprobungen besonders geeignet zu sein. Solche sind von *Ehrenstein* und *Johnson*^{k)} vor kurzem beschrieben worden. Sie erhielten durch Oxydation von (XIV) mit KMnO_4 in Aceton¹⁾ eine amorphe acetylierte Säure (XIX), deren Methylester (XX) ebenfalls nicht krystallisierte. Nach alkalischer Verseifung konnten sie jedoch eine kryst. Tetraoxy-säure (XXI) gewinnen, die einen kryst. Methylester (XXII) gab. Durch Einwirkung von HCl in Alkohol auf die Tetraoxy-säure (XXI) und nachfolgende Hydrierung erhielten *Ehrenstein* und *Johnson*^{k)} u. a. eine kryst. Trioxy-säure, der sie die Konstitution einer 3,5,19-Trioxy-ätiocholansäure zuschreiben. Auch der Methylester, der Äthylester und das Diacetat des Äthylesters dieser Säure krystallisierten. Wir haben zunächst Strophanthidol-diacetat (XIV) in genau gleicher Weise mit KMnO_4 in Aceton oxydiert und erhielten (XIX) und (XX) ebenfalls nur in amorpher Form²⁾, hingegen liess sich das Dibenzoat (XXIII) krystallisieren³⁾. Das rohe Methylester-diacetat (XX) wurde zur Wasserabspaltung mit POCl_3 in Pyridin bei 20° stehen gelassen. Es entstand ein Gemisch, in dem sich in einem Falle durch direkte Krystallisation ein Stoff der Zusammensetzung $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_4$ isolieren liess, dem wahrscheinlich die Formel (XXVI) zukommt. Er zeigte starke Linksdrehung, und seine alkoholische Lösung wies im Ultraviolett selektive Absorption mit einem Maximum bei ca. $232 \text{ m}\mu$ und $\log \epsilon = \text{ca. } 4,42$ auf (siehe Kurve).

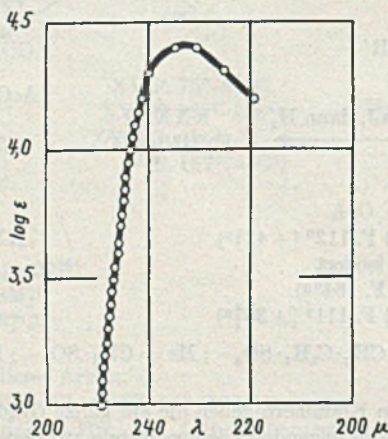


Fig. 1.

¹⁾ Vgl. den analogen Abbau von Digoxigenin-acetat, *M. Steiger, T. Reichstein*, *Helv.* **21**, 328 (1938); von Digitoxigenin-acetat, *F. Hunziker, T. Reichstein*, *Helv.* **28**, 1472 (1945) und von Gitoxigenin-acetat, *K. Meyer*, *Helv.* **29**, 718 (1946).

²⁾ Diese Versuchsreihe war abgeschlossen, als uns die Resultate der amerikanischen Autoren durch eine mündliche Mitteilung von Hrn. Dr. *M. Ehrenstein* bekannt wurden.

³⁾ Aus den bei *P. Speiser, T. Reichstein*, *Exper.* **3**, 323 (1947) mitgeteilten Gründen formulieren wir I-XIV, sowie XIX-XXIII als 14-iso-Steroide.

In einem anderen Versuch konnten nach Chromatographie Krystalle vom Smp. 136° isoliert werden, die mit Tetranitromethan eine Gelbfärbung gaben und deren Analyse am besten auf die Formel $C_{23}H_{34}O_6$ passte. Wegen der relativ schlechten Ausbeuten wurde auf weitere Trennungen verzichtet und das rohe Gemisch mit PtO_2 in Eisessig hydriert. Durch Chromatographie liessen sich hierauf bei allen Versuchen in reichlicher Menge zwei Stoffe isolieren, deren Analysen auf die Formeln $C_{23}H_{36}O_4$ und $C_{25}H_{38}O_6$ passten. Wir glauben, dass ihnen die Formeln (XXIX) und (XXVIII) zukommen¹). In einem Versuch liess sich ausserdem noch ein dritter Stoff fassen, dessen Analyse auf die Formel $C_{23}H_{36}O_5$ stimmte. Ihm könnte Formel (XXXIV) zukommen. Bei der Wasserabspaltung müsste demnach zur Hauptsache ein Gemisch von (XXVI) und (XXIV), sowie eine kleine Menge eines Stoffes der Formel (XXVII) entstanden sein. Möglicherweise enthielt das rohe Wasserabspaltungsprodukt noch andere ungesättigte Stoffe, deren Hydrierungsprodukte sich bisher nicht fassen liessen.

Zur Überführung in Verbindungen mit bekannter Konstitution waren (XXIX) und (XXVIII) nicht sehr geeignet. Wir haben daher Strophanthidin (VIII) mit Methylmercaptan in Gegenwart von etwas $ZnCl_2$ umgesetzt und ein kryst. Reaktionsprodukt erhalten, dessen Analysen auf die Formel (I) passten. Die Entschwefelung mit *Raney-Nickel* nach *Mozingo* und Mitarb.²) sollte in die Periplogenin-Reihe führen, doch wurde von der Ausarbeitung dieser Reaktion abgesehen, da uns mitgeteilt wurde, dass solche Versuche in Zürich bereits im Gange sind.

Wir haben deshalb Strophanthidin-acetat (IX) mit Al-Amalgam reduziert, wobei wir das gut kryst. Strophanthidol-monoacetat-(3) (X) gewannen. Die Umsetzung dieses Stoffes mit Tosylchlorid in Pyridin gab in mässiger Ausbeute ein sehr langsam krystallisierendes Produkt, dessen Analysen mit der Formel (VI) eines 19-Tosylats nur vereinbar sind, wenn man annimmt, dass es noch zwei Mol Krystallwasser enthält. Leicht erhältlich und sehr gut krystallisierbar war das 19-Mesylat (VII). Bei Abbau dieses Stoffes mit $KMnO_4$ in Aceton erhielten wir eine Säure (XI), deren Methylester (XII) krystallisierte. Bei der Wasserabspaltung mit $POCl_3$ und Pyridin in Gegenwart von wenig Wasser³) entstand ein amorphes Produkt, das zur Hauptsache (XVIII) enthalten haben dürfte, denn nach Hydrierung mit Platin in Eisessig liess sich ein kryst. Methylester $C_{24}H_{38}O_8S$ gewinnen, dem am ehesten Formel (XXV) zukommen dürfte. Da eine Steigerung der Temperatur bei der Wasserabspaltung wegen der Mesyloxygruppe

¹) Die Formulierung als Abkömmlinge der Allo-ätio-cholansäure stützt sich auf den analogen Reaktionsverlauf beim Abbau des Periplogenin. Vergl. *P. Speiser, T. Reichstein, Exper.* 3, 323 (1947).

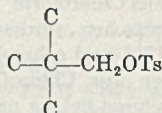
²) *R. Mozingo, D. E. Wolf, S. A. Harris, K. Folkers, Am. Soc.* 65, 1013 (1943).

³) Vgl. *K. Meyer, Helv.* 29, 1908 (1946).

Anlass zu Sekundärreaktionen geben könnte, wurde davon abgesehen und versucht, die Mesyloxygruppe bereits in einer früheren Reaktionsstufe durch Erhitzen mit NaJ in Aceton gegen Jod¹⁾ auszutauschen. Das Mesylat (VII) reagierte bei 100° nur sehr unvollständig, und aus den braungefärbten Reaktionslösungen liess sich ein beträchtlicher Teil unverändertes Ausgangsmaterial (VII) zurückgewinnen. Bei 150° und 180° wurden nur amorphe, braungefärbte Produkte erhalten, die sich als jodfrei erwiesen. Etwas bessere Resultate lieferte die Umsetzung mit dem Ester (XII). Nach 5-stündigem Erhitzen mit NaJ in Aceton auf 140° war ungefähr die theoretische Menge Natriummesylat abgeschieden. Das Reaktionsprodukt erwies sich jedoch auffallenderweise als jodfrei. Da eine Krystallisation nicht gelang, wurde es hydriert, und nach Reacetylierung chromatographiert. Es liessen sich hierbei in kleinen Mengen drei kryst. Substanzen (XV), (XVI), (XVII) fassen, von denen nur die letztgenannte für eine Analyse ausreichte. Die Verbrennungswerte waren am besten mit einer Formel $C_{23}H_{30}O_4$ vereinbar, so dass dieser Stoff wahrscheinlich drei schwer hydrierbare Doppelbindungen, also möglicherweise einen Benzolring enthält. Es stellt sich die Frage, ob dieser anomale Reaktionsverlauf lediglich der Tatsache zuzuschreiben ist, dass die $MsO-CH_2$ -Gruppe an einem quartär substituierten C-Atom haftet (Typus des Neopentylalkohols), oder ob auch die beiden tertiären HO-Gruppen an C-5 und C-14 dafür verantwortlich sind. Um dies zu entscheiden, wurde der Ester (XXIX), der in 5- und 14-Stellung keine HO-Gruppen mehr besitzt, verseift, die rohe Säure (XXX) in den kryst. Methylester (XXXI) übergeführt und dieser ins Mesylat (XXXII) verwandelt, das ebenfalls krystallisierte. Beim Erhitzen dieses Stoffes mit NaJ in Aceton auf 130° bildete sich die berechnete Menge Natriummesylat, doch erwies sich das Reaktionsprodukt auch in diesem Falle als jodfrei. Es liess sich teilweise krystallisieren, doch konnten keine scharf schmelzenden Krystalle erhalten werden. Das ganze Material wurde deshalb zunächst mit *Raney*-Nickel, dann mit PtO_2 in Eisessig hydriert. Nach Chromatographie liess sich hierauf eine kleine Menge von Krystallen vom Doppelschmelzpunkt 74°/103° isolieren, die mit Tetranitromethan noch eine starke Gelbfärbung gaben und demnach ungesättigt waren. Die Analyse stimmte ungefähr auf die Formel $C_{21}H_{32}O_2$. Ätio-cholan-säure- oder Ätio-allo-cholansäure-methylester konnten nicht aufgefunden werden. Aus diesen Versuchen geht eindeutig hervor, dass die Mesylate (XII) und (XXXII) beim Erhitzen mit NaJ lediglich Methan-sulfonsäure abspalten und ein Gemisch ungesättigter Stoffe, aber nicht die entsprechenden Jodide liefern. Bei dieser Reaktion dürften wahrscheinlich Umlagerungen erfolgen, wie sie auch bei vielen Umsetzungen von Neopentyl-halogeniden

¹⁾ Vgl. J. W. H. Oldham, J. K. Rutherford, Am. Soc. 54, 366 (1932); B. Helferich, E. Günther, B. 72, 338 (1939).

((CH₃)₃C—CH₂·Hg) beobachtet wurden¹). Auch beim Erhitzen von Dihydro-betulin-monoacetat-monomesyilat mit NaJ wurde ein jodfreies Produkt erhalten²), das durch Abspalten von Methan-sulfonsäure und Umlagerung entstanden war. Hingegen sind in der Triterpen-Reihe Beispiele beschrieben, bei denen sich die Überführung einer analogen Tosyloxy-Gruppe ins entsprechende Jodid glatt vollzog³).



Für die Umwandlung des Strophanthidins in Stoffe mit bekannter Konstitution scheint diese Reaktion somit nicht brauchbar zu sein.

Wir danken Herrn Dr. *H. Reich* für seine Hilfe bei der Abfassung des Manuskripts.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$. Substanzproben zur Analyse und zur spez. Drehung wurden, wenn nichts anderes erwähnt, 1–2 Std. im Hochvakuum bei 60–80° getrocknet. Die Schwefelbestimmungen wurden nach *Bürger*⁴) ausgeführt.

Gewinnung von Strophanthidin.

Ein Teil des verwendeten Strophanthidins wurde aus 200 g Samen von *Strophanthus kombé* gewonnen, die zunächst gemahlen und mit Petroläther entfettet wurden. Der hierauf durch Auskochen mit insgesamt 1,8 l Methanol erhaltene Extrakt wog 26 g und nach Reinigung mit Bleihydroxyd 22,5 g. Die anschließende Verteilung zwischen Wasser und Chloroform-Alkohol (1:1) und (2:1) gab 12,5 g Glykosid-Gemisch, das durch Hydrolyse mit 0,1-n. Schwefelsäure gespalten wurde. Die Ausbeute an Aglykonen betrug 4,83 g Rohkrystalle. Die Chromatographie von 1,05 g der Rohkrystalle über Al₂O₃ ergab, dass sie zur Hauptsache aus Strophanthidin (790 mg) bestanden. Daneben wurde noch etwas Strophanthidol (XIII) erhalten, aber kein Periplogenin. Die restlichen 3,78 g Rohkrystalle wurden durch Umkrystallisieren gereinigt (3,25 g) und entweder direkt zu Strophanthidol reduziert oder nach vorheriger Acetylierung.

Weitere Mengen von Strophanthidin wurden durch saure Hydrolyse von 20 g *k*-Strophanthin der Fa. *S. B. Penick & Co.*, New York, gewonnen. Es wurden 5,8 g Rohkrystalle erhalten, die wiederum zur Hauptsache aus Strophanthidin bestanden und noch etwas Strophanthidol enthielten (Nachweis des letzteren durch die H₂SO₄-Reaktion!). Diese Krystalle wurden ebenso wie die aus den Samen gewonnenen weiter verarbeitet.

Strophanthidin-acetat-säure (IV).

150 mg Strophanthidin-acetat (IX) vom Smp. 243°–247°¹) wurden in 2 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit 0,4 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung versetzt und 1 Std. stehen gelassen (der anfänglich ausgeschiedene orange-braune Niederschlag ging innerhalb von 15 Min. wieder in Lösung). Dann wurden noch im Verlaufe von 4 Std. 4-mal 0,2 cm³ Chromsäure-Lösung zugegeben, worauf sich überschüssiges CrO₃ nachweisen liess. Nach

¹) Vgl. *F. C. Whitmore, H. S. Rothrock, Am. Soc.* 54, 3431 (1932).

²) Diss. *M. Brenner*, Eidg. Techn. Hochschule, Zürich 1940.

³) Vgl. z. B. *L. Ruzicka, S. Szpilfojel, O. Jeger, Helv.* 29, 1520 (1946); *V. Prelog, J. Norymberski, O. Jeger, Helv.* 29, 360 (1946).

⁴) *K. Bürger, Angew. Ch.* 54, 479 (1941); 55, 245 (1942).

Eindampfen im Vakuum bei 25° wurde der Rückstand in Chloroform und Wasser aufgenommen, die Chloroformlösung mit verd. H₂SO₄ gewaschen und mehrmals mit kleinen Portionen 2-n. Sodalösung ausgeschüttelt. Nach Waschen mit Wasser, Trocknen und Eindampfen gab sie 73 mg Neutralprodukt, das aus Methanol-Äther umkrystallisiert wurde. Es wurden 11 mg Prismen vom Smp. 205–208° erhalten, die mit Strophanthidin-acetat (IX) eine starke Schmelzpunktniedrigung gaben. Sie wurden nicht weiter untersucht. — Die alkalischen Lösungen wurden mit H₂SO₄ angesäuert, mit Chloroform ausgeschüttelt und die Chloroformlösungen getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (90 mg) gab nach Umkrystallisieren aus Chloroform bei –10° feine, verfilzte Nadeln, die mit Chloroform-Äther und Äther gewaschen wurden. Sie schmolzen bei 145–155°, erstarrten wieder zwischen 160° und 170° und schmolzen definitiv bei 246–250° (Zers.). Nach nochmaligem Umkrystallisieren aus Chloroform lagen die Schmelzpunkte bei 155–163°/237–240°¹⁾. Die spez. Drehung betrug nach 8-stündigem Trocknen im Hochvakuum bei 110° $[\alpha]_D^{10} = +67,6 \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,728$ in Chloroform).

7,345 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{10} = +0,49^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$.

Zur Analyse wurde 8 Std. im Hochvakuum bei 110° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,740 mg Subst. gaben 0,199 mg Gewichtsverlust

3,541 mg Subst. gaben 8,402 mg CO₂ und 2,360 mg H₂O (E.T.H.)

C₂₅H₃₄O₈ · 1,5 H₂O (489,56) Ber. H₂O 5,52, Gef. H₂O 5,32%

C₂₅H₃₄O₈ (462,53) Ber. C 64,92 H 7,41%

Gef. „ 64,75 „ 7,46%

Mit konz. Schwefelsäure färbte sich die Substanz zuerst zinnoberrot. Die Färbung ging nach kurzer Zeit in Karminrot und nach ca. 10 Min. in Violett über.

Strophanthidin-acetat-säure-methylester (V)^c.

30 mg Strophanthidin-acetat-säure (IV) vom Smp. 155°/237° wurden in wenig Methanol gelöst und mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach ca. 10 Min. wurde im Vakuum eingeeengt, nach Zusatz von CHCl₃ neutral gewaschen, getrocknet und abgedampft. Der Rückstand gab nach Umkrystallisieren aus Aceton-Äther 29 mg Plättchen vom Smp. 127–130°. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{23} = +65,1^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,745$ in Chloroform).

17,660 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{23} = +1,14^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,911 mg Subst. gaben 9,40 mg CO₂ und 2,70 mg H₂O (F. W.)

4,449 mg Subst. gaben 2,167 mg AgJ (F. W.)

C₂₆H₃₆O₈ (476,56) Ber. C 65,53 H 7,61 –OCH₃ 6,51%

Gef. „ 65,59 „ 7,73 „ 6,44%

3,19-Diacetoxy-5,14-dioxy-ätio-14-iso-cholansäure (XIX) und Methylester (XX).

4,75 g Strophanthidol-diacetat (XIV) vom Smp. 187–192°^{h)} wurden in 220 cm³ reinstem Aceton (über KMnO₄ destilliert) gelöst, und nach Zusatz von 4,75 g gepulvertem KMnO₄ in einer Flasche 2 Std. geschüttelt, worauf eine abfiltrierte Probe farblos war. Nach Abdampfen des Acetons im Vakuum wurde der Rückstand mit etwas Wasser verrieben, verd. H₂SO₄ bis zur kongosauren Reaktion zugegeben, und die Suspension viermal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösungen wurden bei 0° mehrmals mit kleinen Portionen eiskalter verd. Sodalösung ausgezogen, dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der verbleibende Neutralteil wurde nochmals wie oben mit KMnO₄ oxydiert. Die alkalischen Lösungen wurden sofort mit verd. H₂SO₄ angesäuert, mit Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroformlösungen mehrmals mit Wasser gewaschen,

¹⁾ Dr. A. Buzas fand nach Umkrystallisieren aus Aceton-Äther den Smp. 262–263°.

getrocknet und eingedampft. Es wurden 1,10 g rohe Säure (XIX) erhalten. Die zweite Oxydation gab 0,95 g Säure und eine dritte noch 0,30 g, so dass die gesamte Ausbeute an Rohprodukt von (XIX) 2,35 g betrug. Der nach der dritten Oxydation noch verbleibende Neutralteil wog 1,62 g und kristallisierte nicht. Er wurde nicht weiter untersucht. Die 2,35 g Säure wurden in üblicher Weise mit Diazomethan verestert und gaben in quantitativer Ausbeute den rohen acetylierten Methylester (XX), der ebenso wie die Säure (XIX) nicht zur Krystallisation zu bringen war, auch nicht, nachdem er nochmals acetyliert und chromatographiert worden war.

3, 19-Dibenzoxy-5, 14-dioxy-ätio-14-iso-cholansäure-methylester (XXIII).

237 mg amorphe 3,19-Diacetoxy-5,14-dioxy-ätio-14-iso-cholansäure (XIX) wurden mit 5 cm³ 5-proz. methylalkoholischer KOH 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von 1 cm³ Wasser wurde das Methanol im Vakuum entfernt, konz. HCl bis zur eben kongosauren Reaktion zugegeben und zweimal mit Essigester ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschenen Lösungen gaben nach Trocknen und Eindampfen 180 mg Rückstand (XXI)^k, der wie üblich durch Einwirkung von ätherischer Diazomethanolösung verestert wurde. Der so erhaltene rohe Methylester (XXII)^k wurde nach gründlichem Trocknen in 2 cm³ abs. Pyridin gelöst, bei 0° mit 0,4 cm³ Benzoylchlorid versetzt und 16 Std. bei 18° stehen gelassen. Nach Zusatz von 1 cm³ Methanol wurde nochmals 1 Std. stehen gelassen, dann im Vakuum bei 30° eingedampft, der Rückstand in Chloroform gelöst, die Lösung mit verd. HCl, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es wurden 330 mg gelbes Öl erhalten, das über 7 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Petroläther-Benzol und reinem Benzol eluierten Fraktionen enthielten nur Benzoesäure-methylester. Zwei mit Benzol-Äther (9:1) und (5:1) abgelöste Fraktionen wogen 78 mg und kristallisierten nicht. Dann folgte eine mit Benzol-Äther (1:1) eluierte Fraktion (56 mg), die nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Methanol-Äther bei 183–187° schmolz. Nach nochmaligem Umkrystallisieren aus Aceton-Äther wurden zu Drusen vereinigte Prismen vom Smp. 192–196° erhalten, die das Dibenzoat (XXIII) darstellten. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{19} = +35,6^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,779$ in Chloroform).

7,860 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = +0,28^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,667 mg Subst. gaben 9,521 mg CO₂ und 2,449 mg H₂O (E.T.H.)

C ₃₅ H ₄₂ O ₈ (590,67)	Ber. C 71,16	H 7,17%
	Gef. „ 70,86	„ 7,47%

Mit Benzol-Chloroform-Gemischen und reinem Chloroform wurden noch 140 mg Material von der Säule abgelöst, aus denen sich keine Krystalle mehr isolieren liessen.

Wasserabspaltung von 3, 19-Diacetoxy-5, 14-dioxy-ätio-14-iso-cholansäure-methylester (XX).

a) 430 mg amorpher Ester (XX) wurden in 7,3 cm³ abs. Pyridin gelöst und bei 0° mit 1,79 cm³ POCl₃ versetzt. Nach 16-stündigem Stehen bei 18° (Feuchtigkeitsausschluss) wurde im Vakuum bei 25° Badtemperatur auf die Hälfte eingecengt, 10 g Eis zugegeben, und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die mit verd. HCl, Sodalösung und Wasser gewaschenen und getrockneten Ätherlösungen hinterliessen nach dem Abdampfen 325 mg gelbes Öl, das bei 0,005 mm und 140–170° im Molekularkolben destilliert wurde. Das Destillat gab aus Äther-Petroläther bei 0° lange, dünne Nadeln (34 mg) vom Smp. 153–161°. Nach erneutem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther und aus Methanol wurden zu Drusen vereinigte Nadeln vom Smp. 161–163° erhalten. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{22} = -123,5^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,575$ in Chloroform).

5,801 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{22} = -0,71^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,655 mg Subst. gaben 9,966 mg CO₂ und 2,644 mg H₂O (E.T.H.)

C ₂₃ H ₃₀ O ₄ (370,46)	Ber. C 74,56	H 8,16%
	Gef. „ 74,42	„ 8,10%

Der Analyse nach handelt es sich wahrscheinlich um den dreifach ungesättigten Ester (XXVI). Mit Tetranitromethan gab er dementsprechend eine starke Gelbfärbung. Mit konz. Schwefelsäure färbte er sich zunächst braun. Die Färbung ging nach kurzer Zeit in Dunkelviolett und später in Hellviolett über. Das U.V.-Absorptionsspektrum ist im theoretischen Teil wiedergegeben, Fig. 1. Die vereinigten Mutterlaugen wogen 157 mg und dienten zur Hydrierung (siehe unten).

b) 535 mg amorpher Ester (XX) wurden wie unter a) mit 2,2 cm³ POCl₃ in 9,3 cm³ Pyridin umgesetzt und analog aufgearbeitet. Das Reaktionsprodukt wog roh 365 mg und wurde an 8 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol (3:2) bis (1:3) und reinem Benzol eluierten Fraktionen krystallisierten auf Zusatz von Methanol. Sie wurden vereinigt (106 mg), bei 0,003 mm und 150–160° Badtemperatur im Molekularkolben destilliert und aus Methanol-Äther umkrystallisiert. Es wurden 35 mg quaderförmige Prismen vom Smp. 136–138° erhalten.

3,752 mg Subst. gaben 9,354 mg CO₂ und 2,720 mg H₂O (E.T.H.)

C ₂₃ H ₃₁ O ₆ (406,49)	Ber. C 67,95	H 8,43%
	Gef. „ 68,04	„ 8,11%

Die Substanz zeigte mit Tetranitromethan Gelbfärbung. Der Analyse nach muss es sich um das Monoacetat eines Trioxy-ätio-cholensäure-methylesters handeln.

Die mit Benzol-Äther-Gemisch und reinem Äther eluierten Fraktionen wogen 190 mg und wurden für eine spätere Hydrierung verwendet (s. unten).

Wasserabspaltung von 3, 19-Diacetoxy-5, 14-dioxy-ätio-14-iso-cholensäure-methylester (XX) und nachfolgende Hydrierung.

2,3 g Ester (XX) wurden mit 35 cm³ Pyridin und 9 cm³ POCl₃ über Nacht bei 18° stehen gelassen. Die Aufarbeitung erfolgte wie im vorhergehenden Versuch und lieferte 1,74 g gelbes Öl, das zur Reinigung in Äther gelöst und durch 1 g Al₂O₃ und anschließend durch wenig Tierkohle filtriert wurde. Nach Abdampfen des Äthers im Vakuum wurde der Rückstand in 34 cm³ reinstem Eisessig gelöst und nach Zusatz von 476 mg PtO₂·H₂O in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach 1 Std. war die Gasaufnahme beendet und betrug 338 cm³ (ber. für den Katalysator 87 cm³, für 2 Doppelbindungen 182 cm³, für 3 Doppelbindungen 316 cm³). Es wurde vom Platin abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, die Lösung mit verd. Sodalösung und Wasser neutral gewaschen, getrocknet und abgedampft. Es verblieben 1,68 g hellgelbes Öl, das über 52 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Zur Elution dienten je 170 cm³ der in der folgenden Tabelle genannten Lösungsmittel.

Die Fraktionen 14–17 wurden aus Äther-Methanol umkrystallisiert und gaben 110 mg Nadeln vom Smp. 108–111°. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{21} = +42,0^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,645 in Chloroform).

16,603 mg Subst. zu 1,0094 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{21} = +0,69^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 1 Std. im Hochvakuum bei 50° getrocknet und unmittelbar vor der Verbrennung geschmolzen.

3,812 mg Subst. gaben 10,245 mg CO₂ und 3,272 mg H₂O (E.T.H.)

C ₂₃ H ₃₆ O ₄ (376,50)	Ber. C 73,36	H 9,64%
	Gef. „ 73,34	„ 9,60%

Der Analyse nach handelt es sich bei diesem Stoff wahrscheinlich um den Monoacetoxy-ester (XXIX).

Die Fraktionen 20–22 wurden aus wenig Äther umkrystallisiert und mit Äther-Petroläther 1:10 und Petroläther gewaschen. Es wurden 25 mg kleine Spiesse vom Smp. 122–124° erhalten. Nach erneutem Umkrystallisieren schmolzen sie bei 128–130°. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{19} = +34,15^\circ \pm 3^\circ$ (c = 1,007 in Chloroform).

10,168 mg Subst. zu 1,0094 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{19} = +0,34^\circ \pm 0,02^\circ$

Frakt. Nr.	Lösungsmittel	Gew. mg	Ausschen, Smp.
1—2	Petroläther-Benzol (4:1)	7	Öl
3—12	Petroläther-Benzol (2:3)	0	—
13	Petroläther-Benzol (1:1)	2	Öl
14	Petroläther-Benzol (3:7)	8	Drusen, 108—118°
15	Benzol	10	Stäbchen, 110—114°
16—17	Benzol-Äther (99:1) . .	156	Stäbchen, 109—113°
18—19	Benzol-Äther (99:1) . .	59	Öl
20—21	Benzol-Äther (49:1) . .	45	Spiesse, 121—125°
22	Benzol-Äther (24:1) . .	12	Spiesse, 115—122°
23—24	Benzol-Äther (24:1) . .	84	Öl
25	Benzol-Äther (23:2) . .	75	Nadeln, 80—150°
26	Benzol-Äther (23:2) . .	69	Nadeln, 170—176°
27	Benzol-Äther (4:1) . .	93	Nadeln, 171—178°
28	Benzol-Äther (4:1) . .	120	Nadeln, 156—160°
29	Benzol-Äther (1:1) . .	113	Nadeln, 165—177°
30	Benzol-Äther (1:1) . .	106	Nadeln, 150—160°
31	Benzol-Äther (1:1) . .	254	weisser Schaum
32—35	Äther	228	Schaum oder Öl
36—40	Chloroform, Methanol .	166	gelbes Öl

Zur Analyse wurde 1 Std. im Hochvakuum bei 50° getrocknet und unmittelbar vor der Verbrennung geschmolzen.

3,670 mg Subst. gaben 9,285 mg CO₂ und 2,852 mg H₂O (E.T.H.)

C₂₅H₃₈O₅ (434,58) Ber. C 69,09 H 8,81%
Gef. „ 69,04 „ 8,70%

Der Analyse nach handelt es sich wahrscheinlich um das Diacetat eines Dioxy-esters (XXVIII).

Die Fraktionen 25—30 wurden aus Äther-Petroläther und dann aus Aceton-Methanol umkristallisiert. Es wurden Nadeln vom Smp. 173—177° erhalten. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{20} = +31,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,217$ in Chloroform).

12,283 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +0,38^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 2 Std. im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

3,660 mg Subst. gaben 9,38 mg CO₂ und 3,01 mg H₂O (F. W.)

C₂₃H₃₄O₄ (392,51) Ber. C 70,28 H 9,26%
Gef. „ 69,94 „ 9,20%

Der Analyse nach handelt es sich um das Monoacetat eines Dioxy-esters (XXXIV).

In andern Ansätzen konnte der Ester (XXXIV) nicht aufgefunden werden, hingegen entstanden immer die beiden Ester (XXIX) und (XXVIII), letzterer in grösserer Menge als in dem beschriebenen Versuch.

19-Mesyloxy-ätio-allo-cholansäure-methylester (XXXII).

97 mg 19-Acetoxy-ätio-allo-cholansäure-methylester (XXIX) vom Smp. 108—111° wurden in 3 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 100 mg KOH in 0,1 cm³ Wasser versetzt und 2½ Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Einengen im Vakuum fiel das K-Salz der Säure (XXX) in Prismen aus. Nach Ansäuern mit verd. HCl wurde mit Äther

ausgeschüttelt, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig Äther gelöst, und mit überschüssiger Diazomethanlösung 10 Min. stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 85 mg Rohprodukt, das aus wenig Äther hexagonale Prismen vom Smp. 162–164° lieferte. Nach Umkrystallisieren aus Aceton-Äther schmolzen die Krystalle (XXXI) bei 164,5–165°. Die Hauptmenge dieses Esters wurde in 0,9 cm³ Pyridin gelöst, bei 0° mit 60 mg Mesylchlorid versetzt und 3 Std. bei 18° stehen gelassen. Anschliessend wurde im Vakuum auf die Hälfte eingengt, etwas Eis zugegeben, und noch ½ Std. stehen gelassen. Dann wurde mit Chloroform-Äther ausgeschüttelt, die Lösungen mit verd. HCl, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es hinterblieben 99 mg Rohprodukt, das aus wenig Äther umkrystallisiert wurde. Die so erhaltenen 64 mg Prismen schmolzen bei 108–110°. Nach erneutem Umkrystallisieren aus Aceton-Äther lag der Smp. bei 111–112°. Die spez. Drehung einer 3 Std. bei 18° getrockneten Probe betrug $[\alpha]_D^{16} = +35,00 \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,720$ in Chloroform).

7,237 mg Subst. zu 1,0052 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0,25^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde 3 Std. im Hochvakuum bei 20° getrocknet.

3,796 mg Subst. gaben 8,92 mg CO₂ und 2,96 mg H₂O (F. W.)

4,231 mg Subst. verbr. 1,011 cm³ 0,02-n. KJO₃ (F. W.)

C ₂₂ H ₃₆ O ₅ S (412,55)	Ber. C 64,04	H 8,80	S 7,77%
	Gef. „ 64,13	„ 8,73	„ 7,66%

Umsetzung mit Natriumjodid.

35 mg Mesylat (XXXII) vom Smp. 108–110° wurden in einem evakuierten Bombenrohr mit 50 mg NaJ in 1,5 cm³ trockenem Aceton 3 Std. erhitzt, wobei sich lange Plättchen von Natriummesyilat abschieden. Diese wurden abgesaugt (11 mg = berechnete Menge), mit Äther und Aceton gewaschen, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther und Wasser aufgenommen und die Ätherlösung mehrmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 24 mg und krystallisierte nach längerem Stehen mit wenig Methanol bei –10°. Die Krystalle schmolzen unscharf bei 35–80°. Eine qualitative Analyse ergab, dass sie jodfrei waren. Das gesamte Material (inkl. Mutterlaugen) wurde mit einem analogen Ansatz vereinigt (total 62 mg) und bei 0,003 mm und 100–130° Badtemperatur im Molekularkolben destilliert. Das Destillat (59 mg) wurde in 20 cm³ Methanol gelöst, mit dem Raney-Nickel aus 2 g Ni-Al-Legierung versetzt und in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt¹⁾. Nach Absättigung des Katalysators mit Wasserstoff wurden 0,3 cm³ 4-proz. methylalkoholische Natronlauge zugesetzt, worauf innerhalb von 45 Min. noch 2,9 cm³ Wasserstoff aufgenommen wurden. Nach Abfiltrieren des Nickels wurde die Lösung im Vakuum eingengt, etwas Wasser zugegeben, mit verd. H₂SO₄ angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösungen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet, etwas eingengt und mit ätherischer Diazomethanlösung nachmethyliert. Das so erhaltene Produkt wurde wiederum bei 0,003 mm und 100–130° Badtemperatur destilliert, und das Destillat anschliessend in 1,5 cm³ reinstem Eisessig mit 23 mg PtO₂·H₂O nachhydriert, wobei nochmals 6,7 cm³ H₂ (berechnet für den Katalysator 4,2 cm³) aufgenommen wurden. Die übliche Aufarbeitung lieferte 59 mg eines Öles, das über 1,8 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Petroläther eluierten Fraktionen wogen 28 mg und krystallisierten aus Äther-Methanol nach längerem Stehen bei –10°. Die Krystalle schmolzen zwischen 69° und 83°. Nach Umkrystallisieren aus Methanol mit einer Spur Äther und Waschen mit reinem und 90-proz. Methanol wurden 1,5 mg Krystalle erhalten, die bei 74–80° schmolzen. Die Schmelze erstarrte bei 85–90° zu Nadeln, die definitiv bei 103° schmolzen. Aus den Mutterlaugen liess sich auf gleiche

¹⁾ Die Hydrierung wurde ausgeführt, bevor die Analyse des vermeintlichen Jodids vorlag.

Weise noch 1 mg Krystalle vom Smp. 70–80°/98° gewinnen, die mit den obigen Krystallen vereinigt wurden.

2,001 mg Subst. gaben 5,73 mg CO₂ und 1,83 mg H₂O (F. W.)

C ₂₁ H ₃₂ O ₂ (306,47)	Ber. C 79,70	H 10,25%
	Gef. „ 78,15	„ 10,23%

Die Tetranitromethanprobe gab eine starke Gelbfärbung. Mit Petroläther-Benzol (49:1) wurden 8 mg Öl erhalten. Weitere mit Petroläther-Benzol (49:1), sowie die mit Petroläther-Benzol (9:1) und (4:1) eluierten Fraktionen wogen 12 mg und krystallisierten nach längerem Stehen mit Äther-Methanol. Nach Umkrystallisieren aus dem gleichen Gemisch wurde 1 mg Krystalle erhalten, die bei 70–75° schmolzen. Aus der Schmelze schieden sich einige Nadeln ab, die sich erst bei 93° verflüssigten. Die Mischprobe mit dem ersteren Produkt gab eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung. Ausserdem zeigten diese Krystalle mit Tetranitromethan eine nur schwache Gelbfärbung. Die geringe Menge reichte für eine Analyse nicht aus.

Strophanthidin-dimethylmercaptan (I).

50 mg Zinkchlorid wurden in einem Bombenrohr im Vakuum geschmolzen, auf –80° abgekühlt und mit 2 cm³ Methyl-mercaptan, 100 mg frisch entwässertem Natriumsulfat und 50 mg Strophanthidin (VIII) versetzt. Das Rohr wurde zugeschmolzen und 14 Std. unter öfterem Umschütteln bei 0° stehen gelassen. Dann wurde das überschüssige Methyl-mercaptan im Vakuum entfernt, der Rückstand in Wasser und Chloroform aufgenommen, die Chloroformlösung mit verd. Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum abgedampft. Es verblieben 41 mg Öl, das über 1,2 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Benzol-Chloroform (9:1) bis (7:3) eluierten Fraktionen gaben nur wenig nach Mercaptan riechendes Öl. Eine weitere mit Benzol-Chloroform (7:3), sowie je eine mit Benzol-Chloroform (3:2) und (1:1) eluierte Fraktion krystallisierten beim Befeuchten mit Äther in Plättchen vom Doppelschmelzpunkt 132–140°/216–222°. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Aceton-Äther wurden 18 mg rechteckige, lange Plättchen erhalten, die zuerst bei 138–140° schmolzen. Die Schmelze erstarrte zwischen 150° und 170° und schmolz erneut bei 220–222°.

3,550 mg Subst. gaben 8,22 mg CO₂ und 2,49 mg H₂O (Schweinchen) (F. W.)

3,758 mg Subst. verbr. 1,517 cm³ 0,02-n. KJO₃ (F.W.)

C ₂₅ H ₃₈ O ₅ S ₂ (483,67)	Ber. C 62,07	H 8,13	S 13,26%
	Gef. „ 63,19	„ 7,85	„ 12,94%

Strophanthidol-monoacetat-(3) (X).

2,52 g Strophanthidin-acetat (IX)¹⁾ vom Smp. 243–247° wurden in 200 cm³ 96-proz. Alkohol und 20 cm³ Essigester gelöst und 2,6 g amalgamierte Aluminiumblechstreifen¹⁾ zugesetzt. Das Gemisch wurde auf der Maschine schwach geschüttelt, und jeden Tag 0,3 cm³ Wasser zugesetzt. Nach 12 Tagen war die Wasserstoffentwicklung beendet und das Al-Blech bis auf geringe Reste zerfallen. Nach Zusatz von etwas Kieselgur wurde abgutscht und der Rückstand noch dreimal mit je 20 cm³ Alkohol ausgekocht. Die vereinigten Filtrate wurden in Vakuum bei 50° stark eingeeengt, in 50 cm³ Chloroform aufgenommen und zweimal mit wenig verd. Sodalösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es hinterblieben 2,2 g Rohprodukt, das in wenig Aceton aufgenommen

¹⁾ 0,5 mm dickes Aluminiumblech wurde in Streifen von ca. 3 mm Breite und 2 cm Länge geschnitten, mit Äther und Alkohol gewaschen, und mit 2-n. NaOH bei 18° stehen gelassen, bis starke H₂-Entwicklung eintrat. Nach Waschen mit Wasser wurde mit 3,5-proz. wässriger HgCl₂-Lösung bedeckt und zwei Min. stehen gelassen, und nochmals analog zwei Min. mit frischer HgCl₂-Lösung behandelt. Hierauf wurde mit dest. Wasser gewaschen, und bis zur beginnenden H₂-Entwicklung mit H₂O stehen gelassen, mit Alkohol gewaschen und sofort in das Reaktionsgemisch eingetragen.

wurde. Auf Zusatz von Äther krystallisierten lange, rechteckige Plättchen aus, die bei 205–230° schmolzen.

Krystalle und Mutterlauge wurden vereinigt und in 23 cm³ abs. Alkohol gelöst. Nach Zugabe von 1,8 g *Girard's* Reagens T¹⁾ und 2,3 cm³ Eisessig wurde 1 Std. auf 60° erwärmt. Dann wurde mit Eis und mit der zur Neutralisation von 98% des Eisessigs notwendigen Menge 2-n. Natronlauge versetzt und sofort mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösungen wurden mit verd. Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die so erhaltenen ketonfreien Anteile wogen 1,82 g. Sie wurden wiederum in Aceton aufgenommen und mit Äther versetzt, worauf langsam Plättchen vom Smp. 223–232° krystallisierten. Nach Umkrystallisieren aus Methanol-Äther und nochmals aus Aceton-Äther wurden lange, dünne Prismen vom Smp. 233–237° erhalten, die bei der Mischprobe mit Strophanthidin-acetat (IX) eine starke Schmelzpunktserniedrigung zeigten.

Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{21} = +102,1^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,013$ in Chloroform).

10,198 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = +1,03^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,851 mg Subst. gaben 9,452 mg CO₂ und 2,765 mg H₂O (Schweinechen) (E.T.H.)

C ₂₅ H ₃₆ O ₇ (448,52)	Ber. C 66,94	H 8,09%
	Gef. „ 66,98	„ 8,03%

Mit konz. Schwefelsäure färbte sich die Substanz zuerst dunkel-zinnoberrot. Die Färbung ging nach kurzer Zeit in Violett und später in Braun über.

Strophanthidol-acetat-(3)-tosylat-(19) (VI).

99 mg Strophanthidol-monoacetat-(3) (X) vom Smp. 233–237° wurden durch Abdampfen mit abs. Benzol und anschliessend noch ½ Std. im Hochvakuum getrocknet (bei 25°), in 0,9 cm³ Pyridin gelöst und mit 103 mg Tosylchlorid versetzt. Nach 16-stündigem Stehen bei 20° wurde etwas Eis zugefügt und nochmals 1 Std. stehen gelassen. Dann wurde mit Chloroform ausgeschüttelt und die Lösungen mit verd. HCl, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Das Rohprodukt (152 mg) wurde über 4,5 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Benzol-Chloroform (1:1) eluierten Fraktionen krystallisierten nach 14-tägigem Stehen mit Methanol-Äther und gaben 61 mg Drusen von breiten Prismen, die bei 125–130° schmolzen. Nach erneutem Umkrystallisieren lag der Smp. bei 128–130°. Die Schmelze zersetzte sich bei ca. 155° unter Gasentwicklung und Braunfärbung. Die spez. Drehung betrug nach 3-stündigem Trocknen im Hochvakuum bei 20° $[\alpha]_D^{22} = +47,7^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,606$ in Chloroform).

6,120 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{22} = +0,29^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde 3 Std. im Hochvakuum bei 20° getrocknet.

3,800 mg Subst. gaben 8,44 mg CO₂ und 2,39 mg H₂O (F.W.)

4,992 mg Subst. verbr. 0,847 cm³ 0,02-n. KJO₃ (F.W.)

C ₃₂ H ₄₂ O ₉ S (602,70)	Ber. C 63,77	H 7,02	S 5,31%
C ₃₂ H ₄₂ O ₉ S · 2 H ₂ O (638,73)	„ „ 60,18	„ 7,25	„ 5,02%
	Gef. „ 60,61	„ 7,04	„ 5,44%

Strophanthidol-acetat-(3)-mesylat-(19) (VII).

3,5 g Strophanthidol-monoacetat-(3) (X) vom Smp. 233–237° wurden wie im vorhergehenden Versuch getrocknet, in 22 cm³ Pyridin gelöst und bei –15° mit 1,6 cm³ Mesylchlorid versetzt. Das Gemisch wurde 6 Std. bei 0° stehen gelassen, mit etwas Eis versetzt und nach einer weiteren Std. wie das im vorigen Versuch beschriebene Tosylat aufgearbeitet. Es wurden 4 g Rohprodukt erhalten, die nach Umkrystallisieren aus Aceton 3,77 g quaderförmige Plättchen gaben. Sie schmolzen bei raschem Erhitzen bei

¹⁾ A. Girard, G. Sandulesco, Helv. 19, 1095 (1936).

180–182,5°, bei langsamem Erhitzen bei 173–174°. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Aceton war der Schmelzpunkt unverändert. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{10} = +26,9^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,977$ in Chloroform).

0,860 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{10} = 0,26^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 2 Std. im Hochvakuum bei 40° getrocknet.

3,683 mg Subst. gaben 8,00 mg CO₂ und 2,44 mg H₂O (F.W.)

4,381 mg Subst. verbr. 0,844 cm³ 0,02-n. KJO₃ (F.W.)

C ₂₆ H ₃₈ O ₉ S (526,62)	Ber. C 59,29	H 7,27	S 6,09%
	Gef. „ 59,28	„ 7,41	„ 6,18%

Die Substanz färbte sich mit konz. H₂SO₄ zuerst orange. Die Färbung ging nach kurzer Zeit in Olivgrün über.

Umsetzung mit NaJ. 20 mg Mesylat (VII) wurden in einem evakuierten Bombenrohr mit 20 mg NaJ und 5 cm³ Aceton 3 Std. auf 100° erhitzt. Beim Abkühlen schieden sich Krystalle aus. Die Hauptmenge des Acetons wurde im Vakuum entfernt, dann Wasser zugegeben und die Krystalle abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Sie schmolzen bei 174–175° und erwiesen sich als unverändertes Ausgangsmaterial. Aus der Mutterlauge liessen sich durch Ausschütteln mit Chloroform noch 2 mg Material gewinnen, das ebenfalls krystallisierte (Schwefelprobe positiv). Wurde die Umsetzung bei 150° oder bei 180° ausgeführt, so wurden nur ölige Reaktionsprodukte erhalten, die sich nicht zur Krystallisation bringen liessen. Ausgangsmaterial (VII) wurde nicht zurückerhalten.

3-Acetoxy-5,14-dioxy-19-mesyloxy-ätio-14-iso-cholansäure-methylester (XII).

3,77 g Mesylat (VII) vom Smp. 173–174° wurden in 375 cm³ über KMnO₄ dest. Aceton gelöst, mit 4,0 g KMnO₄ versetzt und 2½ Std. auf der Maschine geschüttelt. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei der Herstellung von (XIX). Nach dreimaliger Oxydation wogen die erhaltenen neutralen Anteile 0,65 g und schmolzen bei 173–175°, stellten also noch unverändertes Mesylat (VII) dar. Die Säuren wogen 1,74 g und krystallisierten nicht. Aus diesem Grunde wurden sie in 75 cm³ Methanol gelöst und mit ätherischer Diazomethanolösung versetzt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde der Methylester (1,78 g) über 50 g Al₂O₃ chromatographiert. Mit Benzol-Äther (2:3) und (1:4) wurden insgesamt 1,575 g Material eluiert, das auf Zusatz von Äther und einer Spur Methanol sehr langsam krystallisierte. Da sich alle Fraktionen als identisch erwiesen, wurden sie vereint und aus Methanol-Äther umkrystallisiert. Es wurden vierkantige Prismen vom Smp. 160–161° erhalten, die sich bei 165° unter Gasentwicklung braun färbten. Die spez. Drehung einer 3 Std. im Hochvakuum bei 40° getrockneten Probe betrug $[\alpha]_D^{10} = +52,4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 2,423$ in Chloroform).

24,355 mg Subst. zu 1,0052 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +1,27^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 1 Std. im Hochvakuum bei 50° getrocknet.

3,858 mg Subst. gaben 8,11 mg CO₂ und 2,60 mg H₂O (F.W.)

5,282 mg Subst. verbr. 1,052 cm³ 0,02-n. KJO₃ (F.W.)

C ₂₄ H ₃₈ O ₉ S (502,60)	Ber. C 57,36	H 7,62	S 6,38%
	Gef. „ 57,37	„ 7,54	„ 6,39%

3-Acetoxy-5-oxy-19-mesyloxy-ätio-cholansäure-methylester (XXV) (?).

286 mg Ester (XII) vom Smp. 160–161 wurden in 3,5 cm³ Pyridin gelöst und bei 0° mit 0,76 cm³ POCl₃ und einem kleinen Tropfen Wasser versetzt. Nach 16-stündigem Stehen bei 20° wurde analog wie bei der Wasserabspaltung von (XX) beschrieben aufgearbeitet. Es wurden 231 mg gelbes Öl erhalten, das sich nicht krystallisieren liess. Es wurde daher mit 99,5 mg PtO₂·H₂O in 5 cm³ Eisessig bei 20° hydriert. Nach 30 Min. betrug die Wasserstoffaufnahme 26,2 cm³ (ber. für den Katalysator 18,3 cm³, für 1 Doppel-

bindung 11,7 cm³). Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt wog 230 mg und wurde über 7 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Benzol-Äther (49:1), (19:1) und (9:1) eluierten Fraktionen wogen 118 mg und schmolzen zw. 136° und 145°. Sie wurden vereinigt und aus Aceton-Äther umkrystallisiert, worauf quaderförmige Prismen vom Smp. 142–145° erhalten wurden.

Zur Analyse wurde 1 Std. im Hochvakuum bei 50° getrocknet.

3,992 mg Subst. gaben 8,66 mg CO₂ und 2,79 mg H₂O (F.W.)

5,401 mg Subst. verbr. 1,083 cm³ 0,02-n. KJO₃ (F.W.)

C₉₄H₃₈O₈S (486,60) Ber. C 59,24 H 7,87 S 6,59%

Gef. „ 59,20 „ 7,82 „ 6,43%

Der Analyse nach handelt es sich um ein Dihydro-mono-anhydro-Derivat von (XII), wahrscheinlich um den Ester (XXV).

Umsetzung von 3-Acetoxy-5,14-dioxy-19-mesyloxy-ätio-14-iso-cholan-säure-methylester (XII) mit NaJ.

195 mg Ester (XII) vom Smp. 160–161° wurden in einem evakuierten Bombenrohr mit 195 mg NaJ und 12 cm³ trockenem Aceton 5 Std. auf 140° erhitzt. Nach dieser Zeit hatten sich aus der braun gefärbten Lösung fettglänzende Plättchen abgeschieden, die abfiltriert und mit Aceton und Äther gewaschen wurden. Sie wogen 52 mg (ber. 47 mg) und stellten Natrium-mesylat dar. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockne verdampft, der Rückstand in Chloroform und Wasser aufgenommen und die Chloroformlösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es wurden 130 mg Öl erhalten, das nicht krystallisierte, sich aber als praktisch jodfrei erwies. Es wurde in 15 cm³ Methanol gelöst und mit Raney-Nickel aus 1 g Ni-Al-Legierung unter Zugabe von 1,25 cm³ 4-proz. methyl-alkoholischer NaOH hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war nach 1 Std. beendet und betrug 10,1 cm³. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das erhaltene Rohprodukt mit 41 mg PtO₂·H₂O in 4 cm³ Eisessig nachhydriert. Die Wasserstoffaufnahme betrug total 13,5 cm³ (ber. für den Katalysator 7,5 cm³). Das hierauf erhaltene Säure-Ester-Gemisch wurde mit Diazomethan nachmethyliert und anschliessend nachacetyliert. Es wurden 103 mg Rohprodukt erhalten, das über 3,5 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Zur Elution dienten je 12 cm³ der in der folgenden Tabelle genannten Lösungsmittel.

Fraktion Nr.	Lösungsmittel	Gewicht mg	Ausschen, Smp.
1	Petroläther-Benzol (4:1)	5	Öl
2	Petroläther-Benzol (3:2)	14	Spiesse, 117–125°
3	Petroläther-Benzol (1:4)	16	Prismen, 124–159°
4–6	Petroläther-Benzol (1:4)	24	Prismen, 147–157°
7	Benzol	8	Prismen, 149–157°
8–10	Benzol-Äther-Gemische.	23	Öl
11	Äther	9	gelber Schaum
12	Chloroform	2	gelber Schaum

Frakt. 2 wurde mit der Mutterlauge von Frakt. 3 vereinigt und aus Aceton-Methanol umkrystallisiert. Es wurden nadelförmige Spiesse vom Smp. 127–128° (XVI) erhalten, deren Menge für eine Analyse nicht ausreichte.

Die Frakt. 3–7 wurden im Molekularkolben bei 0,003 mm fraktioniert destilliert. Bis 90° ging nur etwas Öl über (Frakt. A). Das zwischen 90° und 120° destillierende Material gab beim Befeuchten mit Äther Krystalle vom Smp. 142–150° (Frakt. B). Die von 120–150° destillierenden Anteile krystallisierten ebenso und schmolzen bei 155–160°

(Frakt. C). Die Frakt. B und C wurden vereinigt und aus Äther-Methanol, dann aus Aceton-Methanol umkrystallisiert. Es wurden Prismen vom Smp. 157–160° (XVII) erhalten. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{17} = +69,0^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,653$ in Chloroform).

6,530 mg Subst. zu 1,0006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +0,95^\circ \pm 0,02^\circ$

3,498 mg Subst. gaben 9,56 mg CO₂ und 2,55 mg H₂O (F.W.)

C₂₃H₃₀O₄ (370,46) Ber. C 74,56 H 8,16%

Gef. „ 74,59 „ 8,16%

Die Tetranitromethanprobe gab eine starke Gelbfärbung.

Aus der Mutterlauge von Frakt. B liess sich durch Umkrystallisieren aus Äther-Methanol noch eine Druse von Prismen vom Smp. 65–70° isolieren. Nach nochmaligem Umkrystallisieren wurden Prismen vom Smp. 75–83° (XV) erhalten. Die geringe Menge reichte nicht für eine Analyse.

Die Mikroanalysen wurden teils im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung *W. Manser*) (E.T.H.), teils im Laboratorium von *F. Weiser*, Basel (F.W.) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

206. Recherches sur l'amidon XXXIII¹⁾.

Analyse chromatographique de mélanges synthétiques de triméthylglucoses isomères

par R. A. Boissonnas.

(16 VIII 47)

Une des méthodes de détermination de la constitution des polysaccharides consiste à méthyler entièrement, puis à hydrolyser le polysaccharide à étudier. L'examen qualitatif et quantitatif des sucres méthylés obtenus par cette hydrolyse permet de tirer des conclusions sur la structure du polysaccharide.

La difficulté principale de cette méthode réside dans la résolution du mélange des sucres méthylés en ses divers constituants.

La cristallisation fractionnée ou la formation de dérivés caractéristiques ne conduisent qu'à des données qualitatives. Du point de vue quantitatif ces deux procédés sont très imprécis malgré les facteurs correctifs empiriques qu'on a essayé d'introduire²⁾³⁾⁴⁾.

La distillation fractionnée provoque la destruction partielle des sucres non entièrement méthylés⁵⁾. Elle permet uniquement d'isoler et de doser les sucres constituant les groupes terminaux non réduc-

¹⁾ Communication précédente: *Kurt H. Meyer et P. Gürtler*, *Helv.* **30**, 761 (1947).

²⁾ *K. Hess et coll.*, *B.* **70**, 721 (1937); **73**, 499, 505 (1940).

³⁾ *K. Freudenberg et H. Boppel*, *B.* **73**, 609 (1940).

⁴⁾ *H. Granichstüden et E. G. V. Percival*, *Soc.* **1943**, 54.

⁵⁾ *D. J. Bell*, *Soc.* **1944**, 473.

teurs des polysaccharides, c'est-à-dire les sucres entièrement méthylés¹⁻¹⁰).

Le dosage au moyen de tests quantitatifs, spécifiques d'un groupement donné, permet d'obtenir des résultats utiles dans les cas simples¹¹⁻¹⁴). Par contre l'interprétation de ces résultats devient difficile, voire impossible, dès que l'on a affaire à des polysaccharides plus compliqués.

C'est pourquoi l'on a essayé depuis quelques années de réaliser la séparation des sucres méthylés au moyen de la chromatographie. La chromatographie s'effectue, soit directement sur le mélange des sucres méthylés obtenus par l'hydrolyse du polysaccharide méthylé, soit sur des dérivés obtenus quantitativement à partir de ces sucres.

L'avantage de la chromatographie est que l'on obtient simultanément, par une même méthode, les données qualitatives et quantitatives, ce qui évite les erreurs pouvant provenir de l'emploi d'une méthode qualitative non quantitative en corrélation avec une méthode quantitative non qualitative.

La séparation chromatographique des esters azoïques¹⁵) des sucres méthylés¹⁶⁻¹⁹) fut d'abord effectuée par *Mertzweiller*, *Carney* et *Farley*¹⁸) qui réussirent la séparation du mélange des esters azoïques du 2,3-diméthylglucose, du 2,3,6-triméthylglucose et du 2,3,4,6-tétraméthylglucose. Les formes α et β des esters azoïques du 2,3-diméthylglucose étaient également séparables par cette méthode.

Puis *Coleman*, *Rees*, *Sundberg* et *McCloskey*¹⁹) séparèrent par chromatographie les esters azoïques des sucres méthylés obtenus par hydrolyse ou méthanolyse de différents disaccharides méthylés. Ils

¹) *K. Freudenberg et E. Braun*, A. **460**, 288 (1928).

²) *W. N. Haworth et H. Machemer*, Soc. **1932**, 2270.

³) *D. J. Bell*, Biochem. J. **31**, 1683 (1937).

⁴) *F. J. Averill et S. Peat*, Soc. **1938**, 1244.

⁵) *E. L. Hirst et G. T. Young*, Soc. **1938**, 1247; **1939**, 1481.

⁶) *S. Peat et J. Whetstone*, Soc. **1940**, 276.

⁷) *K. H. Meyer, M. Wertheim et P. Bernfeld*, Helv. **23**, 865 (1940); **24**, 212, 378 (1941).

⁸) *K. H. Meyer et M. Fuld*, Helv. **24**, 375 (1941).

⁹) *I. Levi, W. L. Hawkins et H. Hibbert*, Am. Soc. **64**, 1957 (1942).

¹⁰) *J. S. D. Bacon, E. Baldwin et D. J. Bell*, Biochem. J. **38**, 198 (1944).

¹¹) *W. N. Haworth, E. L. Hirst et F. A. Isherwood*, Soc. **1937**, 577.

¹²) *R. E. Reeves*, Am. Soc. **63**, 1476 (1941).

¹³) *R. Jeanloz*, Helv. **27**, 1509 (1944).

¹⁴) *K. H. Meyer et P. Gürtler*, Helv. **30**, 751 (1947).

¹⁵) Nous désignons par *acide azoïque* l'acide p-phényl-azobenzène-carboxylique, et par *azoïl* le groupement p-phényl-azobenzoyle.

¹⁶) *K. Freudenberg et H. Boppel*, B. **73**, 609, 621 (1940).

¹⁷) *K. Myrbäck et C. O. Tamm*, Svensk. Kem. Tidskr. **53**, 441 (1941).

¹⁸) *J. K. Mertzweiller, D. M. Carney et F. F. Farley*, Am. Soc. **65**, 2367 (1943).

¹⁹) *G. H. Coleman, D. E. Rees, R. L. Sundberg et C. M. McCloskey*, Am. Soc. **67**, 381 (1945).

séparèrent ainsi les dérivés tétraméthylés du glucose ou du galactose de dérivés triméthylés du glucose; ils séparèrent de même les formes α et β de ces divers esters. Par contre la séparation d'un mélange de triméthylglucoses isomères (esters azoïques du 2,3,4-triméthylglucose et du 2,3,6-triméthylglucose) ne fut qu'incomplète.

*Jones*¹⁾ sépara par chromatographie un mélange de 2,3,4,6-tétraméthyl-méthylglucoside et de 2,3,6-triméthyl-méthylglucoside; il sépara partiellement par la même méthode un mélange de 2,3,4-triméthyl-méthyl-*d*-xylopyranoside et de 2,3,5-triméthyl-méthyl-*l*-arabofuranoside.

*Bell*²⁾ réalisa par chromatographie de partition la séparation quantitative d'un mélange de 2,3,4,6-tétraméthylglucose, 2,3,6-triméthylglucose et 2,3-diméthylglucose.

*Norberg, Auerbach et Hixon*³⁾, puis *Georges, Bower et Wolfrom*⁴⁾ effectuèrent la séparation du même mélange par chromatographie ordinaire.

Il était donc possible par différentes méthodes chromatographiques de séparer des sucres méthylés non isomères. La séparation des formes α et β des sucres méthylés était également possible; mais elle ne présente pas d'intérêt pour l'étude des polysaccharides, car il y a mutarotation pendant l'hydrolyse et lors de la formation de dérivés. Par contre la séparation chromatographique de sucres méthylés isomères (par la nature du sucre de base ou par la position des groupes méthoxyyles), qui est d'un grand intérêt pour l'étude des polysaccharides, n'avait pas été essayée ou ne réussissait que partiellement.

Nous avons étudié la séparation chromatographique quantitative des mélanges binaires des quatre triméthyl-glucopyranoses isomères: 2,3,4-triméthylglucose, 2,3,6-triméthylglucose, 2,4,6-triméthylglucose, et 3,4,6-triméthylglucose. Ces triméthylglucoses ont déjà été identifiés dans les hydrolysats d'un grand nombre de gluco-polysaccharides naturels soumis à la méthylation.

Après méthylation et hydrolyse, les maillons non terminaux d'une chaîne de restes de glucose donnent en effet naissance à des triméthylglucoses dont le type dépend du genre de liaison existant dans la chaîne. Il est donc important de savoir si ces maillons sont tous du même type (comme dans la cellulose), ou bien de types différents (comme dans la lichénine), et dans ce dernier cas, de pouvoir doser la proportion relative des maillons des différents types.

Avant de passer à la séparation chromatographique de mélanges naturels⁵⁾, nous avons étudié des mélanges synthétiques.

¹⁾ *J. K. N. Jones, Soc. 1944, 333.*

²⁾ *D. J. Bell, Soc. 1944, 473.*

³⁾ *E. J. Norberg, I. Auerbach et R. M. Hixon, Am. Soc. 67, 342 (1945).*

⁴⁾ *L. W. Georges, R. S. Bower et M. L. Wolfrom, Am. Soc. 68, 2169 (1946).*

⁵⁾ *R. A. Boissonnas, Helv. 30, 1703 (1947).*

Nous avons effectué les séparations non sur les méthylglucoses eux-mêmes, mais sur les azoyl-méthyl-glucitols¹⁾ correspondants. Ces nouveaux dérivés s'obtiennent quantitativement à partir des méthylglucoses par hydrogénation catalytique, suivie d'azoylation.

La réduction du groupe aldéhydique en un groupe alcoolique primaire supprime l'isomérisme des formes α et β qui complique la séparation chromatographique et l'identification en doublant le nombre d'isomères présents²⁾. L'azoylation fournit des dérivés cristallins et colorés, facilement identifiables et pouvant être dosés par photométrie, ce qui permet de travailler sur quelques milligrammes seulement d'azoyl-méthyl-glucitols.

Afin d'étudier la séparation des dérivés triméthylés entre eux, et leur séparation d'avec des dérivés tétra- ou diméthylés, nous avons préparés les azoyl-méthyl-glucitols correspondant aux six sucres suivants: 2,3,4,6-tétraméthylglucose, 2,3,4-triméthylglucose, 2,3,6-triméthylglucose, 2,4,6-triméthylglucose, 3,4,6-triméthylglucose et 2,3-diméthylglucose. Les meilleures conditions dans lesquelles des mélanges synthétiques de ces azoyl-méthyl-glucitols peuvent être séparés par chromatographie ont été établies.

Les six mélanges binaires des quatre triazoyl-triméthyl-glucitols ont été séparés avec des erreurs inférieures à 15%. Les dérivés triméthylés ont été séparés des dérivés tétra- et diméthylés avec des erreurs inférieures à 5% (cf. tableau).

Préparation des azoyl-méthyl-glucitols.

En règle générale la préparation des méthylglucoses de référence a été effectuée selon les données de la littérature; cependant quelques stades de ces synthèses ont été améliorés (cf. partie expérimentale).

Les méthylglucoses sont quantitativement réduits en méthyl-glucitols par l'hydrogène sous pression en présence de nickel *Raney* comme catalyseur. La réduction procède néanmoins plus lentement que celle du glucose³⁾. Parmi les six méthylglucitols que nous avons préparés (2,3,4,6-tétraméthylglucitol, 2,3,4-triméthylglucitol, 2,3,6-triméthylglucitol, 2,4,6-triméthylglucitol, 3,4,6-triméthylglucitol, 2,3-diméthylglucitol), seul le 2,3,4,6-tétraméthylglucitol est déjà mentionné dans la littérature⁴⁾.

¹⁾ De même que *Georges, Bower et Wolfram* (loc. cit.), nous désignons par *d*-glucitol l'hexitol nommé jusqu'ici *d*-sorbitol ou *d*-sorbite, et obtenu par réduction du *d*-glucose.

²⁾ Théoriquement cet isomérisme aurait également pu être supprimé par oxydation en acide ou par formation de mercaptal. Mais la formation de mercaptal n'est pas quantitative, et les acides sont difficiles à isoler et donnent souvent naissance à des lactones.

³⁾ Cf. *Borisoglebskii*, *Ž. prikl. Chim.* **13**, 571 (1940); *C. A.* **31**, 1032/1 (1941).

⁴⁾ *J. C. Irvine, A. W. Fyfe et T. P. Hogg*, *Soc.* **1915**, 539. Le pouvoir rotatoire indiqué par ces auteurs diffère légèrement de celui que nous trouvons. Cette différence peut être expliquée par une épimérisation provenant de la méthode de préparation qu'ils ont employée.

Après de nombreux essais, nous avons établi des conditions standard d'azoylation et de purification qui sont valables pour l'ensemble des méthylglucitols étudiés. La purification est très importante car la présence de certaines impuretés peut gêner les séparations chromatographiques. Le rendement en azoyl-méthyl-glucitols purifiés et prêts à être chromatographiés est de 90—93 % à partir des méthylglucoses.

Il n'est encore fait mention dans la littérature d'aucun des azoyl-méthyl-glucitols préparés (1,5-diazoyl-2,3,4,6-tétraméthyl-glucitol, 1,5,6-triazoyl-2,3,4-triméthyl-glucitol, 1,4,5-triazoyl-2,3,6-triméthyl-glucitol, 1,3,5-triazoyl-2,4,6-triméthyl-glucitol, 1,2,5-triazoyl-3,4,6-triméthyl-glucitol, 1,4,5,6-tétraazoyl-2,3-diméthyl-glucitol).

L'absence d'isomérisme α - β permet d'obtenir une cristallisation facile, ainsi que des points de fusion et pouvoir rotatoires fixes et caractéristiques, ce qui n'est pas le cas avec les dérivés azoylés des méthylglucoses¹).

Séparations chromatographiques (cf. tableau).

Il importait de trouver les conditions les meilleures pour la séparation chromatographique des azoyl-méthyl-glucitols isomères et non isomères.

Nous avons entrepris une étude systématique des chromatographies²) de ces corps sur l'oxyde d'aluminium³), le silicagel⁴) et la floridine⁵) dans un grand nombre de solvants ou de mélanges de solvants.

Les adsorbants ont été préparés, purifiés et neutralisés de différentes manières. Ils ont été désactivés par adjonction de quantités variables d'eau et agitation prolongée, ce qui a permis d'obtenir des degrés d'activité de I à V, selon l'échelle *Brockmann-Schodder*⁶). Le dosage d'activité selon cette échelle a été étendu sans modification à la floridine et au silicagel.

Les solvants suivants ont été essayés seuls ou mélangés entre eux : éther de pétrole, benzène, chlorobenzène, nitrobenzène, chloroforme, acétone, acétate d'éthyle, éther éthylique, éther butylique normal, éthanol.

¹) Cf. références ¹⁶)-¹⁹) page 1690.

²) La terminologie employée dans les descriptions de séparations chromatographiques est celle proposée par *T. J. Williams*, *An Introduction to Chromatography*, *Blackie & Son*, London and Glasgow (1946).

³) Oxyde d'aluminium *Merck*, standardisé, selon *Brockmann*.

⁴) Silicagel de *Schneider et Co.*, Winterthur, broyé et tamisé, et silicagel préparé selon *J. K. Mertzweiler*, *D. M. Carney* et *F. F. Farley*, *Am. Soc.* **65**, 2367 (1943).

⁵) Floridine XXF extra de *H. Bensmann* (Brème) employée en mélange 5:1 en poids avec célite 535 de *Johns-Manville* (USA.).

⁶) *H. Brockmann* et *H. Schodder*, *B.* **74**, 73 (1941).

Nous avons fait varier la vitesse linéaire d'écoulement V_c du liquide¹⁾ dans la colonne d'adsorbant de 1,7 à 30 mm. par minute.

L'adsorbant donnant les meilleurs résultats est l'alumine *Merck* (standardisée selon *Brockmann*), neutralisée par de l'acide dilué, lavée, séchée, calcinée, désactivée, réactivée et éventuellement désactivée à nouveau.

La raison de cette suite de traitements est la suivante. L'alumine non neutralisée saponifie les esters azoïques par l'alcali qu'elle contient. La calcination décompose et oxyde les impuretés organiques qui peuvent se trouver à sa surface et qui modifient ses propriétés. Mais l'alumine calcinée est trop active et adsorbe parfois irréversiblement les azoïl-méthyl-glucitols. L'adjonction d'eau suivie d'une réactivation par séchage à 120° permet d'obtenir une alumine d'activité bien déterminée (activité I), dont les azoïl-méthyl-glucitols sont élués quantitativement.

L'alumine d'activité III est obtenue par adjonction de 3,3% d'eau en poids à l'alumine d'activité I, et agitation à la secoueuse. Cette méthode²⁾ évite les longs tâtonnements nécessités par la désactivation selon *Brockmann* et *Schodder* (loc. cit.) et donne une alumine d'activité homogène et reproductible.

On utilise l'alumine III comme adsorbant et le benzène comme solvant et développant pour les séparations chromatographiques du 1,5-diazoïl-2,3,4,6-tétraméthyl-glucitol d'avec les autres azoïl-méthyl-glucitols. Les mélanges binaires de ceux-ci sont séparés chromatographiquement sur l'alumine I avec le chloroforme comme solvant et développant (cf. tableau).

Les meilleures dimensions de la colonne par rapport à la quantité de substance à chromatographier ont été établies.

Pour réaliser une séparation quantitative, il est indispensable d'obtenir une colonne parfaitement homogène, de façon que la vitesse d'écoulement du solvant (et par conséquent la vitesse de migration des bandes) soit la même à la périphérie et au centre de la colonne. Si la colonne est établie par le procédé dit « sec », elle est plus compacte au centre, et la vitesse d'écoulement est plus grande à la périphérie, ce qui donne des bandes convexes. Si la colonne est établie par le procédé dit « humide », le phénomène inverse se produit, et l'on obtient des bandes concaves.

Nous avons trouvé que si l'on remplit par contre la colonne par le procédé dit « humide », mais en martelant fortement et rapidement les parois du tube de chromatographie pendant la sédimentation de l'adsorbant, la colonne est alors parfaitement homogène. On obtient des bandes planes permettant une séparation mécanique facile après le développement du chromatogramme.

¹⁾ *A. Le Rosen*, Am. Soc. **64**, 1905 (1942); **67**, 1683 (1945); Ind. Eng. Chem. Anal. **19**, 189 (1947).

²⁾ *P. B. Müller*, Helv. **26**, 1945 (1943); **27**, 404 (1944).

Tableau.

Séparations chromatographiques de mélanges synthétiques d'azoïl-méthyl-glucitols

Nr.	Position des groupes		mgr. mis	mgr. obtenus	% mis	% obtenus	erreur absolue
	méthyl	azoïl					
1	2, 3, 4, 6	1, 5	4,56	4,69	45,3	46,6	+ 1,3
	2, 3, 6	1, 4, 5	5,50	5,35	54,7	53,2	- 1,5
2	2, 3, 4, 6	1, 5	0,95	0,99	4,4	4,6	+ 0,2
	2, 3, 6	1, 4, 5	20,67	19,98	95,6	92,4	- 3,2
3	2, 3, 4, 6	1, 5	1,07	0,74	2,7	1,8	- 0,9
	2, 3, 4	1, 5, 6	39,12	38,7	97,3	96,4	- 0,9
4	2, 3, 6	1, 4, 5	1,84	1,91	71,6	74,3	+ 2,7
	2, 3	1, 4, 5, 6	0,73	0,62	28,4	24,1	- 4,3
5	2, 3, 4	1, 5, 6	2,30	2,34	63,4	64,5	+ 1,1
	2, 3, 6	1, 4, 5	1,33	1,22	36,6	33,6	- 3,0
6	2, 3, 4	1, 5, 6	2,14	2,24	71,4	74,6	+ 3,2
	2, 4, 6	1, 3, 5	0,86	0,62	28,6	20,7	- 7,9
7	2, 3, 4	1, 5, 6	1,91	2,03	55,0	58,5	+ 3,5
	2, 4, 6	1, 3, 5	1,56	1,39	45,0	40,1	- 4,9
8	2, 3, 4	1, 5, 6	2,37	3,06	34,6	44,6	+ 10,0
	3, 4, 6	1, 2, 5	4,49	3,99	65,4	58,2	- 7,2
9	2, 3, 6	1, 4, 5	7,80	7,94	80,6	82,0	+ 1,4
	2, 4, 6	1, 3, 5	1,88	1,84	19,4	19,0	- 0,4
10	3, 4, 6	1, 2, 5	1,96	1,55	28,4	22,4	- 6,0
	2, 3, 6	1, 4, 5	4,95	5,50	71,6	79,6	+ 8,0
11	3, 4, 6	1, 2, 5	1,38	1,84	36,4	48,5	+ 12,1
	2, 4, 6	1, 3, 5	2,41	1,92	63,6	50,7	- 12,9

Les séparations 1 à 3 ont été effectuées dans le benzène sur l'alumine III.

Les séparations 4 à 11 ont été effectuées dans le chloroforme sur l'alumine I.

Pour chaque séparation, le corps mentionné en premier forme la bande supérieure.

Pendant tout le développement, la vitesse d'écoulement V_c du solvant doit être maintenue entre 2,5 et 4 mm. par minute. Cette faible vitesse d'écoulement est obtenue en remplissant le bas du tube d'un corps à particules très fines. Une vitesse d'écoulement plus élevée ne permet pas à l'équilibre de s'établir dans la colonne, et la séparation ne se fait pas. Une vitesse d'écoulement plus petite n'améliore pas la séparation et allonge inutilement le temps nécessaire à la chromatographie. Il est apparu que la diffusion des molécules d'azoïl-méthyl-glucitols en solution dans la colonne est tout à fait insignifiante, et qu'elle n'affecte nullement la netteté des limites des bandes, même après de nombreuses heures.

Une fois le développement effectué, la bande inférieure est arrivée près de la base de la colonne d'adsorbant. Les différentes

bandes sont alors fixées par passage d'éther de pétrole à travers la colonne, ce qui a pour effet de précipiter sur l'adsorbant les molécules d'azoyl-méthyl-glucitols en solution. Les bandes sont extraites à la spatule du tube de chromatographie. L'extraction est facilitée par l'évaporation de l'éther de pétrole au fur et à mesure de l'opération. Après élution par l'acétone, les azoyl-méthyl-glucitols sont dosés par photométrie, cristallisés, et identifiés par leur point de fusion.

Nous exprimons notre vive reconnaissance au prof. *Kurt H. Meyer* pour ses conseils, et pour l'intérêt qu'il n'a cessé de témoigner à ce travail.

Partie expérimentale.

Toutes les opérations se font en appareils rodés.

Les points de fusion sont corrigés. Précision $\pm 2^\circ$.

Pour les analyses et les mesures du pouvoir rotatoire et de l'indice de réfraction, les substances sont séchées au vide poussé sur P_2O_5 une nuit à 50° ou deux jours à température ordinaire selon leur point de fusion. Les analyses marquées F.W. ont été effectuées au laboratoire microanalytique F. Weiser à Bâle; les analyses marquées E.P.F. ont été effectuées au laboratoire microanalytique de l'Ecole polytechnique fédérale à Zurich (direction *W. Manser*).

Solvants.

Les solvants employés sont soigneusement purifiés. Des traces de caoutchouc ou de graisse font échouer les chromatographies.

Benzène anhydre, exempt de thiophène.

Chloroforme anhydre, exempt d'éthanol.

Acétone anhydre, exempte de méthanol.

Pyridine. La pyridine pure commerciale est additionnée du quart de son volume d'une solution aqueuse de $KMnO_4$ à 6%. On chauffe à reflux en ajoutant de temps en temps du $KMnO_4$ solide pour maintenir la coloration. Le chauffage est arrêté lorsque la coloration persiste pendant quatre heures sans nouvelle addition de permanganate. Le mélange est distillé rapidement, additionné d'assez de NaOH solide pour saturer la couche aqueuse qui se forme, puis d'un peu d'éther pour faciliter la séparation. On décante la couche supérieure et distille l'éther. La pyridine est séchée par deux chauffages à reflux de six heures chacun sur KOH fondu, puis distillée. La pyridine ainsi préparée est débarrassée de ses homologues supérieurs et ne brunit pas par chauffage.

Préparation de l'oxyde d'aluminium pour les analyses chromatographiques.

Neutralisation. L'oxyde d'aluminium *Merck* (standardisé selon *Brockmann*) est neutralisé par agitation de trois heures sur le bain-marie avec de l'acide nitrique 3 M, et lavage à l'eau chaude, jusqu'à réaction neutre des eaux de lavage. Après séchage à 120° pendant six heures, l'oxyde d'aluminium est chauffé pendant une heure au rouge sombre.

Dosage de l'activité. Il est effectué selon *Brockmann* et *Schodder*¹⁾. La «Normalbenzin Kahlbaum» est remplacée par de l'éther de pétrole (p. d'éb. $65-75^\circ$) débarrassé des corps sulfurés ou à doubles liaisons qu'il contient par traitement à l'oléum selon *Müller*²⁾.

Deactivation. L'alumine d'activité I est obtenue par addition de 5% en poids d'eau distillée à l'alumine calcinée, agitation à la secoueuse pendant 10 heures, et séchage à 120° pendant 6 heures. L'alumine d'activité III est obtenue par addition de 3,3% en poids d'eau distillée à l'alumine d'activité I et agitation de 10 heures à la secoueuse.

¹⁾ *H. Brockmann* et *H. Schodder*, B. **74**, 73 (1941).

²⁾ *P. B. Müller*, Helv. **26**, 1945 (1943); **27**, 404 (1944).

Récupération de l'oxyde d'aluminium. L'oxyde d'aluminium déjà employé peut être récupéré par lavage avec de l'alcool méthylique bouillant contenant 2% d'eau. L'oxyde d'aluminium ainsi débarrassé de la majeure partie des substances organiques qu'il avait adsorbées est neutralisé, lavé, séché et calciné comme ci-dessus. Il présente exactement les mêmes propriétés que l'alumine *Merck* originale après neutralisation et calcination.

Préparation des méthylglucoses de référence.

Les détails des préparations ne sont donnés que pour autant qu'ils diffèrent des prescriptions de la littérature.

2,3-Diméthylglucose. L' α -méthylglucoside¹⁾ est transformé en 4,6-benzylidène- α -méthylglucoside selon *Freudenberg, Toepffer et Andersen*²⁾ mais en agitant le mélange pendant une nuit, et en éloignant le benzaldéhyde en excès par entraînement à la vapeur d'eau au vide³⁾. Le 4,6-benzylidène- α -méthylglucoside obtenu est filtré, lavé, recristallisé dans un mélange eau-méthanol 1:1 (p. de f. 161^o)⁴⁾, et méthylé selon *Jeanloz*⁵⁾. Après saponification du groupe benzylidène selon *Irvine et Scott*⁶⁾ le 2,3-diméthyl- α -méthylglucoside (p. de f. 81^o) en solution 10% dans H₂SO₄ aq. 1,5 M est hydrolysé par chauffage à reflux de 4 heures. La solution bouillante est additionnée d'un léger excès d'une solution aqueuse concentrée chaude de Ba(OH)₂, puis un courant de CO₂ est passé dans la solution toujours bouillante pour précipiter la baryte en excès⁷⁾. On filtre, et lave à l'eau chaude. La solution neutre obtenue est utilisée directement pour l'hydrogénation catalytique en 2,3-diméthyl-glucitol.

2,3,6-Triméthylglucose. Ce sucre est préparé selon *Jeanloz*⁸⁾.

2,3,4-Triméthylglucose. Le triméthyl-laevoglucosane est préparé selon *Zemplen et Braun*⁹⁾ et hydrolysé comme ci-dessus.

2,4,6-Triméthylglucose. Le 3-benzyl-diacétone-glucose¹⁰⁾ est transformé selon *Freudenberg*¹¹⁾ en 3-benzylglucose. Celui-ci, après dissolution dans l'acétone est directement méthylé par le sulfate de méthyle en présence de NaOH aq. 30%¹²⁾. Après distillation de l'acétone et de l'alcool méthylique formé, on extrait 4 fois au chloroforme. Le sirop obtenu après évaporation de ce dernier est méthylé encore une fois et extrait de manière identique. Le sirop obtenu est distillé à 142–146^o sous 0,2 mm de Hg. Le rendement en 3-benzyl-2,4,6-triméthyl- $\alpha + \beta$ -méthylglucoside ($n_D^{20} = 1,4925$) est de 54%. Celui-ci, en solution à 8% dans l'éthanol à 98% est réduit en présence du $\frac{1}{20}$ de son poids de Ni *Raney* par l'hydrogène sous 100 atmosphères et à 100^o pendant deux heures. Le Ni *Raney* est filtré et l'alcool évaporé. Le toluène est éloigné au vide à 50^o. Le 2,4,6-triméthyl- $\alpha + \beta$ -méthylglucoside est hydrolysé comme ci-dessus pour le 2,3-diméthylglucose. Après filtration et évaporation à sec, le résidu est recristallisé dans l'éther. Le 2,4,6-triméthylglucose pur, obtenu en rendement de 63% à partir du 3-benzyl-2,4,6-triméthyl- $\alpha + \beta$ -méthylglucoside, a les mêmes propriétés que celui de *Freudenberg et Plankenhorn*¹³⁾.

1) *T. S. Patterson et J. Robertson, Soc. 1929, 300.*

2) *K. Freudenberg, H. Toepffer et C. Andersen, B. 61, 1758 (1928).*

3) *R. Jeanloz, communication privée.*

4) Ce corps étant très facilement saponifié en milieu acide, il vaut mieux effectuer la recristallisation en présence d'un peu d'hydrogénocarbonate de sodium.

5) *R. Jeanloz, Helv. 27, 1509 (1944).*

6) *J. C. Irvine et J. P. Scott, Soc. 1913, 582.*

7) Ce procédé a été trouvé préférable à la neutralisation directe par le BaCO₃, car celui-ci réagit lentement et seulement partiellement, ce qui en nécessite un fort excès rendant la filtration et le lavage plus compliqués.

8) *R. Jeanloz, Helv. 27, 1509 (1944).*

9) *G. Zemplen et G. Braun, B. 58, 2567 (1925).*

10) *M. H. Adams, R. E. Reeves et W. F. Goebel, J. Biol. Chem. 140, 653 (1941).*

11) *K. Freudenberg, B. 58, 670 (1925).* ^{12) Cf. 8).}

13) *K. Freudenberg et E. Plankenhorn, A. 536, 257 (1938).*

3,4,6-Triméthylglucose. Le diacétoneglucose est méthylié en solution acétonique par le sulfate de méthyle en présence de NaOH 30%¹⁾. L'acétone est éloignée par distillation et le sirop obtenu est distillé à 158° sous 15 mm. de Hg. Le 3-méthyl-diacétone-glucose est obtenu par cette méthode avec un rendement de 92%.

Le reste de la préparation est effectué selon *Sundberg, McCloskey, Rees et Coleman*²⁾.

2,3,4,6-Tétraméthylglucose. Il est préparé selon *Myrbäck et Gyllensvärd*³⁾.

Hydrogénation catalytique des méthylglucoses en méthyl-glucitols.

L'hydrogénation en méthyl-glucitols est effectuée d'une manière identique pour les divers méthylglucoses.

Une solution neutre de 100 mgr. à 10 gr. de méthylglucose dans 100 cm³ d'eau est additionnée de 200 mgr. de Ni *Raney*⁴⁾ et hydrogénée à 120° sous 100 atmosphères d'hydrogène pendant 16 heures dans un autoclave tournant en acier V2A à axe horizontal. On filtre du Ni *Raney* et vérifie le p_H de la solution. Il est très important de travailler en solution parfaitement neutre. Un milieu acide détruit le catalyseur, un milieu alcalin épimérise le sucre⁵⁾⁶⁾.

Sur une partie aliquote de la solution, contenant environ 20 mgr. de substance, on contrôle que la réduction est totale par un dosage du pouvoir réducteur selon la méthode de *Willstätter et Schudel* modifiée⁷⁻⁹⁾. (L'emploi de solution d'iode et de thiosulfate 0,02 N permet de mettre en évidence jusqu'à 0,5 × 10⁻⁶ mol.-gr. de méthylglucose.)

La solution de méthyl-glucitol est évaporée à sec au bain-marie. On reprend par l'acétone chaude, filtre, évapore à sec, et sèche au vide poussé sur P₂O₅. Les rendements sont quantitatifs.

Les divers méthyl-glucitols préparés sont solubles dans l'eau, l'acétone, le méthanol, l'éthanol, la pyridine, et l'acétate d'éthyle chaud, peu solubles dans l'éther et le chloroforme, et insolubles dans le benzène et l'éther de pétrole. Ils sont très hygroscopiques.

2,3,4,6-Tétraméthyl-glucitol.

Huile incolore. $n_D^{20} = 1,4593$

$[\alpha]_D^{15} = +10,8^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ (c = 4,35 dans l'eau)

87,07 mgr. dans 2 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{15} = +0,47^{\circ} \pm 0,01^{\circ}$

3,814 mgr. ont donné 6,96 mgr. CO₂ et 3,14 mgr. H₂O (F.W.)

C₁₀H₂₂O₆ (238,28) Calculé C 50,40 H 9,31%

 Trouvé ,, 49,80 ,, 9,21%

2,3,4-Triméthyl-glucitol.

Cristaux blancs de p. de f. 64°. $n_D^{20} = 1,4726$ (surfusion)

$[\alpha]_D^{15} = +8,3^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ (c = 3,39 dans l'eau)

67,76 mgr. dans 2 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{15} = +0,28^{\circ} \pm 0,01^{\circ}$

3,960 mgr. ont donné 6,92 mgr. CO₂ et 3,08 mgr. H₂O (F.W.)

C₉H₂₀O₆ (224,25) Calculé C 48,20 H 8,99%

 Trouvé ,, 47,69 ,, 8,70%

¹⁾ Cf. ⁸⁾ p. 1697.

²⁾ R. L. *Sundberg*, C. M. *McCloskey*, D. E. *Rees* et G. H. *Coleman*, Am. Soc. **67**, 1080 (1945).

³⁾ K. *Myrbäck* et E. *Gyllensvärd*, Svensk. Kem. Tidskr. **53**, 461 (1941).

⁴⁾ L'alliage *Raney* (53% Al—47% Ni) nous a été gracieusement fourni par la maison H. *Jacob*, à Genève, que nous remercions vivement. Le Ni *Raney* activé a été préparé selon *Borisoglebskii*, Ž. prikl. Chim. **13**, 571 (1940); C. A. **31**, 1032/1 (1941).

⁵⁾ W. E. *Cake*, Am. Soc. **44**, 860 (1922).

⁶⁾ M. L. *Wolfrom*, B. W. *Lew*, R. A. *Hales* et R. M. *Goepf*, Am. Soc. **68**, 2342 (1946).

⁷⁾ R. *Willstätter* et G. *Schudel*, B. **51**, 780 (1918).

⁸⁾ K. *Linderström-Lang* et H. *Holler*, Ann. chim. anal. **39**, 116 (1934); C. r. Trav. Carlsberg **19**, 1 (1934). ⁹⁾ R. *Jeanloz*, Helv. **29**, 57 (1946).

*2,3,6-Triméthyl-glucitol.*Huile incolore. $n_D^{20} = 1,4725$ $[\alpha]_D^{15} = +3,4^0 \pm 0,5^0$ (c = 2,64 dans l'eau)52,73 mgr. dans 2 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{15} = +0,09^0 \pm 0,01^0$ 3,990 mgr. ont donné 6,99 mgr. CO₂ et 3,23 mgr. H₂O (F.W.)C₉H₂₀O₆ (224,25) Calculé C 48,20 H 8,99%

Trouvé ,, 47,81 ,, 9,06%

*2,4,6-Triméthyl-glucitol.*Huile incolore. $n_D^{20} = 1,4728$ $[\alpha]_D^{15} = +13,1^0 \pm 0,5^0$ (c = 2,52 dans l'eau)50,41 mgr. dans 2 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{15} = +0,33^0 \pm 0,01^0$ 3,908 mgr. ont donné 6,83 mgr. CO₂ et 3,14 mgr. H₂O (F.W.)C₉H₂₀O₆ (224,25) Calculé C 48,20 H 8,99%

Trouvé ,, 47,69 ,, 8,99%

*3,4,6-Triméthyl-glucitol.*Huile incolore. $n_D^{20} = 1,4728$ $[\alpha]_D^{20} = +15,1^0 \pm 0,5^0$ (c = 2,06 dans l'eau)41,11 mgr. dans 2 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{20} = +0,31^0 \pm 0,01^0$.3,884 mgr. ont donné 6,86 mgr. CO₂ et 3,16 mgr. H₂O (F.W.)C₉H₂₀O₆ (224,25) Calculé C 48,20 H 8,99%

Trouvé ,, 48,20 ,, 9,10%

*2,3-Diméthyl-glucitol.*Huile incolore. $n_D^{20} = 1,4852$ $[\alpha]_D^{15} = +13,0^0 \pm 0,5^0$ (c = 2,54 dans l'eau)50,86 mgr. dans 2 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{15} = 0,33^0 \pm 0,01^0$ 3,974 mgr. ont donné 6,67 mgr. CO₂ et 2,92 mgr. H₂O (F.W.)C₈H₁₈O₆ (210,22) Calculé C 45,71 H 8,63%

Trouvé ,, 45,80 ,, 8,22%

Azoylation des méthyl-glucitols en azoyl-méthyl-glucitols.

Les divers méthyl-glucitols sont azoylés dans des conditions identiques. 50 à 200 mgr. de méthyl-glucitol sont additionnés de chlorure de l'acide azoïque¹⁾) en excès de 20% sur la quantité théorique²⁾ et de 8 cm³ de pyridine anhydre purifiée au permanganate. On laisse pendant 24 heures à 36°, puis chauffe pendant 8 heures à reflux à l'abri de l'humidité. Après refroidissement on ajoute goutte à goutte en agitant 0,5 cm³ d'eau pour détruire l'excès de chlorure d'acide sans former d'anhydride azoïque qui est très difficilement séparable des azoyl-méthyl-glucitols³⁾. Après 30 minutes la pyridine est distillée au vide et le résidu obtenu est débarrassé de la pyridine qu'il contient par séchage de 2 heures au vide poussé.

1) Organic Syntheses, 25, 86, 87 (1945), (New York).

2) W. S. Reich, C. r. 208, 589, 748 (1939); Biochem. J. 33, 1000 (1939).

3) J. K. Mertzweiller, D. M. Carney et F. F. Farley, Am. Soc. 65, 2367 (1943).

4) G. H. Coleman, D. E. Rees, R. L. Sundberg et C. M. McCloskey, Am. Soc. 67, 381 (1945).

On reprend le résidu par 25 cm³ de chloroforme et secoue dans un entonnoir à séparation avec 25 cm³ d'eau contenant 1% d'HCl pour enlever le chlorhydrate de pyridine et les dernières traces de pyridine. L'acide azoïque précipite, et l'on filtre le tout sur un filtre 3G3 garni d'une couche de 0,5 cm d'épaisseur d'alumine III. L'alumine est lavée par 3 portions de 2 cm³ de chloroforme. La couche aqueuse est séparée, et la couche chloroformique est secouée encore avec deux portions de 25 cm³ d'eau contenant 1% d'HCl. Il est très important d'enlever les dernières traces de pyridine car celles-ci gênaient la chromatographie de purification. La couche chloroformique, séparée, est évaporée à sec au vide, et le résidu est séché au vide poussé sur P₂O₅ pendant deux heures.

On procède alors à la chromatographie de purification qui permet d'éloigner des azoyl-méthyl-glucitols les traces d'acide azoïque et de méthyl-glucitols partiellement azoylés et ayant donc encore des hydroxyles libres. Ces impuretés gênaient les analyses chromatographiques ultérieures. Le résidu précédent est dissous dans 8 cm³ de chloroforme et passé à travers une colonne d'oxyde d'aluminium III de deux cm. de diamètre sur 7 cm. de hauteur, imbibée de chloroforme. On développe par 100 cm³ de chloroforme. L'acide azoïque se trouve au sommet de la colonne, les méthyl-glucitols incomplètement azoylés et possédant encore des hydroxyles libres forment une bande de 1 à 2 cm. de haut au milieu de la colonne, tandis que les méthyl-glucitols totalement azoylés ont entièrement passé dans le filtrat. Celui-ci est évaporé à sec et le résidu est séché 2 heures au vide poussé. Le rendement est de 90—93% à partir des méthyl-glucitols.

Les azoyl-méthyl-glucitols sont recristallisés dans l'acétate d'éthyle ou l'alcool éthylique à 98%. Ils sont solubles dans le chloroforme, le benzène, le chlorobenzène, le nitrobenzène, la pyridine, l'acétone, l'éther éthylique, l'éther butylique normal, l'acétate d'éthyle chaud, l'éthanol bouillant, peu solubles dans l'éther de pétrole, le méthanol, l'éthanol froid, et insolubles dans l'eau. Ils sont roses à l'état cristallin, et passent au rouge sombre par fusion.

1,5-Diazoyl-2,3,4,6-tétraméthyl-glucitol.

Cristaux roses, p. de f. 159° (acétate d'éthyle ou éthanol)

$[\alpha]_D^{15} = -55^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 0,62 dans le benzène)¹⁾

12,33 mgr. dans 2 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{15} = -0,34^{\circ} \pm 0,01^{\circ}$

2,686 mgr. ont donné 0,213 cm³ N₂ (22°, 725 mm) (F.W.)

C₃₆H₃₉O₈N₄ (654,69) Calculé N 8,56 Trouvé N 8,75%

1,5,6-Triazoyl-2,3,4-triméthyl-glucitol.

Cristaux roses, p. de f. 85° (éthanol)

$[\alpha]_D^{18} = +50^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 0,61 dans le benzène)¹⁾

12,12 mgr. dans 2 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{18} = +0,30^{\circ} \pm 0,01^{\circ}$

2,265 mgr. ont donné 0,197 cm³ N₂ (15°, 727 mm) (E.P.F.)

C₃₈H₄₄O₈N₆ (848,88) Calculé N 9,91 Trouvé N 9,86%

1,4,5-Triazoyl-2,3,6-triméthyl-glucitol.

Cristaux roses, p. de f. 170° (éthanol)

$[\alpha]_D^{18} = +30^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 0,57 dans le benzène)¹⁾

11,45 mgr. dans 2 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{18} = 0,17^{\circ} \pm 0,01^{\circ}$

4,150 mgr. ont donné 0,361 cm³ N₂ (22°, 723 mm) (E.P.F.)

C₄₈H₄₄O₉N₆ (848,88) Calculé N 9,91 Trouvé N 9,58%

¹⁾ Le coefficient d'extinction élevé des azoyl-méthyl-glucitols ne permet pas de travailler avec des concentrations et longueurs de cuves plus grandes.

1,3,5-Triazolyl-2,4,6-triméthyl-glucitol.

Cristaux roses, p. de f. 61° (éthanol)

 $[\alpha]_D^{18} = -36^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,64 dans le benzène)¹⁾12,79 mgr. dans 2 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{18} = -0,23^\circ \pm 0,01^\circ$ 2,559 mgr. ont donné 0,228 cm³ N₂ (17°, 725 mm) (E.P.F.)C₄₈H₄₄O₉N₆ (848,88) Calculé N 9,91 Trouvé N 10,00%*1,2,5-Triazolyl-3,4,6-triméthyl-glucitol.*

Cristaux roses, p. de f. 201° (acétate d'éthyle ou éthanol)

 $[\alpha]_D^{19} = -86^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,64 dans le benzène)¹⁾12,73 mgr. dans 2 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{19} = -0,55^\circ \pm 0,01^\circ$ 2,908 mgr. ont donné 0,264 cm³ N₂ (22°, 725 mm) (F.W.)C₄₃H₄₄O₉N₆ (848,88) Calculé N 9,91 Trouvé N 10,02%*1,4,5,6-Tétraazolyl-2,3-diméthyl-glucitol.*

Cristaux roses, p. de f. 181° (acétate d'éthyle ou éthanol)

 $[\alpha]_D^{15} = +104^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,71 dans le benzène)¹⁾14,11 mgr. dans 2 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{15} = +0,73^\circ \pm 0,01^\circ$ 3,062 mgr. ont donné 0,299 cm³ N₂ (17°, 714 mm) (E.P.F.)C₆₀H₅₀O₁₀N₉ (1043,06) Calculé N 10,74 Trouvé N 10,78%*Coefficient d'extinction et dosage photométrique des azoyl-méthyl-glucitols.*

$$\text{Coefficient d'extinction} = 100 \times \log_{10} \frac{I_0}{I} \times \frac{v}{p \cdot e}$$

où: v = volume du solvant en cm³

p = poids de substance en mgr.

e = épaisseur de la cuve en cm.

Une solution benzénique d'azoyl-méthyl-glucitols est photométrée contre du benzène pur au photomètre de *Pulfrich* en employant un filtre S 47 et une cuve de 1 cm d'épaisseur. La loi de *Beer* est suivie exactement dans les limites de lecture possibles, soit entre 0,02 et 1,5 mgr. de substance par cm³ de benzène.

Le coefficient d'extinction est de:

176 ± 1 pour le 1,5-diazoyl-2,3,4,6-tétraméthyl-glucitol

209 ± 1 pour les quatre triazolyl-triméthyl-glucitols

233 ± 1 pour le 1,4,5,6-tétraazolyl-2,3-diméthyl-glucitol.

Les fractions obtenues après élution des différentes bandes des chromatogrammes de séparation sont évaporées à sec, dissoutes dans un volume connu de benzène et dosées par photométrie.

Séparations chromatographiques (cf. tableau).

Généralités. Des tubes de 0,8, 1,03, 1,30, et 1,65 cm. de diamètre sont utilisés pour des quantités d'azoyl-méthyl-glucitols à chromatographier de 2,5 à 40 mgr. Les conditions les meilleures sont: 1 cm³ d'alumine par mgr. de substance à chromatographier, et un rapport diamètre: hauteur de colonne d'alumine de 1:7.

Pour séparer le 1,5-diazoyl-2,3,4,6-tétraméthyl-glucitol des triazolyl-triméthyl-glucitols, on emploie le benzène pour le remplissage de la colonne, la mise en solution et le développement, et l'alumine III comme adsorbant.

¹⁾ Le coefficient d'extinction élevé des azoyl-méthyl-glucitols ne permet pas de travailler avec des concentrations et longueurs de cuves plus grandes.

Pour séparer les triazolyl-triméthyl-glucitols entre eux, et le 1,4,5-triazolyl-2,3,6-triméthyl-glucitol du 1,4,5,6-tétrazolyl-2,3-diméthyl-glucitol, on emploie le chloroforme pour le remplissage de la colonne, la mise en solution et le développement, et l'alumine I comme adsorbant.

Préparation de la colonne. Le bas du tube est garni d'un tampon d'ouate surmonté d'un disque de papier filtre. Une suspension de floridine XXF dans le solvant approprié est versée dans le tube de façon à former une colonne de 2 à 5 cm. de haut après sédimentation. Pendant la sédimentation, les parois du tube sont martelées afin d'obtenir une colonne homogène. Puis deux longueurs de colonne¹⁾ de solvant sont passées sous une légère aspiration en ayant soin que la floridine ne devienne jamais sèche. On verse alors d'un coup une suspension d'alumine dans le solvant approprié, et martèle les parois du tube pendant la sédimentation. Le sommet de la colonne d'adsorbant est garni d'un disque de papier filtre, et l'on fait passer une longueur de colonne de solvant en ayant soin de ne pas laisser sécher la colonne.

Le solvant s'écoule par gravité sans surpression; sa vitesse linéaire d'écoulement V_c ²⁾, mesurée dans la colonne d'adsorbant, doit être comprise entre 2,5 et 4 mm. par minute. Elle est réglée par la hauteur de la couche de floridine au bas de la colonne.

Chromatographie. Un mélange de quantités connues d'azolyl-méthyl-glucitols en solution de 1 à 2% dans le solvant approprié est filtrée à travers la colonne et forme une bande initiale de 3 à 5 mm. de haut. Cette bande est développée par passage d'une quantité de solvant telle que la bande inférieure atteigne le bas de la colonne d'alumine. 20 à 30 longueurs de colonne sont nécessaires pour ce développement. Le solvant est amené de manière continue par un dispositif qui maintient son niveau constant dans le tube de chromatographie.

Dans les séparations dans le benzène sur l'alumine III, le 1,5-diazolyl-2,3,4,6-tétraméthyl-glucitol reste au sommet de la colonne, en une bande nette et intense, tandis que le composé triméthylé forme une bande plus diffuse au bas de celle-ci. Dans les séparations dans le chloroforme sur l'alumine I, la bande supérieure, parfois un peu diffuse, se trouve au milieu de la colonne lorsque la bande inférieure, nette et intense, atteint le bas de la colonne d'alumine.

Une fois le développement terminé, on fait passer deux longueurs de colonne d'éther de pétrole (p. d'éb. 45–60°) à travers la colonne, et on laisse sécher celle-ci pendant 15 minutes. Les différentes bandes sont alors extraites du tube au moyen d'une spatule dont l'extrémité est recourbée, et versées chacune dans un petit tube vide garni d'un tampon d'ouate à la base. On élue alors les différentes bandes en faisant passer de l'acétone dans les tubes où elles ont été recueillies. L'élution est immédiate, et, après deux lavages, quantitative. Les filtrats sont recueillis et évaporés à sec. Les résidus, dissous dans le benzène sont dosés par photométrie. Ils sont ensuite cristallisés dans l'éthanol 98%, et identifiés par leur point de fusion et le point de fusion du mélange avec un spécimen authentique. Le tableau mentionne les principales séparations chromatographiques effectuées.

Les six mélanges binaires des quatre triazolyl-triméthyl-glucitols ont été séparés avec des erreurs inférieures à 15%.

Les dérivés triméthylés ont été séparés des dérivés di- et tétraméthylés avec des erreurs inférieures à 5%.

RÉSUMÉ.

1° La synthèse du 2,3,4,6-tétraméthyl-glucitol, du 2,3,4-triméthyl-glucitol, du 2,3,6-triméthyl-glucitol, du 2,4,6-triméthyl-glucitol, du 3,4,6-triméthyl-glucitol, et du 2,3-diméthyl-glucitol a été effectuée.

¹⁾ Une longueur de colonne est la quantité de développant se trouvant dans la colonne d'adsorbant pendant la chromatographie. Ce terme, impropre mais consacré par l'usage, désigne donc un volume.

²⁾ Cf. réf. ¹⁾, p. 1694.

2^o Ces méthyl-glucitols ont été respectivement azoylés en 1,5-diazoyl-2,3,4,6-tétraméthyl-glucitol, 1,5,6-triazoyl-2,3,4-triméthyl-glucitol, 1,4,5-triazoyl-2,3,6-triméthyl-glucitol, 1,3,5-triazoyl-2,4,6-triméthyl-glucitol, 1,2,5-triazoyl-3,4,6-triméthyl-glucitol, et 1,4,5,6-tétraazoyl-2,3-diméthyl-glucitol.

3^o Des mélanges artificiels de ces azoyl-méthyl-glucitols ont été séparés par chromatographie.

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

207. Recherches sur l'amidon XXXIV¹).

La constitution de la lichénine

(2^{ème} communication ²)

par R. A. Boissonnas.

(16 VIII 47)

La constitution de la lichénine a été étudiée récemment par *Kurt H. Meyer* et *P. Gürtler*³4). Par l'action de l'acide periodique sur la lichénine et par l'identification des sucres méthylés obtenus par hydrolyse de la lichénine entièrement méthylée (%-OCH₃=45,6), ces deux auteurs ont montré que la lichénine était composée de restes de glucose liés par des liaisons 1-4 dans la proportion de 73 ± 4% et par des liaisons 1-3 dans la proportion de 27 ± 4%.

Nous avons vérifié ces résultats en appliquant à la lichénine entièrement méthylée notre méthode d'analyse chromatographique décrite précédemment⁵).

L'hydrolysate de la lichénine perméthylée est hydrogéné, azoylé, purifié, séparé par chromatographie, dosé et identifié, dans exactement les mêmes conditions que celles employées pour les sucres méthylés de référence.

On obtient ainsi:

68 ± 4% de 1,4,5-triazoyl-2,3,6-triméthyl-glucitol (liaisons 1-4)
32 ± 4% de 1,3,5-triazoyl-2,4,6-triméthyl-glucitol (liaisons 1-3)
ce qui correspond, dans les limites d'erreurs indiquées, aux résultats de *Kurt H. Meyer* et *P. Gürtler*.

¹) Communication N^o XXXIII, *Helv.* **30**, 1689 (1947).

²) 1^{ère} communication: *Helv.* **30**, 751 (1947).

³) *Kurt H. Meyer* et *P. Gürtler*, *Helv.* **30**, 751 (1947).

⁴) *P. Gürtler*, Thèse N^o 1091. Université de Genève.

⁵) *R. A. Boissonnas*, *Helv.* **30**, 1689 (1947).

Partie expérimentale.

Hydrolyse de la lichénine perméthylée.

336 mgr. de lichénine perméthylée¹⁾²⁾ (% — $\text{OCH}_3 = 45,6$) sont dissous dans 2 cm³ d'acide acétique glacial et 4 cm³ d'HCl aq. 5%, et chauffés pendant six heures au bain-marie. Après refroidissement, la solution est additionnée de 1,08 gr. d'acétate de Pb et refroidie à 0°. Les cristaux de PbCl_2 sont filtrés et lavés par un peu d'eau glacée. Le filtrat est additionné de 0,3 gr. de Ag_2CO_3 fraîchement précipité, et concentré 5 fois de suite au bain-marie à pression ordinaire, en courant de CO_2 au quart de son volume, en rajoutant de l'eau pour compléter au volume primitif après chaque concentration. On laisse refroidir, filtre, et lave le précipité. Le filtrat est neutre au tournesol.

Hydrogénation catalytique et azoylation.

Sur le filtrat précédent on effectue l'hydrogénation catalytique, l'azoylation et la purification par chromatographie en suivant exactement les prescriptions indiquées précédemment pour les sucres méthylés de référence³⁾.

Une partie aliquote du filtrat chloroformique obtenu après la chromatographie de purification est évaporée à sec. Le résidu est dissous dans une quantité connue de benzène, et cette solution est photométrée et polarimétrée. Le pouvoir rotatoire est de $[\alpha]_D^{25} = +12^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,715$).

Séparation chromatographique.

Une partie aliquote du filtrat chloroformique obtenu après la chromatographie de purification et correspondant à 2,86 mgr. de triazolyl-triméthyl-glucitol, est chromatographiée dans le chloroforme sur l'alumine I, séparée, éluee, et dosée selon les prescriptions indiquées précédemment pour les mélanges synthétiques d'azolyl-méthyl-glucitols³⁾. On obtient:

1,96 mgr. (68%) de 1,4,5-triazolyl-2,3,6-triméthyl-glucitol
0,91 mgr. (32%) de 1,3,5-triazolyl-2,4,6-triméthyl-glucitol

Etant donné la précision de la séparation chromatographique d'un mélange synthétique de ces deux corps en proportions similaires ($\pm 1,5\%$) et la précision du dosage photométrique, on en arrive à la conclusion que la lichénine contient $68 \pm 4\%$ de liaisons 1—4, et $32 \pm 4\%$ de liaisons 1—3.

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

¹⁾ Kurt H. Meyer et P. Gürtler, Helv. **30**, 751 (1947).

²⁾ P. Gürtler, Thèse N° 1091. Université de Genève.

³⁾ R. A. Boissonnas, Helv. **30**, 1689 (1947).

208. Mechanische und optische Eigenschaften von gequollenem Kautschuk

von Werner Kuhn, R. Pasternak und Hans Kuhn.

(21. VIII. 47.)

1. Einleitung.

Es ist bekannt, dass wir die mechanischen und optischen Eigenschaften des lösungsmittelfreien, elastisch festen Kautschuks auf Grund der Vorstellung verstehen können, dass im vulkanisierten Kautschuk ein dreidimensionales Netzwerk statistisch geknäuelter Fäden vorliegt, dass die Vulkanisierungspunkte relativ zu ihrer Umgebung praktisch genommen fest liegen, während die zwischen den Vulkanisierungspunkten verlaufenden Fadenstücke (die Netzbogen) ihre Gestalt durch *Brown'sche* Bewegung (Mikro-*Brown'sche* Bewegung) weitgehend ändern können.

Die erste auf Grund dieses Bildes durchgeführte Berechnung der Rückstellkraft bei der Dehnung von elastisch festem Kautschuk wurde im Jahre 1936 von *W. Kuhn*¹⁾ gemacht. Später hat sich eine Reihe weiterer Autoren mit dem Problem befasst. Die Endergebnisse, die bei Vornahme gewisser Änderungen in der Art der Durchführung der Berechnung erhalten wurden, stimmten dabei mit dem von *W. Kuhn* für den Elastizitätsmodul gefundenen Ergebnis quantitativ überein oder unterschieden sich davon um einen konstanten Zahlenfaktor. Der letztere Umstand hat zu einigen Diskussionen Anlass gegeben, welche als abgeklärt gelten dürfen. Auf einige dieser Punkte muss hingewiesen werden, weil sie bei einer Verfeinerung der Betrachtung, wie jetzt, beim Übergang zum gequollenen System, wichtig sind.

Bei der ersten von *W. Kuhn* im Jahre 1936 gegebenen Aufstellung eines quantitativen Ansatzes für den Elastizitätsmodul von Kautschuk wurde der Einfachheit halber angenommen, dass die den Netzbogen zuzuordnenden Vektoren h (Vektoren, welche den Anfangspunkt mit dem Endpunkt des Netzbogens verbinden) je zu einem Drittel in der x , y und z -Richtung orientiert seien, wobei die nachfolgende Dehnung in der z -Richtung angenommen wurde (Fig. 1). Wenn der Anfangspunkt eines Netzbogens, welcher aus N_m statistischen Fadenelementen der Länge A_m besteht, in den Nullpunkt eines x , y , z -Koordinatensystems gelegt wird, so ist die Wahrscheinlichkeit dafür, dass die Endpunktskoordinaten zwischen x und $x+dx$, y und

¹⁾ *W. Kuhn*, Koll. Z. 76, 258 (1936), im folgenden als l. c. I bezeichnet.

$y+dy$, z und $z+dz$ liegen, und wenn $x^2+y^2+z^2=h^2$ gesetzt wird, gleich

$$W \cdot dx dy dz = \left(\frac{3}{2 \pi N_m A_m^2} \right)^{3/2} e^{-\frac{3 h^2}{2 N_m A_m^2}} dx dy dz \quad (1)$$

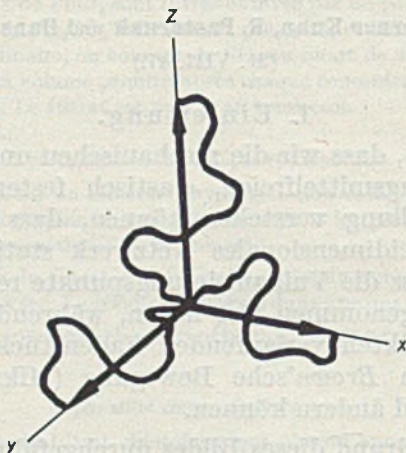


Fig. 1.

Ursprüngliches Modell von *W. Kuhn* zur Berechnung des Elastizitätsmoduls von Kautschuk. Man denkt sich die Vektoren h (Verbindungsstrecken zwischen Anfangspunkt und Endpunkt der Netzbögen) zu je einem Drittel in der x , y und z -Richtung orientiert.

Auf Grund hiervon und zufolge der *Boltzmann'schen* Beziehung wurde den einzelnen Netzbögen, bei welchen der Abstand zwischen Anfangs- und Endpunkt den Betrag h besitzt, eine Entropie

$$s = \text{const} - k \cdot \frac{3 h^2}{2 N_m A_m^2} \quad (2)$$

zugeordnet. Es wurde ferner die Gesamtentropie der Volumeneinheit gleich der Summe der Entropien der in der Volumeneinheit enthaltenen Netzbögen gesetzt. Bei der 1936 von *W. Kuhn* gegebenen Betrachtung wurde weiter berücksichtigt, dass bei der Dehnung der Netzbögen in der z -Richtung eine durch die umgebenden Netzbögen erzwungene Verminderung der Querausdehnung eines hervorgehobenen Netzbogens und damit eine zusätzliche Entropieänderung bewirkt wird.

Bei Berücksichtigung der Verminderung der Querabmessungen ergab sich so für die Entropieänderung pro Volumeneinheit eines Probekörpers, welcher G Netzbögen pro cm^3 enthält und welcher auf das α -fache gedehnt wird

$$S - S_0 = -7 G k \cdot \frac{1}{2} \left(\frac{2}{3\alpha} + \frac{\alpha^2}{3} - 1 \right) \quad (3)$$

Diese Formel wurde l. c. I nur für den Fall $\alpha=1+\gamma$ und $\gamma \ll 1$ angegeben.

Falls die beim Dehnen erfolgende Veränderung der Querausdehnung der Netzbogen vernachlässigt wird, wird anstatt (3)

$$S - S_0 = -3 G k \frac{1}{2} \left(\frac{2}{3\alpha} + \frac{\alpha^2}{3} - 1 \right) \quad (4)$$

Es wurde hierauf kurz von *W. Kuhn* und *F. Grün*¹⁾ und dann ausführlich von *R. L. G. Treloar*²⁾ hingewiesen.

Das Modell Fig. 1 ohne Berücksichtigung der Veränderung der Querausdehnung der Netzbogen beim Dehnen ist später auch von *E. Guth* und *H. M. James*³⁾ benützt worden.

In der eben erwähnten Arbeit von *W. Kuhn* und *F. Grün* wurde die der Fig. 1 zugrunde liegende vereinfachende Annahme, dass die Vektoren *h* der Netzbogen nach den 3 Koordinatenrichtungen orientiert seien, aufgegeben. Es wurde berücksichtigt, dass im ungedehnten Zustande alle Orientierungen von Vektoren *h* vorkommen und dass beim Dehnen sowohl eine teilweise Orientierung als auch eine von der jeweiligen Orientierung abhängige Längenänderung der Vektoren *h* eintritt. Neben der Rückstellkraft wurde hier auch die Dehnungsdoppelbrechung behandelt. Da das Volumen des Kautschuks beim Dehnen konstant bleibt, wurde angenommen, dass die Lageänderung der Vulkanisierungspunkte beim Dehnen von Kautschuk durch eine affine volumentreue Transformation dargestellt wird. Wenn der Anfangspunkt eines Netzbogens wiederum in den Nullpunkt des Koordinatensystems gelegt wird und wenn der Endpunkt vor dem Dehnen die Koordinaten *x*, *y*, *z* besass, so heisst dies, dass der Endpunkt nach dem Dehnen (Längenänderung um einen Faktor α in der *z*-Richtung) die Koordinaten

$$x' = \frac{x}{\sqrt{\alpha}}; \quad y' = \frac{y}{\sqrt{\alpha}}; \quad z' = z \cdot \alpha \quad (5)$$

besitzt.

Es wurde in dieser Arbeit gezeigt, dass man für die Entropieänderung beim Dehnen den Ausdruck (4) erhält, wenn für die Entropieänderung des einzelnen Netzbogens wiederum der Ansatz (2) benützt wird, d. h. wenn der Dehnungs-Permutationsanteil, auf den wir sogleich zu sprechen kommen, sowie die Änderung der Querausdehnung der Netzbogen vernachlässigt wird. Ausserdem zeigte sich, dass mit der Orientierung der Netzbogen sowohl ein Anteil der elastischen Rückstellkraft als auch ein Anteil der Dehnungsdoppelbrechung verknüpft ist in dem Sinne, dass eine Rückstellkraft und eine Dehnungs-

¹⁾ *W. Kuhn* und *F. Grün*, Koll. Z. 101, 249 (1942), im folgenden als l. c. II bezeichnet.

²⁾ *R. L. G. Treloar*, Trans. Faraday Soc. 39, 36, 241 (1943).

³⁾ *E. Guth* und *H. M. James*, Ind. Eng. Chem. 33, 624 (1941); Phys. Rev. 59, 111 (1941); Ind. Eng. Chem. 34, 1365 (1941); J. chem. Phys. 11, 455, 531 (1943); J. appl. Phys. 15, 294 (1944).

doppelbrechung auch dann vorhanden wären, wenn bei der Dehnung des Versuchskörpers nur eine Orientierung, aber keine Längenänderung der Netzbogen erfolgen würde.

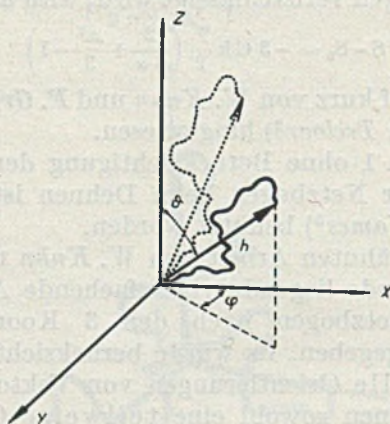


Fig. 2.

Modell von *W. Kuhn* und *F. Gr \ddot{u} n*. Im ungedehnten Zustand kommen alle Orientierungen der Vektoren *h* (Verbindungsstrecken zwischen Anfangspunkt und Endpunkt der Netzbögen) gleich häufig vor. Bei der Dehnung (welche in der *z*-Richtung erfolgt) tritt eine teilweise Orientierung und gleichzeitig eine von der Orientierung abhängige Längenänderung der Vektoren *h* ein. (Übergang von der ausgefüllt zur punktiert gezeichneten Lage des herausgegriffenen Netzbogens). Die Netzverknüpfungspunkte (Anfangs- und Endpunkte der Vektoren *h*) erfahren bei der Dehnung eine affine Transformation. Das Modell berücksichtigt (im Gegensatz zum Modell Fig. 1) die bei der Dehnung von Kautschuk eintretende Orientierung der Vektoren *h*.

Man erkennt, dass das Modell Fig. 1 den in Wirklichkeit recht wesentlichen Orientierungsanteil nicht geben kann. Das Modell versagt also dann, wenn es sich darum handelt, die mechanischen und die optischen Verhältnisse vollständig zu erfassen. Wir werden daher die Modellvorstellung gemäss Fig. 2 bevorzugen.

Von *P. J. Flory* und *J. Rehner*¹⁾ sowie von *R. L. G. Treloar*²⁾ ist anstatt der Modelle Fig. 1 und 2 ein weiteres Modell zur Berechnung der statistischen Rückstellkraft des Kautschuks benützt worden (Fig. 3). Zur Veranschaulichung der beim Dehnen des Kautschuks erfolgenden Vorgänge sieht das Modell vier Netzbogen vor, welche ungefähr vom Mittelpunkt eines Tetraeders aus nach den Ecken des (regulären) Tetraeders gespannt sind. Beim Dehnen des Kautschuks erfahren die Tetraederecken die affine Transformation (5), während die Lage des „Mittelpunktes“, an welchem die vier Netzbogen zusammengeführt sind, sich so verschieben kann, dass die Summe der vier den Netzbogen gemäss (2) zuzuordnenden Entropien ein Maxi-

¹⁾ *P. J. Flory* und *J. Rehner*, *J. chem. Phys.* 11, 512 (1943).

²⁾ *R. L. G. Treloar*, *Trans. Farad. Soc.* 42, 83 (1946).

zum wird. Die mit Hilfe dieses Modells berechnete Abhängigkeit der Entropie vom Dehnungsgrade ist mit Gleichung (4) identisch; dabei ist weder ein Orientierungsanteil noch ein Dehnungspermutationsanteil berücksichtigt. Die beim Modell Fig. 1 festgestellten Unsicherheiten hinsichtlich Vollständigkeit der bei

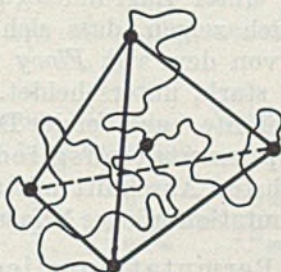


Fig. 3.

Modell von *P. J. Flory* und *J. Rehner*. Die Endpunkte der Vektoren h der vier Netzbögen, welche von einem herausgegriffenen Netzverknüpfungspunkt ausgehen, denkt man sich in den Ecken eines regulären Tetraeders festgehalten; der herausgegriffene Netzverknüpfungspunkt, welcher nicht festgehalten ist, befindet sich dann ungefähr in der Tetraedermitte. Bei der Dehnung erfahren die Tetraederecken eine affine Transformation; der herausgegriffene Netzverknüpfungspunkt stellt sich so ein, dass die Summe der Entropien der vier Netzbögen ein Maximum wird. *Flory* und *Rehner* versuchen durch dieses Modell einer nicht vollständigen Festlegung der Vulkanisierungspunkte Rechnung zu tragen.

Berechnung der Doppelbrechung und der Rückstellkraft zu berücksichtigenden Orientierungs- und andern Anteile übertragen sich also auf dieses Modell, welches sich von den Modellen Fig. 1 und 2 wesentlich durch die nicht völlige Festlegung des Tetraedermittelpunktes unterscheidet. Nach Angaben der Autoren, welche das Modell in Vorschlag gebracht haben, soll versucht werden, damit einer nicht vollständigen Festlegung der Vulkanisierungspunkte Rechnung zu tragen; wir vermuten, dass dieser Ansatz richtiges enthält; auf Grund von neulich erschienenen Arbeiten über das Relaxationszeitspektrum des Kautschuks¹⁾ möchten wir allerdings glauben, dass diese Art Berücksichtigung der Verschiebbarkeit von Vulkanisationspunkten nicht ganz befriedigen kann, indem eine Verschiebbarkeit sozusagen aller Vulkanisationspunkte anzunehmen ist, jedoch eine Verschiebbarkeit, welche, um wirksam zu werden, Zeit und zwar für verschieden geartete Punkte extrem verschieden viel Zeit benötigt.

Die Frage des Quellungsgleichgewichts für vulkanisierten Kautschuk ist unter Benützung des Modells Fig. 3, sowie von Ansatz (2) und eines von *M. L. Huggins*²⁾ und gleichzeitig von *P. J. Flory*³⁾

¹⁾ *W. Kuhn, O. Künzle* und *A. Preissmann*, *Helv.* **30**, 307 und 464 (1947); *W. Kuhn* und *O. Künzle*, *Helv.* **30**, 839 (1947).

²⁾ *M. L. Huggins*, *J. Phys. Chem.* **46**, 151 (1942); *J. Am. chem. Soc.* **64**, 1712 (1942).

³⁾ *P. J. Flory*, *J. chem. Phys.* **10**, 51 (1942).

angegebenen Ausdrucks für die Mischungsentropie vor einiger Zeit von *P. J. Flory* und *J. Rehner*¹⁾ behandelt worden. Da wir auch die Dehnungsdoppelbrechung mitbehandeln wollen und da ein quantitativer Vergleich dann besonders wertvoll ist, wenn die einzelnen Punkte der Berechnung klar überblickt werden können, werden wir eine solche Berechnung unter Zugrundelegung des Modells Fig. 2 durchführen. Es wird sich zeigen, dass sich das Ergebnis für das Quellungsgleichgewicht von dem von *Flory* und *Rehner* erhaltenen etwas, wenn auch nicht stark, unterscheidet. Es wird sich bei dem Unterschiede um das erwähnte, auch bei der Dehnung von Kautschuk auftretende Dehnungspermutationsglied handeln. Wir werden uns daher in einem nächsten Abschnitt mit der Natur und mit der Berechtigung eines Permutationsgliedes befassen.

2. Permutationsglied.

Wir erhalten ein Permutationsglied für die beim Dehnen von Kautschuk auftretende Entropieänderung dann, wenn wir die Vielzahl der in der Substanz vorliegenden Netzbogen zusammen als eine statistische Gesamtheit betrachten. Es ist eine Betrachtungsweise, welche hinsichtlich der Orientierung der Netzbogen von *W. Kuhn*²⁾, sowie von *W. Kuhn* und *F. Grün*³⁾ als notwendig erkannt wurde und welche in allgemeiner Formulierung zuerst von *F. T. Wall*⁴⁾ angegeben wurde. Eine weitgehende Klarlegung, welche aber im nachstehenden noch ergänzt werden soll, ist in zwei vor einiger Zeit erschienenen Arbeiten gegeben worden⁵⁾⁶⁾. Wir werden uns daher im ersten Teil dieser Betrachtung kurz fassen.

Der Einfachheit halber betrachten wir zunächst den eindimensionalen Fall: Der Fadenanfangspunkt werde in den Nullpunkt des Koordinatensystems gelegt; es befinde sich ferner bei $z=0$ eine Wand, welche dafür sorgt, dass der Fadenendpunkt nur bei positiven Werten von z liegen kann. Es ist dann die Wahrscheinlichkeit dafür, dass der Fadenendpunkt eine z -Koordinate, welche zwischen z und $z+dz$ liegt, besitzt, gleich

$$W(z)dz = \left(\frac{6}{\pi N_m A_m^2} \right)^{1/2} e^{-\frac{3z^2}{2 N_m A_m^2}} dz \quad (6)$$

Die Wahrscheinlichkeitsfunktion (6) besitzt ein Maximum für $z=0$; ebenso wie im dreidimensionalen Fall die Funktion (1) für $h=0$ ein Maximum hat.

¹⁾ *P. J. Flory* und *J. Rehner*, *J. chem. Phys.* **11**, 521 (1943), **12**, 412 (1944).

²⁾ *W. Kuhn*, *Koll. Z.* **87**, 3 (1939).

³⁾ *W. Kuhn* und *F. Grün*, *l. c.* II.

⁴⁾ *F. T. Wall*, *J. chem. Phys.* **10**, 132, 485 (1942), **11**, 528 (1943).

⁵⁾ *W. Kuhn* und *F. Grün*, *J. Polymer Sci.* **1**, 183 (1946).

⁶⁾ *W. Kuhn* und *H. Kuhn*, *Helv.* **29**, 1615, 1634 (1946); im folgenden als *l. c.* III bezeichnet.

Betrachten wir jetzt eine Gesamtheit von g Fadenmolekeln; teilen wir ferner die z -Achse in n -kleine Abschnitte $dz_1, dz_2, dz_3 \dots dz_n$ ein, so ist die a priori-Wahrscheinlichkeit dafür, dass der Endpunkt einer herausgegriffenen Molekel in den bei z_1 gelegenen Abschnitt dz_1 entfällt, gleich

$$w_1 = \left(\frac{6}{\pi N_m A_m^2} \right)^{1/2} e^{-\frac{3 z_1^2}{2 N_m A_m^2}} dz_1 \quad (7)$$

Entsprechend ordnen wir einer Molekel, deren Endpunkt in dieses Intervall entfällt, eine Entropie

$$s_1 = k \ln w_1 = \frac{k}{2} \ln \frac{6}{\pi N_m A_m^2} - k \frac{3 z_1^2}{2 N_m A_m^2} + k \ln dz_1 \quad (8)$$

zu. Wenn die Intervalle dz_1 alle gleich gross gemacht werden, haben wir zufolge von (8) allgemein

$$s_1 = \text{const} - k \frac{3 z_1^2}{2 N_m A_m^2}, \quad (8a)$$

eine Beziehung, die genau der Beziehung (2) entspricht. Die Wahrscheinlichkeit dafür, dass die Endpunkte von ν_1 ganz bestimmten Fadenmolekeln (z. B. die Endpunkte der dritten, zwölften und neunzehnten Molekel) in das Intervall dz_1 , die Endpunkte von ν_2 andern, ebenfalls bestimmten Fadenmolekeln in das Intervall dz_2 fallen usw., ist dann gleich

$$W = w_1^{\nu_1} \cdot w_2^{\nu_2} \dots \quad (9)$$

wobei

$$\sum_1 \nu_1 = g \quad (10)$$

ist.

Wenn $z_1=0$ ist, $z_2, z_3 \dots z_n$ dagegen von 0 verschieden sind, so ist (nach 8a) s_1 der grösste unter den vorkommenden s_i -Werten, w_1 der grösste unter den vorkommenden w_i -Werten. Nach (9) ist dann weiter die Wahrscheinlichkeit W am grössten, wenn $\nu_1=g, \nu_2=\nu_3 \dots \nu_n=0$ gemacht werden, also dann, wenn alle Fadenenden in das bei $z=0$ liegende Intervall fallen. Nach dem Gesagten ist das eine Konsequenz, welche nur dann eintritt, wenn alle dz_i gleich gross gemacht werden.

Wenn wir nach der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines durch die Besetzungszahlen $\nu_1, \nu_2 \dots \nu_n$ gekennzeichneten Zustandes fragen, so meinen wir damit die Wahrscheinlichkeit dafür, dass unter den vorhandenen g Molekel-Endpunkten irgendwelche ν_1 Endpunkte in den Bereich dz_1 , irgendwelche ν_2 Endpunkte in den Bereich dz_2

entfallen usw. Die Wahrscheinlichkeit hierfür ergibt sich bekanntlich aus (9) durch Anfügen eines Permutationsfaktors

$$\frac{g!}{\prod_i v_i!} \quad (11)$$

also

$$W = w_1^{v_1} w_2^{v_2} \dots \frac{g!}{\prod_i v_i!} \quad (12)$$

Die Entropie dieses Zustandes ist nach dem *Boltzmann'schen* Ansatz

$$S = k \ln W = k \sum_i v_i \ln w_i + kg \ln g - k \sum_i v_i \ln v_i \quad (13)$$

Wir haben das erste Glied

$$S_{\text{innerer Zustand}} = k \sum_i v_i \ln w_i = \sum_i v_i s_i \quad (13a)$$

als das dem innern Zustand der einzelnen Netzbogen entsprechende Glied, und die Grösse

$$S_{\text{Permut}} = kg \ln g - k \sum_i v_i \ln v_i \quad (13b)$$

als das Permutationsglied der Entropie bezeichnet.

Für die Besetzungszahlen, welche (12) bzw. (13) zu einem Maximum machen und welche wir mit $v_{10}, v_{20}, \dots, v_{n0}$ bezeichnen, erhält man in bekannter Weise:

$$v_{10} = g w_1; \quad v_{20} = g w_2, \dots, v_{n0} = g w_n \quad (14)$$

Die wahrscheinlichste Besetzungszahl v_{10} ist also gleich der apriori-Wahrscheinlichkeit für das Entfallen einer beliebig herausgegriffenen Molekel in das Intervall dz_1 , multipliziert mit der Zahl g der auf die Intervalle zu verteilenden Molekeln. Man erkennt, dass dieser notwendige Sachverhalt wesentlich durch Mitberücksichtigung des Permutationsfaktors in (12) bedingt wurde; das Ergebnis (14) würden wir aus (9) nicht erhalten.

Bezeichnen wir mit W_0 die Wahrscheinlichkeit, bzw. mit S_0 die Entropie des wahrscheinlichsten Zustandes, also desjenigen Zustandes, der durch die wahrscheinlichsten Besetzungszahlen $v_{10} \dots v_{n0}$ gekennzeichnet ist, so erhalten wir beispielsweise aus (13) unter Berücksichtigung von (14):

$$\begin{aligned} S_0 &= k \ln W_0 = k \sum_i v_{i0} \ln w_i + kg \ln g - k \sum_i v_{i0} \ln v_{i0} \\ &= k \sum_i v_{i0} \ln w_i + kg \ln g - k \sum_i v_{i0} \ln w_i - k \sum_i v_{i0} \ln g = 0 \end{aligned} \quad (15)$$

Wegen $S_0 = 0$ wird die Differenz $S - S_0$, also die Entropieänderung beim Übergang vom wahrscheinlichsten, durch die v_{i0} gekennzeichneten Zustände zu einem durch beliebige Besetzungszahlen v_i definierten Zustände einfach gleich dem Ausdrucke (13), also gleich:

$$S - S_0 = k \left(\sum_i v_i \ln w_i - \sum_i v_i \ln v_i \right) + kg \ln g \quad (16)$$

Da wegen (14) $\ln w_i = \ln v_{i0} - \ln g$ ist und unter Berücksichtigung von (10), kann dafür auch geschrieben werden

$$S - S_0 = k \left(\sum_i v_i \ln v_{i0} - \sum_i v_i \ln v_i \right) \quad (16a)$$

In Gleichung (16) rühren, genau wie bei (13), die beiden Summanden (13b) vom Permutationsfaktor (11) her und die Beziehung (16) gilt also unter der Voraussetzung, dass sowohl im Ausgangszustande (S_0) als auch im Endzustande (S) völlige Permutierbarkeit aller Netzbogen verwirklicht sei.

Denken wir an vulkanisierten Kautschuk, so sehen wir sofort, dass die Permutierbarkeit aller Netzbogen zwar im Ausgangszustande S_0 gewährleistet ist, indem beim Vulkanisieren einfach die Netzbogen auf den zufällig gerade vorliegenden Wert von h festgelegt wurden; es würden sich beim Lösen der Vulkanisierungspunkte die Verteilungsfunktion (6) bzw. die v_{i0} nicht ändern; ändern würde sich nur die individuelle Art der Verwirklichung der Besetzungszahl v_{i0} . Betrachten wir andererseits den Übergang zum gedehnten Zustande des vulkanisierten Kautschuks, so sehen wir, dass jeder Netzbogen von dem h -Werte, auf den er beim Vulkanisieren der nichtgedehnten Probe festgelegt worden war, in eine bestimmte andere Endlage übergeführt wird. Es ist infolgedessen unklar, ob beim Dehnen des vulkanisierten Kautschuks die Permutationsglieder (13b) überhaupt eine Berechtigung behalten, ein Punkt, auf den der eine von uns gesprächweise durch Herrn *P. J. Flory* aufmerksam gemacht wurde. Es stellt sich also die Frage, ob wir für den Fall des vulkanisierten Kautschuks vom Ausdruck (12) zu (9) bzw. vom Ausdruck (16) zu (13a) zurückkehren müssen. Wir werden sehen, dass diese Frage grundsätzlich mit ja, hinsichtlich des Endergebnisses mit nein beantwortet werden muss.

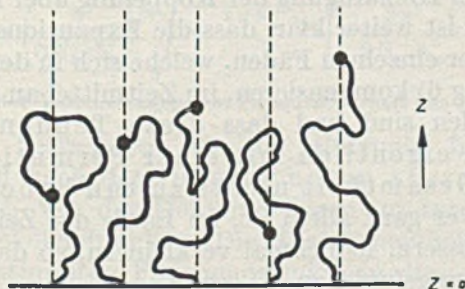


Fig. 4.

Gesamtheit von Fadenmolekeln, bei welchen der Anfangspunkt bei $z = 0$ festgehalten ist. Der Endpunkt kann sich auf einer Parallelen zur z -Achse im Bereiche positiver Werte von z bewegen.

Betrachten wir gemäss Fig. 4 eine Gesamtheit von Fadenmolekeln, bei welchen der Anfangspunkt bei $z=0$ festgehalten ist,

während der Endpunkt sich auf einer Parallelen zur z -Achse im Bereiche positiver Werte von z frei verschieben kann. Wenn wir den Bereich der Variablen z in Intervalle dz_i einteilen, so haben wir gesehen, dass die wahrscheinlichsten Besetzungszahlen durch Gleichung (14) gegeben sind. Diese Verteilung erhält sich dadurch stationär aufrecht, dass einzelne Fäden ihren z -Wert vergrössern, andere ihn infolge *Brown'scher* Bewegung verringern. Die Entropie der Gesamtheit ist dabei durch (15) gegeben.

Denken wir uns nun plötzlich jeden der Fadenendpunkte festgehalten und die Bewegung der Fadenendpunkte relativ zueinander mechanisch so gekoppelt, dass alle Fäden sich entweder gleichzeitig dilatieren oder gleichzeitig (etwa um einen Faktor τ) in der z -Richtung kontrahieren müssen. Offenbar geht dadurch, ähnlich wie beim Vulkanisieren von Kautschuk, die Permutierbarkeit der Fäden verloren. Es kommt jetzt nicht mehr vor, dass ein Faden, welcher einen kleinen z -Wert besitzt, sich dilatiert, während sich dafür ein Faden mit grossem z -Wert statistisch kontrahieren würde.

Auf der einen Seite möchte man nun erwarten, dass in dem so gekoppelten System eine Kontraktion eintritt, indem ja gemäss (8a) die Entropie jedes einzelnen Fadens abnimmt, wenn der zugehörige z -Wert verringert wird. Andererseits müssen wir sagen, dass die Gleichgewichtsverteilung im nichtgekoppelten System dadurch zustande kam, dass einzelne Fäden ihren z -Wert freiwillig vergrösserten, andere ihn freiwillig verringerten und dass diese Tendenz auch bleiben muss, nachdem der Koppelungsmechanismus in Funktion gesetzt wurde. Es ist dann schwer einzusehen, wie sich die kinetische Expansions- und Kontraktionstendenz in der stationären Verteilung (Gleichung 6) zwar in Abwesenheit der Koppelung im Mittel von selbst kompensieren soll, sich bei Hinzufügung der Koppelung aber nicht mehr wegheben soll. Dabei ist weiter klar, dass die Expansions- und Kontraktionstendenzen der einzelnen Fäden, welche sich in der normalen Verteilung (Gleichung 6) kompensieren, im Zeitmittel an jedem einzelnen Faden festzustellen sind und dass diese Tendenzen und ihre Kompensation eigentlich mit einer Permutierbarkeit der Fäden in der Gesamtheit nichts zu tun haben. Jeder Faden wird, auch wenn er ganz allein ist, im Laufe der Zeit seinen z -Wert manchmal vergrössern, manchmal verkleinern, so dass sich im Zeitmittel die Verteilungsfunktion (6) ergibt.

Es ist hiernach zu vermuten, dass bei einer der Vulkanisierung von Kautschuk ähnlichen Kopplung der einzelnen z -Werte des Systems Fig. 4 das Gleichgewicht erhalten bleibt, jedoch in solcher Weise, dass das Gleichgewicht aus dem Verhalten des einzelnen Fadens und ohne Annahme der nicht mehr vorhandenen Permutierbarkeit erklärt wird.

Um zu zeigen, dass dies der Fall ist, betrachten wir zunächst den Spezialfall der Dilatation (oder Kontraktion) aller z -Werte in Fig. 4 um einen Faktor τ .

Zuerst suchen wir die Entropieänderung, welche sich auf Grund der Gleichung (16) ergeben würde, einer Gleichung, welche von der Voraussetzung der Permutierbarkeit Gebrauch macht und welche wir daher ablehnen möchten. Nach der Dehnung um einen Faktor τ befinden sich bei z_1 in einem Intervall von der Grösse dz_1 diejenigen Fadenendpunkte, welche sich vor der Dehnung bei z_1/τ in einem Intervall von der Grösse dz_1/τ befunden hatten; d. h. es ist nach der Dehnung

$$v_1 = g \left(\frac{6}{\pi N_m A_m^2} \right)^{1/2} e^{-\frac{3 z_1^2}{\tau^2 2 N_m A_m^2}} \frac{dz_1}{\tau} \tag{17a}$$

während vor der Dehnung gewesen war

$$v_{10} = g \left(\frac{6}{\pi N_m A_m^2} \right)^{1/2} e^{-\frac{3 z_1^2}{2 N_m A_m^2}} dz_1 \tag{17}$$

Einsetzen in (16a) ergibt für die unter Voraussetzung der Permutierbarkeit berechnete Entropieänderung beim Dehnen:

$$S - S_0 = k g \left(\frac{6}{\pi N_m A_m^2} \right)^{1/2} \sum_i e^{-\frac{3 z_1^2}{\tau^2 2 N_m A_m^2}} \frac{dz_1}{\tau} \left[-\frac{3 z_1^2}{2 N_m A_m^2} + \ln dz_1 + \frac{3 z_1^2}{\tau^2 2 N_m A_m^2} - \ln dz_1 + \ln \tau \right] \tag{18}$$

[unter Voraussetzung von Permutierbarkeit aus (16a)].

Wenn wir die Summe durch ein Integral ersetzen, können wir hierfür auch schreiben

$$S - S_0 = k g \ln \tau + k g \left(\frac{6}{\pi N_m A_m^2} \right)^{1/2} \int_0^\infty e^{-\frac{3 z^2}{2 \tau^2 N_m A_m^2}} \left[-\frac{3 z^2}{2 N_m A_m^2} + \frac{3 z^2}{2 \tau^2 N_m A_m^2} \right] \frac{dz}{\tau} \tag{18a}$$

[unter Voraussetzung von Permutierbarkeit aus (16a)].

Anderseits betrachten wir die Entropie im vulkanisierten System vor und nach der Dehnung unter Ausschluss der Permutierbarkeit. Vor der Dehnung liegen im Intervall dz_1 irgendwelche v_{10} Molekelendpunkte. Die Wahrscheinlichkeit dafür, dass gerade diese bestimmten Fadenendpunkte in dieses Intervall fallen, ist entsprechend Gleichung (9) und unter Berücksichtigung von (7):

$$w = w_1 v_{10} = \left[\left(\frac{6}{\pi N_m A_m^2} \right)^{1/2} e^{-\frac{3 z_1^2}{2 N_m A_m^2}} dz_1 \right]^{v_{10}} \tag{19}$$

Nach der Dehnung befinden sich die Endpunkte derselben Fäden bei $z_1 \cdot \tau$ in einem Intervall von der Grösse $dz_1 \cdot \tau$. Die Wahr-

scheinlichkeit dafür, dass der Endpunkt einer vorgegebenen Fadennmolekel in das bei $z_1\tau$ liegende Intervall $dz_1\tau$ fällt, ist offenbar nach (7) gleich

$$w' = \left(\frac{6}{\pi N_m A_m^2} \right)^{1/2} e^{-\frac{3z_1^2\tau^2}{2N_m A_m^2}} dz_1\tau \quad (19a)$$

und die Wahrscheinlichkeit, dass gerade die vorgegebenen ν_{10} Fadenendpunkte in dem neuen Intervall liegen, gleich

$$w' = w'^{\nu_{10}} = \left[\left(\frac{6}{\pi N_m A_m^2} \right)^{1/2} e^{-\frac{3z_1^2\tau^2}{2N_m A_m^2}} dz_1\tau \right]^{\nu_{10}} \quad (19b)$$

Der Beitrag zur Entropieänderung, welcher davon herrührt, dass die ursprünglich im Intervall dz_1 befindlichen Fadenenden individuell in das bei $z_1\tau$ liegende Intervall $dz_1\tau$ übergeführt werden, ist infolgedessen gleich

$$s' - s = k \ln w' - k \ln w = k\nu_{10} \left[\frac{3z_1^2}{2N_m A_m^2} - \frac{3z_1^2\tau^2}{2N_m A_m^2} + \ln\tau \right] \quad (19c)$$

Sie ist einfach proportional der Anzahl ν_{10} der Fadenenden, welche sich im normalen Zustande im Intervall dz_1 befanden. Die Gesamtentropieänderung $S - S_0$ ergibt sich aus (19c) durch Summierung über alle ν_{10} -Werte zu

$$\begin{aligned} S - S_0 &= k \sum_i \nu_{10} \left[\frac{3z_1^2}{2N_m A_m^2} - \frac{3z_1^2\tau^2}{2N_m A_m^2} + \ln\tau \right] \\ &= k g \ln\tau + k g \left(\frac{6}{\pi N_m A_m^2} \right)^{1/2} \sum_i e^{-\frac{3z_1^2}{2N_m A_m^2}} \left[\frac{3z_1^2}{2N_m A_m^2} - \frac{3z_1^2\tau^2}{2N_m A_m^2} \right] dz_1 \end{aligned}$$

Ersetzen wir auch hier die Summe durch ein Integral, so wird

$$S - S_0 = k g \ln\tau + k g \left(\frac{6}{\pi N_m A_m^2} \right)^{1/2} \int_0^\infty e^{-\frac{3z^2}{2N_m A_m^2}} \left[\frac{3z^2}{2N_m A_m^2} - \frac{3z^2\tau^2}{2N_m A_m^2} \right] dz \quad (20)$$

(Entropieänderung für Übergang aus dem Normalzustand zur individuellen Verteilung im gedehnten Zustand unter Ausschluss von Permutierbarkeit.)

Wir brauchen in (18a) nur die Variable z/τ durch z zu ersetzen (was die Integrationsgrenze in [18a] ungeändert lässt) und sehen, dass dann (18a) mit (20) identisch wird. Die Gültigkeit der Beziehung (18a) oder (20) ist also in Wirklichkeit frei von der Voraussetzung einer Vertauschbarkeit der Netzbogen.

Indem wir auf die Einzelheiten der Begründung von (18a) zurückgehen, stellen wir fest, dass der Permutationsanteil (13b) bei der Bildung von $(S - S_0)$ das Glied

$$(S - S_0)_{\text{permut}} = k g \ln \tau \quad \text{Permutationsanteil von (18a)} \quad (21)$$

liefert.

Bei der ohne Annahme einer Permutabilität durchgeführten Betrachtung sehen wir andererseits aus (19a, b, c) und (20), dass der in (20) auftretende Summand $kg \ln \tau$ davon herrührt, dass das Intervall dz_1 bei der Dehnung in das grössere Intervall $dz_1 \tau$ übergeführt wird. Dieser Summand rührt also nur davon her, dass das dem vorgegebenen Faden zur Verfügung stehende Intervall bei einer parallel zur z-Richtung der Fig. 4 erfolgenden Dilatation um einen Faktor τ vergrössert wird. Aus (7) ersieht man, dass eine Vergrösserung des Intervalls dz sofort eine Vergrösserung der auftretenden apriori-Wahrscheinlichkeit zur Folge hat. Es ist dies eine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit, welche mit Permutierbarkeit nichts zu tun hat und welche in ganz analoger Weise auch bei Gasen oder verdünnten Lösungen auftritt:

Wenn das einer einzelnen Gasmolekel zur Verfügung gestellte Volumen von v_1 auf $v_2 = \tau v_1$ vergrössert wird, so ändert sich die Entropie von $k \ln v_1$ auf $k \ln v_2 = k \ln v_1 + k \ln \tau$. Ist nicht eine einzige, sondern sind g Molekel in dem Volumen v_1 enthalten, welches nachher auf $v_2 = \tau v_1$ vergrössert wird, so ist die Entropieänderung g mal so gross, also gleich $S - S_0 = kg \ln \tau$.

Den in (20) vorkommenden Summanden $kg \ln \tau$ müssen wir demnach als Intervalldilationsanteil der Entropieänderung deuten. Er tritt bei der Ermittlung der individuellen, beim Dehnen von vulkanisiertem Kautschuk erfolgenden Entropieänderung qualitativ und quantitativ an die Stelle des Permutationsanteils, welcher bei der entsprechenden Deformation einer nicht vulkanisierten Gesamtheit auftreten würde.

Verallgemeinerung: Wir haben vorhin die Äquivalenz des Intervalldilationsanteils mit dem sogenannten Permutationsanteil nachgewiesen für den Spezialfall, dass die apriori Wahrscheinlichkeiten durch (7) gegeben waren und dass die Störung der wahrscheinlichsten Verteilung in einer parallel zur z-Achse in Fig. 4 erfolgenden Dilatation aller z-Werte um einen Faktor τ besteht. Die Betrachtung lässt sich aber weitgehend verallgemeinern: Es sei im allgemeinen Fall

$$w_1 = \varphi(z_1) dz_1 \quad (22)$$

wobei

$$\int_0^{\infty} \varphi(z_1) dz_1 = 1 \quad (22,1)$$

Die wahrscheinlichsten Besetzungszahlen r_{10} sind dann, falls das Gesamtsystem wiederum aus g Teilchen besteht:

$$r_{10} = g \cdot \varphi(z_1) dz_1 \quad (22,2)$$

Wir führen jetzt eine Zustandsänderung durch, bei welcher der Wert der Endpunktkoordinate z_1 übergeführt wird in

$$z_{e,1} = f(z_1) \quad (22,3)$$

und das Intervall dz_1 in

$$dz_{e,1} = f'(z_1) dz_1 \quad (22,4)$$

Die Zahl r_1 von Endpunktkoordinaten, welche nach der Zustandsänderung in dem bei z_1 gelegenen Intervall dz_1 liegen wird, ist gleich der Anzahl von Endpunkts-

koordinaten, welche vor der Zustandsänderung in einem bei ζ_1 gelegenen Intervall $d\zeta_1$ gelegen hatte, wobei

$$z_1 = f(\zeta_1) \quad (22,5)$$

$$dz_1 = f'(\zeta_1)d\zeta_1 \quad (22,6)$$

ist. Diese Anzahl ist (nach 22,2)

$$v_1 = g\varphi(\zeta_1)d\zeta_1 \quad (22,7)$$

Auf Grund der eine Permutierbarkeit voraussetzenden Formel (16a) erhalten wir daher für die bei der Zustandsänderung auftretende Entropiedifferenz

$$S - S_0 = k g \sum_i \varphi(\zeta_i) d\zeta_i \left\{ \ln [\varphi(z_i) dz_i] - \ln [\varphi(\zeta_i) d\zeta_i] \right\} \quad (22,8)$$

(unter Voraussetzung von Permutierbarkeit aus (16a))

oder, als Integral geschrieben:

$$S - S_0 = k g \int_0^\infty \varphi(\zeta) \left\{ \ln [\varphi\{f(\zeta)\}f'(\zeta)d\zeta] - \ln [\varphi(\zeta)d\zeta] \right\} d\zeta \quad (22,9)$$

Führen wir anderseits, unter Ausschluss der Permutation eine Molekel individuell aus dem bei z_1 gelegenen Intervall dz_1 in das bei $z_{e,1}$ gelegene Intervall $dz_{e,1}$ (Gleichung 22,3 und 22,4), so ist die individuelle Entropieänderung gleich

$$k \ln [\varphi(z_{e,1}) dz_{e,1}] - k \ln [\varphi(z_1) dz_1] \quad (22,10)$$

Dabei ist zu beachten, dass die Anzahl von Teilchen, die sich vor der Zustandsänderung im Intervall dz_1 befanden, durch (22,2) gegeben ist.

Der Beitrag der Teilchen, welche vor der Zustandsänderung im Intervall dz_1 gelegen hatten, zu der bei der Zustandsänderung erfolgenden Entropieänderung ist daher

$$g\varphi(z_1) dz_1 \left\{ k \ln [\varphi(z_{e,1}) dz_{e,1}] - k \ln [\varphi(z_1) dz_1] \right\} \quad (22,11)$$

und wir erhalten für die gesamte bei der Zustandsänderung erfolgende Entropieänderung (Summe der an den einzelnen Molekeln hervorgebrachten Entropieänderungen):

$$S - S_0 = k g \sum_i \varphi(z_i) dz_i \left\{ \ln [\varphi(z_{e,1}) dz_{e,1}] - \ln [\varphi(z_i) dz_i] \right\} \quad (22,12)$$

Ersetzen wir die Summe durch ein Integral, so wird

$$S - S_0 = k g \int_0^\infty \varphi(z) \left\{ \ln [\varphi\{f(z)\}f'(z)dz] - \ln [\varphi(z)dz] \right\} dz \quad (22,13)$$

(für Zustandsänderung der individuellen Molekel, unter Ausschluss der Permutierbarkeit.)

Nun ist (22, 13) mit (22,9) bis auf die Bezeichnung identisch. Es ist damit endgültig gezeigt, dass das bei Zustandsänderung einer permutierenden Verteilung auftretende Permutationsglied der Entropie bei der gleichen Zustandsänderung einer nicht permutierenden Verteilung in derselben Grösse und mit denselben Vorzeichen als Intervalldilationsanteil auftritt.

Die Übertragung von der eindimensionalen auf die mehrdimensionale Verteilung ist, da sich die Entropien addieren, einfach und soll daher nicht im Einzelnen ausgeführt werden.

Wir haben in dieser und in früheren Arbeiten schon darauf hingewiesen, dass bei der Dehnung von elastisch festem Kautschuk die Frage, ob Permutationsanteile bei der Entropieberechnung in Rech-

nung zu stellen seien oder nicht, insofern eine rein mathematische Frage ist, als sich der Dehnungspermutationsanteil gegen den Orientierungsanteil exakt weghebt.

Wie eine Betrachtung der für den Orientierungsanteil gegebenen Berechnung zeigt, handelt es sich auch bei der Orientierung der Netzbogen im vulkanisierten Kautschuk um einen Intervalldilationsanteil, so dass es zwei Intervalldilationsanteile sind, welche sich bei der Dehnung des vulkanisierten Kautschuks kompensieren. Wir werden nun sehen, dass eine solche Kompensation im Falle des Quellungsgleichgewichts nicht stattfindet, so dass der Ausdruck für dieses Gleichgewicht etwas, wenn auch wenig verschieden ausfällt, je nachdem der Intervalldilationsanteil berücksichtigt wird oder nicht.

3. Quellung und Quellungsgleichgewicht.

Der zunächst lösungsmittelfreie, ungedehnte, vulkanisierte Kautschuk wird durch Zugabe eines Lösungs- oder Quellungsmittels auf das q -fache seines ursprünglichen Volumens gequollen. Offenbar findet hierbei eine allseitige isotrope Dilatation um einen Faktor

$$\tau = q^{1/3} \quad (23)$$

statt. Die Zustandsänderungen, welche sich dabei abspielen, beziehen sich dabei einerseits auf den Zustand der Netzbogen des Kautschuks, andererseits auf die Vermischung bzw. Verdünnung der den Kautschuk aufbauenden Substanz mit dem Lösungsmittel. Dementsprechend suchen wir die beim Quellen auftretende Entropieänderung als Summe von zwei Anteilen zu bestimmen, von denen der eine die Entropieänderung der Netzbogen des Kautschuks, der andere die Vermischung mit dem Lösungsmittel behandelt. Wir werden allerdings sehen, dass sich die beiden Anteile nicht ganz voneinander trennen lassen.

Bemerkung: Wir weisen daraufhin, dass wir bei dieser Betrachtung bewusst eine Reihe von Effekten vernachlässigen, welche das Bild bei Betrachtung der höheren Näherungen, bzw. im Bereiche starker Dehnungen oder Quellungen, etwas verschieben würden. Nicht berücksichtigt bleiben nämlich 1. die bei starken Dehnungen der Netzbogen erfolgende Wanderung von Vulkanisierungspunkten, 2. das Auftreten energie-elastischer Anteile der Rückstellkraft (bzw. der freien Energie) bei starker Dehnung der Netzbogen und 3. das schliessliche Zerreißen stark gedehnter Netzbogen. Die genannten Effekte sind in einer kürzlich erschienenen Arbeit von *W. Kuhn* und *H. Kuhn* (l. c. III) für den Fall starker Dehnung von ungequollenem Kautschuk behandelt worden. Der Einfluss dieser Effekte auf das Verhalten gequollener Systeme soll in einer späteren Arbeit untersucht werden.

a) Entropieänderung der Netzbogen beim Quellen des Kautschuks.

Die Entropieänderung, welche eintritt, wenn eine dreidimensionale Gesamtheit G von Netzbogen, die sich zunächst in der normalen Verteilung

$$dG_{h, h+dh} = G B e^{-\phi(h)} h^2 dh \quad (24)$$

befindet, isotrop um einen Faktor τ gedehnt, d. h. der Transformation

$$x' = x \cdot \tau; \quad y' = y \cdot \tau; \quad z' = z \cdot \tau \quad (25)$$

unterworfen wird, ist l. c. III angegeben worden.

Für die erste Näherung käme dabei

$$B = \left(\frac{3}{2 N_m A_m^2} \right)^{3/2} \frac{4}{\sqrt{\pi}} \quad (24a)$$

und

$$\Phi(h) = \frac{3 h^2}{2 N_m A_m^2} \quad (24b)$$

Für höhere Näherungen sei auf jene Arbeit verwiesen. Durch die Transformation (25) werden alle Werte von h in $h \cdot \tau$ übergeführt. Die dabei auftretende Entropieänderung beträgt nach Gleichung (41) der genannten Arbeit (wenn wir im dort aufgezeichneten Integral die Variable h/τ durch h ersetzen):

$$(S - S_0)_{\text{Dilatation}} = 3 k G \ln \tau - k G B \int_0^{\infty} e^{-\Phi(h)} [\Phi(h \cdot \tau) - \Phi(h)] h^2 dh \quad (26)$$

oder, wenn wir auf Grund von (23) anstatt des Dilatationsparameters τ den Quellungsgrad q einführen:

$$(S - S_0)_{\text{Dilatation}} = k G \ln q - k G B \int_0^{\infty} e^{-\Phi(h)} [\Phi(h \cdot q^{1/3}) - \Phi(h)] h^2 dh \quad (26a)$$

Dabei stellt der Summand $3 k G \ln \tau$ in (26) bzw. der Summand $k G \ln q$ in (26a) das Dehnungspermutationsglied, oder wie wir jetzt besser sagen, das Intervalldilationsglied dar. Es trägt also der Tatsache Rechnung, dass das Volumen $4 \pi h^2 dh$ der zwischen h und $h + dh$ liegenden Kugelschale bei der Transformation (25) eine Vergrößerung um einen Faktor τ^3 erfährt. Wenn wir uns die Anfangspunkte der Netzbogen in den Nullpunkt eines x, y, z -Koordinatensystems gelegt denken, so berücksichtigt also der Summand $k G \ln q$ in (26a) die Tatsache, dass sich die Molekelendpunkte und damit auch die Molekelmittelpunkte nach der Quellung auf ein um einen Faktor q grösseres Volumen als vor der Quellung verteilen. Wir werden diesem letzteren Umstände Rechnung zu tragen haben, wenn wir uns mit dem Entropieanteil befassen, welcher die beim Quellen stattfindende Wechselwirkung zwischen Lösungsmittel und gelöstem Kautschuk berücksichtigt.

b) Entropieänderung als Folge der Verdünnung der den Kautschuk aufbauenden Substanz mit dem Lösungsmittel.

Von *M. L. Huggins* (l. c.), sowie von *P. J. Flory* (l. c.) ist auf Grund statistischer Betrachtungen die Entropieänderung berechnet worden, welche eintritt, wenn 1 cm^3 einer hochpolymeren Substanz

(also G Einzelfäden) mit $(q-1)$ cm³ eines niedrig molekularen Lösungsmittels vermischt werden.

Ist M_r das Molgewicht der Netzbogen, ρ die Dichte der hochpolymeren Substanz im ungequollenen Zustande, N_L die *Loschmidt'sche* Zahl pro Mol, so ist die pro cm³ des nicht gequollenen Hochpolymeren vorhandene Anzahl von Netzbogen gleich

$$G = \frac{\rho N_L}{M_r} \quad (27)$$

Ist ferner ρ_1 die Dichte des Lösungsmittels, M_1 dessen Molgewicht oder

$$\varphi_1 = \frac{M_1}{\rho_1} \quad (28)$$

das Molvolumen des Lösungsmittels, so ist offenbar die in $(q-1)$ cm³ des niedrig molekularen Lösungsmittels enthaltene Anzahl von Lösungsmittelmolekeln gleich

$$g_1 = (q-1) \frac{N_L}{\varphi_1} \quad (29)$$

Bei Benützung dieser Bezeichnungen lautet der Ausdruck für die Mischungsentropie von G Einzelfäden bzw. von 1 cm³ der ungequollenen Substanz mit $(q-1)$ cm³ Lösungsmittel

$$S_{\text{Mischg}} = k g_1 \ln \frac{q}{q-1} + k G \ln q \quad (30)$$

Er setzt sich also aus zwei Summanden zusammen. Der erste ist proportional der Anzahl g_1 der Molekel des Quellungsmittels, und trägt gewissermassen der Änderung der Verteilung der Lösungsmittelmolekel beim Quellen Rechnung, während der andere Summand proportional der Anzahl G der Netzbogen ist und der Tatsache Rechnung trägt, dass das Volumen, über welches sich die Schwerpunkte der Netzbogen verteilen können, beim Quellen um den Faktor q zunimmt.

c) Gesamte Quellungsentropie.

Hierzu stellen wir nun fest, dass sich die eben gegebene Begründung für den zweiten Summanden in (30), also für $k G \ln q$, inhaltlich deckt mit der Begründung, die wir für den gleichlautenden ersten Summanden in Gleichung (26a) angegeben haben. Bei der Besprechung von (26a) haben wir ja festgestellt, dass das Glied $k G \ln q$ davon herrührt, dass sich die Fadenendpunkte nach dem Quellen über ein um den Faktor q grösseres Volumen als vor dem Quellen verteilen können.

Da aber die Verteilung der Molekelschwerpunkte mit der der Molekelendpunkte gekoppelt ist, so ergibt sich, dass wir den Summanden $k G \ln q$ bei Bildung der beim Quellen auftretenden gesamten Entropieänderung nur

einmal berücksichtigen dürfen. Wir erhalten also für die gesamte Quellungsentropie aus (26a) und (30) unter Weglassung des einen der Summanden $kG \ln q$:

$$(S - S_0)_{\text{Quellung total}} = kG \ln q - kG B \int_0^{\infty} e^{-\Phi(h)} [\Phi(h \cdot q^{1/3}) - \Phi(h)] h^2 dh + k g_1 \ln \frac{q}{q-1} \quad (31)$$

Setzen wir für die Auswertung des in dieser Formel vorkommenden Integrals die Näherungswerte für B und für $\Phi(h)$ aus (24a und b) ein, so erhalten wir

$$-kG B \int_0^{\infty} e^{-\Phi(h)} [\Phi(h \cdot q^{1/3}) - \Phi(h)] h^2 dh = -kG \frac{3}{2} (q^{2/3} - 1) \quad (32)$$

und somit

$$(S - S_0)_{\text{Quellung total}} = kG \ln q - kG \frac{3}{2} (q^{2/3} - 1) + k g_1 \ln \frac{q}{q-1} \quad (33)$$

Wenn wir (27) und (29) berücksichtigen und $N_L \cdot k = R$ (universelle Gaskonstante) setzen, können wir für (33) auch schreiben:

$$(S - S_0)_{\text{Quellung total}} = R \frac{q}{M_r} \ln q - \frac{3}{2} R \frac{q}{M_r} (q^{2/3} - 1) + \frac{R}{\varphi_1} (q-1) \ln \frac{q}{q-1} \quad (34)$$

Der von *Flory* und *Rehner* für die Quellungsentropie durch eine im übrigen ähnliche Betrachtung unter Benützung des Modells Fig. 3 erhaltene Ausdruck unterscheidet sich hiervon durch das Fehlen des ersten Summanden rechts und lautet also

$$(S - S_0)_{\text{Quellung total}} = -\frac{3}{2} R \frac{q}{M_r} (q^{2/3} - 1) + \frac{R}{\varphi_1} (q-1) \ln \frac{q}{q-1} \quad (34a)$$

(berechnet von *P. J. Flory* und *J. Rehner* für Modell Fig. 3)

Ein Überblick über die für die Beziehung (34) gegebene Begründung zeigt, dass (34) in (34a) übergehen würde, wenn wir sowohl in (26a) als auch in (30) das Intervall-Dilatationsglied $kG \ln q$ weglassen.

Benützen wir an Stelle von (24a) und (24b) die besseren Näherungen [vergleiche l. c. III Gleichung (3) und (4)]:

$$\frac{1}{B} = \int_0^{\infty} e^{-\Phi(h)} h^2 dh \quad (35)$$

und

$$\Phi(h) = \frac{3}{2} \frac{h^2}{N_m A_m^2} + N_m \left\{ \frac{9}{20} \left(\frac{h}{N_m A_m} \right)^4 + \frac{99}{350} \left(\frac{h}{N_m A_m} \right)^6 + \frac{1539}{7000} \left(\frac{h}{N_m A_m} \right)^8 + \dots \right\} \quad (36)$$

so wird zunächst, wenn wir zur Abkürzung

$$h_0^2 = \frac{2}{3} N_m A_m^2 \quad (36a)$$

und nachher

$$\frac{h^2}{h_0^2} = x^2 \tag{36b}$$

setzen:

$$e^{-\phi(h)} = e^{-\frac{h^2}{h_0^2}} \left[1 - \frac{1}{5 N_m} \frac{h^4}{h_0^4} - \frac{44}{525 N_m^2} \frac{h^6}{h_0^6} - \frac{38}{875 N_m^3} \frac{h^8}{h_0^8} + \frac{1}{50 N_m^2} \frac{h^8}{h_0^8} + \frac{44}{2625 N_m^3} \frac{h^{10}}{h_0^{10}} + \dots \right]$$

und (37)

$$\frac{1}{B} = h_0^3 \int_0^\infty e^{-x^2} \left[x^2 - \frac{1}{5 N_m} x^6 - \frac{44}{525 N_m^2} x^8 - \frac{38}{875 N_m^3} x^{10} + \frac{1}{50 N_m^2} x^{10} + \frac{44}{2625 N_m^3} x^{12} + \dots \right] dx$$

$$= h_0^3 \sqrt{\pi} \left\{ \frac{1}{4} - \frac{3}{16 N_m} + \frac{13}{640 N_m^2} + \frac{18}{25 N_m^3} + \dots \right\}$$

bzw.

$$B = \frac{4}{h_0^3 \sqrt{\pi}} \left\{ 1 + \frac{3}{4 N_m} + \frac{77}{160 N_m^2} - \frac{129}{50 N_m^3} + \dots \right\} \tag{38}$$

In ähnlicher Weise wird [bei der teilweisen Auswertung von (26)]:

$$\int_0^\infty e^{-\phi(h)} \phi(h) h^2 dh = h_0^3 \sqrt{\pi} \left\{ \frac{3}{8} - \frac{15}{32 N_m} + \frac{91}{1280 N_m^2} + \frac{68499}{12800 N_m^3} + \dots \right\} \tag{39}$$

Das andere bei der Auswertung von (26) zu bestimmende Integral

$$\int_0^\infty e^{-\phi(h)} \phi(h \cdot \tau) h^2 dh \tag{40}$$

lässt sich in ähnlicher Weise behandeln. Wir brauchen nur in (36) h durch h · τ zu ersetzen und die Reihenentwicklung (37) zu beachten. Wir erhalten dann für (26) insgesamt:

$$(S - S_0)_{\text{Dilatation}} = 3 k G \ln \tau + k G \frac{\frac{3}{8} - \frac{1}{N_m} \frac{15}{32} + \frac{1}{N_m^2} \frac{91}{1280} + \frac{1}{N_m^3} \frac{68499}{12800} + \dots}{\frac{1}{4} - \frac{1}{N_m} \frac{3}{16} + \frac{1}{N_m^2} \frac{13}{640} + \frac{1}{N_m^3} \frac{18}{25} + \dots} \tag{41}$$

$$- k G \frac{\tau^2 \left[\frac{3}{8} - \frac{1}{N_m} \frac{21}{32} + \frac{1}{N_m^2} \frac{99}{256} + \frac{1}{N_m^3} \frac{4257}{800} \right] + \tau^4 \left[\frac{1}{N_m} \frac{3}{16} - \frac{1}{N_m^2} \frac{189}{320} + \frac{1}{N_m^3} \frac{9603}{12800} \right] + \tau^6 \left[\frac{1}{N_m^2} \frac{11}{40} - \frac{1}{N_m^3} \frac{1089}{800} \right] + \tau^8 \frac{1}{N_m^3} \frac{513}{800} + \dots}{\frac{1}{4} - \frac{1}{N_m} \frac{3}{16} + \frac{1}{N_m^2} \frac{13}{640} + \frac{1}{N_m^3} \frac{18}{25}}$$

Unter Beachtung von (23) erhalten wir für die totale Quellungs-entropie aus (41) und (30) zusammen wiederum unter Weglassung des einen der Summanden k G ln q unter Beachtung von (27) und (29):

$$\begin{aligned}
 (S - S_0)_{\text{Quellung total}} &= R \frac{q}{M_f} \ln q + R \frac{q}{M_f} \frac{\frac{3}{2} - \frac{1}{N_m} \frac{15}{8} + \frac{1}{N_m^2} \frac{91}{320} + \frac{1}{N_m^3} \frac{68499}{3200} + \dots}{1 - \frac{1}{N_m} \frac{3}{4} + \frac{1}{N_m^2} \frac{13}{160} + \frac{1}{N_m^3} \frac{72}{25} + \dots} \\
 \frac{R q}{M_f} & \frac{q^{2/3} \left[\frac{3}{2} - \frac{1}{N_m} \frac{21}{8} + \frac{1}{N_m^2} \frac{99}{64} + \frac{1}{N_m^3} \frac{4257}{200} \right] + q^{4/3} \left[\frac{1}{N_m} \frac{3}{4} - \frac{1}{N_m^2} \frac{159}{80} + \frac{1}{N_m^3} \frac{9613}{3200} \right] + q^2 \left[\frac{1}{N_m^2} \frac{11}{10} - \frac{1}{N_m^3} \frac{1089}{200} \right] + q^{8/3} \frac{1}{N_m^3} \frac{513}{20}}{1 - \frac{1}{N_m} \frac{3}{4} + \frac{1}{N_m^2} \frac{13}{160} + \frac{1}{N_m^3} \frac{72}{25} + \dots} \\
 & + \frac{R}{\varphi_1} (q-1) \ln \frac{q}{q-1} \quad (42)
 \end{aligned}$$

Zu den Näherungen (40) bis (42) ist zu bemerken, dass das Integral (40) für $\tau > 1$ zunächst nicht konvergiert, indem $\Phi(h \cdot \tau)$ für $h \cdot \tau > N_m A_m$ unendlich wird, $e^{-\Phi(h)}$ dagegen endlich bleibt. Dadurch dass für $\Phi(h)$ bzw. $\Phi(h \cdot \tau)$ bei der Auswertung von (40) die Reihenentwicklung (36) benutzt wird, wird das Unendlichwerden des Ausdrucks (40) vermieden, und zwar in einer physikalisch sinnvollen Weise: Die Tatsache, dass $\Phi(h \cdot \tau)$ für $h \tau > N_m A_m$ unendlich wird, entspricht (vergleiche l. c. III) der Tatsache, dass der Abstand zwischen Anfangs- und Endpunkt eines Netzbogens nicht grösser als dessen hydrodynamische Länge $N_m A_m$ werden kann ohne dass energieelastische Kräfte auftreten und schliesslich ein Zerreißen der Netzbogen eintritt. Das Abbrechen der Reihenentwicklung der Funktion $\Phi(h \cdot \tau)$ entspricht nun einer Berücksichtigung der eben genannten Tatsache, dass infolge der energieelastischen Dehnbarkeit der Fadenelemente die Entropie der fast gestreckten Netzbögen auch für $h \tau = N_m A_m$ nicht unendlich wird und selbst für $h \tau > N_m A_m$ endlich bleibt. Es ist vor kurzem gezeigt worden¹⁾, dass infolge der energieelastischen Dehnung die Entropie der einzelnen Netzbogen bis zum endgültigen Zerreißen grob angenähert in solcher Weise anwächst, wie es einem Abbruch der Reihenentwicklung der Funktion $\Phi(h \tau)$ beim vierten Glied entspricht.

Nicht berücksichtigt in den Ausdrücken (40) bis (42) sind dagegen die an der Entropie des Gesamtsystems durch das schliesslich eintretende Zerreißen der stark gedehnten Netzbogen hervorgerufenen Auswirkungen. Diese Auswirkungen würden darin bestehen, dass die zerrissenen Netzbogen (ähnlich wie im ungequollenen Kautschuk [siehe l. c. III]), in die wahrscheinlichste Konstellation zurückkehren, zur Entropie $S - S_0$ also nichts beitragen. Auf die beim starken Dehnen der Netzbogen auftretende Energieelastizität, welche in den Ausdrücken ebenfalls nicht berücksichtigt ist, haben wir schon hingewiesen. Wir werden auch nachstehend nochmals hierauf zurückkommen.

d) Quellungsgleichgewicht.

Zur Bestimmung des Quellungsgrades q_{max} , welcher sich einstellt, wenn vulkanisierter Kautschuk mit einer grossen Menge von reinem Lösungsmittel in Berührung gebracht wird, benutzen wir die Forderung, dass im Quellungsmaximum

$$\frac{\partial F}{\partial q} = \frac{\partial U}{\partial q} - T \frac{\partial S}{\partial q} = 0 \quad (43)$$

sei, wenn F die freie Energie, U die Gesamtenergie bedeutet.

¹⁾ W. Kuhn und H. Kuhn, Helv. 29, 1095 (1946).

Für die Abschätzung der Grösse $\partial U/\partial q$ schliessen wir uns den Betrachtungen von *Huggins* (l. c.) und *Flory* (l. c.) an, welche für die Lösung einer hochpolymeren Verbindung in einem niedrig molekularen Lösungsmittel auf halbempirischem Wege die Beziehung finden

$$\frac{\partial U}{\partial q} = \frac{B}{q^2} \tag{44}$$

Hierin ist B eine von der Konzentration unabhängige Konstante, welche in Wirklichkeit sowohl den Abweichungen der Entropie reeller Systeme von der unter idealisierenden Voraussetzungen berechneten Entropie als auch der Existenz einer endlichen Verdünnungswärme Rechnung trägt.

Wenn die Mischungsentropie genau z. B. durch (30) gegeben wäre, so wäre $(B/q^2)dq$ die Wärmemenge, welche dem Systeme zuzuführen ist, wenn einer Lösung, welche einen cm^3 der hochpolymeren Substanz und $q-1 \text{ cm}^3$ Lösungsmittel enthält, bei konstanter Temperatur $dq \text{ cm}^3$ Lösungsmittel zugesetzt werden.

Einen weitem hier nicht berücksichtigten Beitrag zur freien Energie bzw. zum Glied $\partial U/\partial q$ in Gl. (43) liefern diejenigen Netzbogen, welche im gequollenen System energieelastisch beansprucht werden. Wir haben auf diese Tatsache schon zu Beginn von Abschnitt 3 und sodann nochmals am Ende von Abschnitt 3c hingewiesen. Es handelt sich um den Beitrag derjenigen Netzbogen, welche zufällig schon vor der Quellung einen grossen Wert des Parameters h (Abstand zwischen Anfangspunkt und Endpunkt) aufwiesen und welche nach der Quellung auf einen Endpunktsabstand hr gebracht werden, welcher gleich $N_m A_m$ oder etwas grösser als $N_m A_m$ ist. Wie erwähnt, verzichten wir in der vorliegenden Arbeit auf eine Berücksichtigung dieser durch energieelastische Beanspruchungen von Netzbogen hervorgerufenen Auswirkungen. Die Berücksichtigung würde, wie man qualitativ leicht erkennt, bei mässigem Quellungs- und Dehnungsgrade eine Herabsetzung des Quellungsgrades im Quellungsmaximum, sowie eine Steigerung der Rückstellkraft am gequollenen und zusätzlich gedehnten Versuchskörper bewirken.

Die Beziehungen (43, 44) liefern eine gute Übereinstimmung mit der an einer Reihe von Kautschuklösungen in einem weiten Konzentrationsbereich experimentell bestimmten freien Energie. Sie sind auch von *Flory* und *Rehner* (l. c.) zusammen mit dem von letzterem für die Quellungsentropie gefundenen Ausdruck (34a) zur Berechnung des Quellungsgleichgewichts benützt worden. Benützen wir für die Quellungsentropie den Ausdruck (34), so liefert die Bedingung (43), unter Berücksichtigung von (44):

$$RT \frac{q}{M_f} - RT \frac{q}{M_f} q^{-1/3} + \frac{RT}{\varphi_1} \left[\ln \frac{q}{q-1} + (q-1) \left\{ \frac{1}{q} - \frac{1}{q-1} \right\} \right] = \frac{B}{q^2} \tag{45}$$

und dies wird, wenn wir nach M_f auflösen und gleichzeitig den dem Quellungsgleichgewicht entsprechenden q -Wert mit q_{max} bezeichnen:

$$M_f = (q_{\text{max}}^{5/3} - q_{\text{max}}) \frac{\varphi_1 \cdot q}{q_{\text{max}} \ln \frac{q_{\text{max}}}{q_{\text{max}} - 1} - q_{\text{max}} - \frac{\varphi_1 B}{RT}} \left[\text{für } \frac{q_{\text{max}}^{2/3}}{N_m} \ll 1 \right] \tag{46}$$

Setzen wir näherungsweise

$$\ln \frac{q_{\max}}{q_{\max} - 1} = \frac{1}{q_{\max}} + \frac{1}{2} \frac{1}{q_{\max}^2} + \frac{1}{3} \frac{1}{q_{\max}^3} + \frac{1}{4} \frac{1}{q_{\max}^4} + \dots$$

so folgt an Stelle von (46):

$$M_r = (q_{\max}^{5/3} - q_{\max}) \frac{2 \varphi_1 \varrho}{1 - \frac{2 B \varphi_1}{RT} + \frac{2}{3 q_{\max}} + \frac{1}{2 q_{\max}^2} + \dots} \quad \left[\text{für } \frac{q_{\max}^{2/3}}{N_m} \ll 1 \right] \quad (47)$$

Der von *P. J. Flory* und *J. Rehner* an Stelle von (46) auf Grund von (34a) gefundene Ausdruck für M_r lautet:

$$M_r = q_{\max}^{5/3} \frac{\varphi_1 \varrho}{q_{\max}^2 \ln \frac{q_{\max}}{q_{\max} - 1} - q_{\max} - \frac{\varphi_1 B}{RT}} \quad (46a)$$

(Ausdruck von *Flory* u. *Rehner*)

Er unterscheidet sich, wie man sieht, etwas von (46). Der Unterschied (Auftreten des Gliedes $-q_{\max}$ neben $q_{\max}^{5/3}$ in [46]) ist aber so beschaffen, dass eine experimentelle Prüfung an der Erfahrung auf Schwierigkeiten stösst: ist nämlich q_{\max} relativ klein, z. B. gleich 2 oder 3, so ist zwar der Unterschied zwischen (46) und (46a) beträchtlich; gleichzeitig wird aber, wie wir sogleich sehen werden, der Ausdruck (46) in diesem Gebiet unbrauchbar; bei grossen Werten von q_{\max} andererseits sollten (46) bzw. (47) gut brauchbar sein; doch wird hier der Unterschied zwischen (46) und (46a) so geringfügig, dass ein Entscheid durch Vergleich mit der Erfahrung ebenfalls kaum durchführbar ist.

Gültigkeitsgrenzen.

Eine weitere teilweise Verbesserung der Beziehung (46) und im Zusammenhang damit eine wichtige Begrenzung von deren Gültigkeit ergibt sich daraus, dass die Näherung (34) für die beim Quellen auftretende Entropieänderung bei relativ starker Dehnung der Netzbögen ungültig wird. Tatsächlich muss ja (34) bei relativ starker Entknäuelung der Netzbögen durch (42) ersetzt werden.

Setzen wir diese Beziehung an Stelle von (34) in (43) ein, wobei wir gleichzeitig $N_m \gg 1$ voraussetzen, während wir hinsichtlich der übrigen Grössen die bei (47) benützte Näherung anwenden, so erhalten wir:

$$M_r = \frac{q_{\max}^{5/3} - q_{\max} + \frac{q_{\max}^{7/3}}{N_m} + \frac{11}{5} \frac{q_{\max}^3}{N_m^2} + \frac{513}{200} \frac{8}{3} \frac{q_{\max}^{11/3}}{N_m^3} + \dots}{1 - \frac{2 B \varphi_1}{RT} + \frac{2}{3 q_{\max}} + \frac{1}{2 q_{\max}^2} + \dots} \cdot 2 \varphi_1 \varrho \quad (48)$$

oder auch

$$M_f = q_{\max}^{5/3} \frac{\left[1 - \frac{1}{q_{\max}^{2/3}} + \frac{q_{\max}^{2/3}}{N_m} + \frac{11}{5} \left(\frac{q_{\max}^{2/3}}{N_m} \right)^2 + \frac{171}{25} \left(\frac{q_{\max}^{2/3}}{N_m} \right)^3 + \dots \right] 2 \varphi_1 \varrho}{1 - \frac{2 B \varphi_1}{RT} + \frac{2}{3 q_{\max}} + \frac{1}{2 q_{\max}^2} + \dots} \quad (49)$$

Aus Gleichung (49), welche ihrerseits schon eine Näherung darstellt (Voraussetzung $N_m \gg 1$) ersehen wir mit besonderer Deutlichkeit, dass der Gültigkeitsbereich von (47) und (46) vorsichtig beurteilt werden muss.

Zunächst ist ersichtlich, dass (49) unter der Voraussetzung:

$$\frac{q_{\max}^{2/3}}{N_m} \ll 1 \quad (47a)$$

in (47) übergeht. Nun wachsen aber Zähler und Nenner des in (47a) auf der linken Seite stehenden Ausdrucks beim Übergang zu schwach vulkanisierten Proben gleichzeitig an; tatsächlich tritt ein grosses q_{\max} bei schwachen Vulkanisationsgraden und damit bei grossen Werten von N_m (der Anzahl von statistischen Fadenelementen in einzelnen Netzbogen) auf. Es ist daher näher zu untersuchen, unter welchen Bedingungen die Voraussetzung (47a) erfüllt ist.

Wir stellen hierzu fest, dass das Molgewicht M_f des Netzbogens mit der Anzahl N_m der statistischen Fadenelemente im Netzbogen, sowie mit s_m , der Anzahl monomerer Reste im statistischen Fadenelement, und M_g , dem Molgewicht des monomeren Restes verknüpft ist:

$$M_f = N_m s_m M_g \quad (50)$$

Für Kautschuk in Benzol haben wir beispielsweise¹⁾

$$s_m = 2,8; M_g = 68, \text{ also } s_m M_g = 190 \text{ oder } N_m = \frac{M_f}{190}$$

Falls nun die Glieder, welche (49) von (47) unterscheiden, einigermaßen klein sind, und $q_{\max} \gg 1$ (also etwas grösser als 5) ist, wird in erster Näherung

$$M_f = q_{\max}^{5/3} \frac{2 \varphi_1 \varrho}{1 - \frac{2 B \varphi_1}{RT}}$$

Wenn die beim Verdünnen zuzuführende Wärme (proportional B) nicht gross ist, kann der Nenner in dieser Beziehung für eine Abschätzung gleich eins gesetzt werden. Gleichsetzung dieser Beziehung mit (50) gibt dann

$$N_m = \frac{2 \varphi_1 \varrho}{s_m M_g} q_{\max}^{5/3} \text{ oder } \frac{q_{\max}^{2/3}}{N_m} = \frac{s_m M_g}{2 \varphi_1 \varrho} \frac{1}{q_{\max}} \quad (51)$$

¹⁾ W. Kuhn und H. Kuhn, Helv. 26, 1394 (1943).

Nun ist für Benzol φ_1 (das Molvolumen des Lösungsmittels) ungefähr gleich $88 \text{ cm}^3 \text{ Mol}^{-1}$. Mit den weiter angegebenen Zahlen wird dann

$$N_m = \frac{176}{190} q_{\max}^{5/3} \quad \text{oder} \quad \frac{q_{\max}^{2/3}}{N_m} = \frac{190}{176} \frac{1}{q_{\max}} \simeq \frac{1}{q_{\max}} \quad (\text{Näherung für Kautschuk}) \quad (52)$$

Aus (51) bzw. (52) folgt, dass die Bedingung (47a), welche die Gültigkeitsgrenze von (47) festlegt, nur bei einigermaßen grossen Werten von q_{\max} erfüllt ist. Im Falle von Kautschuk muss q_{\max} auf Grund von Gleichung (52) und (49) mindestens etwa 7 oder 10 sein, damit (47) angewendet werden darf. Gleichung (47) kann auf Grund des Gesagten nur etwa im Bereiche

$$\frac{s_m M_g}{2 \varrho \varphi_1} \frac{1}{q_{\max}} \leq 6 \quad \text{bzw.} \quad q_{\max} \geq \frac{s_m M_g}{12 \varrho \varphi_1} \quad (52a)$$

und unter gleichzeitiger Voraussetzung der Bedingung

$$q_{\max} \geq 5 \quad (52b)$$

verwendet werden.

Um für (49) einen übersichtlicheren Ausdruck zu erhalten, setzen wir für genügend grosse Werte von q_{\max} z. B. für $q_{\max} \geq 5$, auf Grund von (52) für Kautschuk näherungsweise

$$\frac{q_{\max}^{2/3}}{N_m} = \frac{1}{q_{\max}}$$

Durch Einsetzen hiervon in (49) erhalten wir als für Kautschuk einigermaßen gültige Näherung:

$$M_f = q_{\max}^{5/3} \frac{1 - \frac{1}{q_{\max}^{2/3}} + \frac{1,1}{q_{\max}} + \frac{2,6}{q_{\max}^2} + \frac{9}{q_{\max}^3} + \dots}{1 - \frac{2 B \varphi_1}{RT} + \frac{2}{3 q_{\max}} + \frac{1}{q_{\max}^2} + \dots} \quad (\text{Näherung für Kautschuk}) \quad (53)$$

Gleichung (53) bzw. die Ausdrücke (48) und (49) gelten unter Vernachlässigung der energieelastischen Beanspruchung von stark gedehnten Netzbogen sowie unter Vernachlässigung des Zerreißen von Netzbogen. Auf Grund von l. c. III kann überlegt werden, dass die beiden hier vernachlässigten Effekte nur im Bereiche relativ kleiner Beträge des Quellungsmaximums q_{\max} (d. h. bei stark vulkanisierten Proben) zu berücksichtigen sind, nämlich nur dann, wenn der Quotient $q_{\max}^{1/3}/N_m$ nicht klein gegen 1 ist. Solange die Grenzbedingung (47a) erfüllt ist, tritt also keine Störung durch die beiden hier nicht berücksichtigten Effekte in Erscheinung. Es folgt, dass (47) in dem oben angegebenen Bereich auch unter Berücksichtigung der Energieelastizität und des Zerreißen der Netzbogen gültig bleibt.

Die besagte Unempfindlichkeit erstreckt sich nicht mehr auf Gleichung (48), (49) bzw. (53). Da sich jedoch die beiden hier nicht berücksichtigten Effekte (Zerreißen von Netzbogen und Auftreten von Energieelastizität) nach dem l. c. III Gesagten teilweise kompensieren, dürften die Beziehungen (48), (49) und (53) auch ausserhalb des Gültigkeitsbereiches von (47) wenigstens für qualitative oder halbquantitative Aussagen brauchbar sein.

4. Rückstellkraft beim Dehnen von gequollenem Kautschuk.

Es ist klar, dass die Beziehung (22,13) bzw. deren Verallgemeinerung auf den dreidimensionalen Fall, auch dann anwendbar bleibt, wenn anschliessend an eine Quellung (Transformation Gleichung [25]) eine Dehnung ohne zusätzliche Quellung (Transformation Gleichung [5]) angeschlossen wird.

Die Gesamttransformation, welche Quellung und Dehnung umfasst lautet dann:

$$x' = \frac{x}{\sqrt{\alpha}} \tau \quad y' = \frac{y}{\sqrt{\alpha}} \tau \quad z' = z \cdot \alpha \cdot \tau \tag{54}$$

Man sieht sofort, dass $dx' \cdot dy' \cdot dz' = dx \cdot dy \cdot dz \cdot \tau^3$ wird. Dabei ist die Anzahl von Netzbogen, deren Endpunkte vor der Transformation im Intervalle x bis $x+dx$, y bis $y+dy$, z bis $z+dz$ lagen, gemäss (24) gleich

$$dG_{\substack{x, x+dx \\ y, y+dy \\ z, z+dz}} = G \frac{B}{4\pi} e^{-\Phi(h)} dx dy dz \tag{55}$$

Die zufolge der Transformation (54) auftretende Entropieänderung wird dann gemäss (22,13):

$$\begin{aligned} & (S - S_0)_{\substack{\text{Dilatation} \\ + \text{Dehnung}}} \\ &= kG \frac{B}{4\pi} \int_{x=-\infty}^{\infty} \int_{y=-\infty}^{\infty} \int_{z=-\infty}^{\infty} e^{-\Phi(h)} [-\Phi(h') + \ln dx' dy' dz' - \Phi(h) - \ln dx dy dz] dx dy dz \\ &= 3kG \ln \tau - kG \frac{B}{4\pi} \iiint e^{-\Phi(h)} [\Phi(h') - \Phi(h)] dx dy dz \end{aligned} \tag{56}$$

Dabei ist

$$h'^2 = x'^2 + y'^2 + z'^2 \tag{57}$$

gesetzt. Es gilt dabei

$$h' = h \cdot t \tau \tag{57a}$$

wobei

$$t = \sqrt{\frac{\sin^2 \vartheta}{\alpha} + \alpha^2 \cos^2 \vartheta} \tag{57b}$$

wenn ϑ der Winkel ist, welchen der Vektor h (vor der Dehnung) mit der Dehnungsrichtung einschloss. Wir stellen fest, dass der in (56) vorkommende Summand

$$3kG \ln \tau = kG \ln q \tag{58}$$

den Intervalltransformationsanteil der Entropieänderung darstellt und dass dieser Anteil genau gleich gross ist wie der Intervalltransformationsanteil der Dilatation ohne Dehnung (Gleichung 26a).

Es hängt dies damit zusammen, dass sich bei der Dehnung des gequollenen Kautschuks ebenso wie bei der des ungequollenen die Intervalltransformationsanteile welche von der Orientierung einerseits, von der Längenänderung der Netzbogen andererseits herühren, gegenseitig kompensieren.

Fügen wir zum Ausdruck (56), welcher die Zustandsänderung der Netzbogen berücksichtigt, den Mischungsanteil (30) (wobei wir wieder bei der Summation den einen der Summanden $kG \ln q$ wegzulassen haben), fassen wir gleichzeitig in (56) diejenigen Volumenelemente dx, dy, dz zusammen, bei welchen der Vektor h vor der Dehnung Werte, die zwischen h und $h+dh$ liegen, besitzt und bei welchen dieser Vektor vor der Dehnung mit der Dehnungsrichtung einen Winkel bildet, der zwischen ϑ und $\vartheta+d\vartheta$ liegt, so erhalten wir als Gesamtentropieänderung für den Übergang aus dem ungedehnten nicht gequollenen zu dem gedehnten gequollenen Zustande

$$(S - S_0)_{\substack{\text{Quellung} \\ \text{Dehnung}}} \text{ total} = kG \ln q - kGB \int_{\vartheta=0}^{\pi} \int_{h=0}^{\infty} e^{-\Phi(h)} [\Phi(hq^{1/2}t) - \Phi(h)] \frac{\sin \vartheta}{2} h^2 dh d\vartheta + k g_1 \ln \frac{1}{q-1} \quad (59)$$

Subtrahieren wir hiervon die der blossen Quellung entsprechende Entropieänderung (31), so erhalten wir die Entropieänderung, welche auftritt, wenn ein Probekörper von $q \text{ cm}^3$ von gequollenem Kautschuk, (in welchem 1 cm^3 lösungsmittelfreier Kautschuk und $[q-1] \text{ cm}^3$ Lösungsmittel enthalten sind), auf das α -fache gedehnt wird (Transformation Gleichung 5):

$$(S - S_0)_{\text{Dehnung}} = -kGB \int_{\vartheta=0}^{\pi} \int_{h=0}^{\infty} e^{-\Phi(h)} [\Phi(hq^{1/2}t) - \Phi(hq^{1/2})] h^2 \frac{\sin \vartheta}{2} d\vartheta dh \quad (60)$$

für $q \text{ cm}^3$ von gequollenem Kautschuk

wobei t die durch (57b) gegebene Funktion von ϑ bedeutet. Wir haben diese Grösse durch q zu teilen, um die Dehnungsentropie von 1 cm^3 des gequollenen Probekörpers zu erhalten. Benützen wir ausserdem für B und Φ die Näherungen (24a) und (24b), so wird

$$(S - S_0)_{\text{Dehnung}} = k \frac{G}{q} q^{2/3} \left[\frac{3}{2} B \int_{\vartheta=0}^{\pi} \int_{h=0}^{\infty} e^{-\frac{3h^2}{2N_m A_m^2}} - \frac{3h^2 t^2}{2N_m A_m^2} \frac{\sin \vartheta}{2} h^2 dh d\vartheta \right] \quad (61)$$

für 1 cm^3 von gequollenem Kautschuk

Hierbei ist offenbar G/q die Anzahl der pro cm^3 des gequollenen Körpers vorhandene Anzahl von Netzbogen, welche wir mit G' bezeichnen wollen. t ist wiederum aus (57b) einzusetzen. Durch Auswertung des Integrals in (61) erhält man dann

$$(S - S_0)_{\text{Dehnung}} = k G' q^{2/3} \left[\frac{3}{2} - \left\{ \frac{1}{\alpha} + \frac{\alpha^2}{2} \right\} \right] \quad (62)$$

für 1 cm^3 von gequollenem Kautschuk

Die Rückstellkraft \mathcal{R} , welche auf den um den Faktor α gedehnten Probekörper wirkt, wenn dessen Querschnitt im ungedehnten Zustande gleich 1 cm^2 gewesen war und dessen Querschnitt im gedehnten

Zustände $1/\alpha \text{ cm}^2$ beträgt, erhalten wir, indem wir (62) nach α differenzieren und mit $-T$ multiplizieren:

$$\mathfrak{R} = -T \frac{\partial S}{\partial \alpha} = kG' T q^{2/3} \left(\alpha - \frac{1}{\alpha^2} \right) \tag{63}$$

Die Spannung pro cm^2 des gedehnten Versuchskörpers wird hieraus:

$$\sigma = \mathfrak{R} \cdot \alpha = kTG' q^{2/3} \left(\alpha^2 - \frac{1}{\alpha} \right) = kTG' q^{-1/3} \left(\alpha^2 - \frac{1}{\alpha} \right) \tag{64}$$

Hierin ist G die Anzahl von Netzbogen pro cm^3 der nicht gequollenen Substanz, G' die pro cm^3 der gequollenen Substanz, q der Quellungsgrad (Definition Gleichung 23).

Die Beziehung (64) stimmt mit der von *Flory* und *Rehner* (l. c.) erhaltenen überein. Der Umstand, dass hier völlige Übereinstimmung vorliegt, während bei den Formeln für das Quellungsgleichgewicht ein kleiner Unterschied vorlag (Gleichungen 46 und 46a), geht darauf zurück, dass sich das bei uns vorhandene Intervall-dilatationsglied $kG \ln q$ bei der Bildung der Differenz zwischen (59) und (31) weghebt.

Sollen Entropie und Rückstellkraft in höherer als der ersten Näherung angegeben werden, so ist B und Φ in (60) aus (38) und (36) einzusetzen.

Das in (60) vorkommende Integral

$$kGB \int_0^\infty e^{-\Phi(h)} (\Phi(h \cdot q^{1/3}) h^2 dh \int_{\vartheta=0}^\pi \frac{\sin \vartheta}{2} d\vartheta = kGB \int_{h=0}^\infty e^{-\Phi(h)} \Phi(h \cdot q^{1/3}) h^2 dh$$

ist als Teil von Gleichung (42) angegeben worden. Um den Wert des Integrals

$$-kGB \int_{\vartheta=0}^\pi \int_{h=0}^\infty e^{-\Phi(h)} \Phi \left(h \cdot q^{1/3} \sqrt{\frac{\sin^2 \vartheta}{\alpha} + \alpha^2 \cos^2 \vartheta} \right) h^2 \frac{\sin \vartheta}{2} dh d\vartheta$$

zu finden, benützen wir für $e^{-\Phi(h)}$ die Reihenentwicklung (37), und setzen $h \cdot q^{1/3} \cdot t$ als Argument anstatt h in (36) ein. Ausserdem beachten wir (38). Für die Entropieänderung pro cm^3 des auf dem Quellungsgrade q befindlichen, um den Dehnungsparameter α gedehnten Kautschuks, ergibt sich dann insgesamt

$$\begin{aligned} & (S - S_0)_{\text{Dehnung}} \\ & \text{für einen cm}^3 \text{ von} \\ & \text{gequollenem Kautschuk} \\ & = -kG' \frac{q^{2/3} \left[\frac{3}{2} - \frac{1}{N_m} \frac{21}{8} + \frac{1}{N_m^2} \frac{99}{64} + \frac{1}{N_m^3} \frac{4257}{200} \right] + q^{4/3} \left[\frac{1}{N_m} \frac{3}{4} - \frac{1}{N_m^2} \frac{189}{80} + \frac{1}{N_m^3} \frac{9603}{3200} \right] + q^2 \left[\frac{1}{N_m^2} \frac{11}{10} - \frac{1}{N_m^3} \frac{1059}{200} \right] + q^{5/3} \frac{1}{N_m^3} \frac{513}{200} + \dots}{1 - \frac{1}{N_m} \frac{3}{4} + \frac{1}{N_m^2} \frac{13}{160} + \frac{1}{N_m^3} \frac{72}{25} + \dots} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& -3kG' \left\{ \left(\frac{2}{3\alpha} + \frac{\alpha^2}{3} \right) q^{2/3} \left(\frac{1}{2} - \frac{1}{N_m} \frac{7}{8} + \frac{1}{N_m^2} \frac{33}{64} + \frac{1}{N_m^3} \frac{1419}{200} \right) + \frac{1}{5} \left(\frac{8}{3\alpha^2} + \frac{4}{3}\alpha + \alpha^4 \right) q^{4/3} \left(\frac{1}{N_m^4} - \frac{1}{N_m^2} \frac{63}{80} + \frac{1}{N_m^3} \frac{3201}{3200} \right) \right. \\
& + \frac{1}{7} \left(\frac{16}{5\alpha^3} + \frac{24}{15} + \frac{6}{5}\alpha^3 + \alpha^6 \right) q^2 \left(\frac{1}{N_m^2} \frac{11}{30} - \frac{1}{N_m^3} \frac{363}{200} \right) \\
& \left. + \frac{1}{9} \left(\frac{128}{35\alpha^4} + \frac{64}{35\alpha} + \frac{48}{35}\alpha^2 + \frac{8}{7}\alpha^5 + \alpha^8 \right) \frac{1}{N_m^3} q^{8/3} \frac{171}{200} \right\} \left(\frac{1}{1 - \frac{1}{N_m} \frac{3}{4} + \frac{1}{N_m^2} \frac{13}{160} + \frac{1}{N_m^3} \frac{72}{25}} \right)
\end{aligned}$$

Analog zu (63) und (64) erhalten wir hieraus für die Rückstellkraft, welche auf den um den Faktor α gedehnten Probekörper wirkt, wenn dessen Querschnitt im ungedehnten Zustande gleich 1 cm^2 gewesen war:

$$\begin{aligned}
R &= kG'T \left\{ \left(\alpha - \frac{1}{\alpha^2} \right) q^{2/3} \left(1 - \frac{1}{N_m} + \frac{1}{N_m^2} \frac{1}{5} + \frac{1}{N_m^3} \frac{9233}{800} + \dots \right) \right. \\
& + \left(6\alpha^3 + 2 - \frac{8}{\alpha^3} \right) \frac{1}{10} q^{4/3} \left(\frac{1}{N_m} - \frac{1}{N_m^2} \frac{12}{5} + \frac{1}{N_m^3} \frac{53}{25} + \dots \right) \\
& \left. + \left(10\alpha^5 + 6\alpha^2 - \frac{16}{\alpha^4} \right) \frac{33}{350} q^2 \left(\frac{1}{N_m^2} - \frac{1}{N_m^3} \frac{21}{5} + \dots \right) + \dots \right\} \quad (65)
\end{aligned}$$

und für die Spannung σ pro cm^2 des gedehnten Versuchskörpers:

$$\begin{aligned}
\sigma &= kG' \cdot T \left\{ \left(\alpha^2 - \frac{1}{\alpha} \right) q^{2/3} \left(1 - \frac{1}{N_m} + \frac{1}{N_m^2} \frac{1}{5} + \frac{1}{N_m^3} \frac{9233}{800} + \dots \right) \right. \\
& + \left(6\alpha^4 + 2\alpha - \frac{8}{\alpha^2} \right) \frac{1}{10} q^{4/3} \left(\frac{1}{N_m} - \frac{1}{N_m^2} \frac{12}{5} + \frac{1}{N_m^3} \frac{53}{25} + \dots \right) \\
& \left. + \left(10\alpha^6 + 6\alpha^3 - \frac{16}{\alpha^3} \right) \frac{33}{350} q^2 \left(\frac{1}{N_m^2} - \frac{1}{N_m^3} \frac{21}{5} + \dots \right) + \dots \right\} \quad (66)
\end{aligned}$$

oder auch

$$\begin{aligned}
\sigma &= kG'T \left(\alpha^2 - \frac{1}{\alpha} \right) q^{2/3} \left\{ 1 - \frac{1}{N_m} + \frac{1}{N_m^2} \frac{1}{5} + \frac{1}{N_m^3} \frac{9233}{800} \right. \\
& \left. + \frac{6\alpha^3 + 8}{\alpha} \frac{1}{10} \frac{q^{2/3}}{N_m} \left(1 - \frac{1}{N_m} \frac{12}{5} + \frac{1}{N_m^2} \frac{53}{25} \right) + \frac{10\alpha^6 + 16\alpha^3 + 16}{\alpha^2} \frac{q^{4/3}}{N_m^2} \frac{33}{350} \left(1 - \frac{21}{5N_m} \right) \right\} \quad (66a)
\end{aligned}$$

Man erkennt sofort, dass (63) und (64) als erste Näherung von (65) und (66) aufzufassen sind. Man erkennt, dass die Spannung bei steigendem Dehnungsparameter α bei einem Präparat, für welches $q > 1$ ist, relativ stärker zunimmt als bei einem nicht gequollenen Präparat, bei welchem $q = 1$ ist.

Zu den Beziehungen (65), (66) und (66a) ist wiederum zu bemerken, dass darin die Auswirkungen der energieelastischen Beanspruchung und des Zerreißens der Netzbogen nicht berücksichtigt sind. Auf Grund von l. c. III kann überlegt werden, dass die beiden nicht berücksichtigten Effekte nur unter der Voraussetzung

$$\frac{\alpha^2 q^{2/3}}{N_m} \ll 1 \quad (66b)$$

keine Rolle spielen. Wie im Falle der Beziehungen (46) bis (53) ist daher der Anwendungsbereich der Beziehungen (63) bis (66a) mit Vorsicht zu beurteilen. (Näheres hierüber siehe eine später zu veröffentlichende Arbeit.)

5. Optische Anisotropie.

a) Einfluss der Orientierung und Entknäuelung der Netzbogen beim Dehnen von gequollenem Kautschuk.

Nehmen wir an, dass die optische Anisotropie des einzelnen statistischen Fadenelementes durch ein Rotationsellipsoid dargestellt werden kann mit einer Polarisierbarkeit α_1' parallel zur Längsachse des Fadenelementes und mit einer Polarisierbarkeit α_2' senkrecht dazu, so ist wie von *W. Kuhn* und *F. Grün* (l. c. II) gezeigt wurde, auch die Polarisierbarkeit des Gesamtfadens, welcher aus N_m statistischen Fadenelementen besteht, dessen Enden im Abstände h voneinander festgehalten werden, durch ein Rotationsellipsoid dargestellt mit einer Polarisierbarkeit γ_1 parallel zur Richtung des Vektors h und einer Polarisierbarkeit γ_2 senkrecht dazu.

Dabei ist nach *W. Kuhn* und *F. Grün*

$$\gamma_1 = N_m \left[\frac{\alpha_1' + 2\alpha_2'}{3} + \frac{2}{3}(\alpha_1' - \alpha_2') \left(1 - \frac{3}{\beta} \frac{h}{N_m A_m} \right) \right] \quad (67a)$$

$$\gamma_2 = N_m \left[\frac{\alpha_1' + 2\alpha_2'}{3} - \frac{1}{3}(\alpha_1' - \alpha_2') \left(1 - \frac{3}{\beta} \frac{h}{N_m A_m} \right) \right] \quad (67b)$$

$$\begin{aligned} \gamma_1 - \gamma_2 &= N_m (\alpha_1' - \alpha_2') \left[1 - \frac{3}{\beta} \frac{h}{N_m A_m} \right] \\ &= N_m (\alpha_1' - \alpha_2') \left[\frac{3}{5} \left(\frac{h}{N_m A_m} \right)^2 + \frac{36}{175} \left(\frac{h}{N_m A_m} \right)^4 + \frac{108}{875} \left(\frac{h}{N_m A_m} \right)^6 + \dots \right] \end{aligned} \quad (67c)$$

β ist die inverse *Langevin'sche* Funktion des Argumentes $h/N_m A_m$ und lautet, in eine Reihe entwickelt:

$$\beta = 3 \frac{h}{N_m A_m} + \frac{9}{5} \left(\frac{h}{N_m A_m} \right)^3 + \frac{297}{175} \left(\frac{h}{N_m A_m} \right)^5 + \frac{1539}{875} \left(\frac{h}{N_m A_m} \right)^7 + \dots \quad (67d)$$

Auch der weitere Gang der Berechnung, durch welchen die beim Dehnen des Kautschuks erfolgende Orientierung und Längenänderung der Netzbogen festgestellt und zur Bestimmung der Polarisierbarkeit des Gesamtmediums benützt wird, ist in der erwähnten Arbeit von *W. Kuhn* und *F. Grün* für nicht gequollenen Kautschuk angegeben worden. (Es ist dort allerdings im Zahlkoeffizienten der höheren Näherungen ein Fehler unterlaufen.) Die Betrachtung ist sinngemäss auf die Doppelbrechung bei der Dehnung von gequollenem Kautschuk zu übertragen.

Wenn der Vektor h eines gegebenen Netzbogens mit der z -Richtung (der Dehnungsrichtung) einen Winkel ϑ' und wenn dessen Projektion auf die x - y -Ebene mit der x -Richtung einen Winkel φ

bildet, so ist der Beitrag, den dieser Netzbogen zur Polarisierbarkeit des Gesamtmediums nach der z-Richtung liefert, gleich

$$\beta_{\parallel} = \gamma_1 \cos^2 \vartheta' + \gamma_2 \sin^2 \vartheta' \quad (68)$$

und zur Polarisierbarkeit des Gesamtmediums nach der x-Richtung:

$$\beta_{\perp} = (\gamma_1 - \gamma_2) \sin^2 \vartheta' \cos^2 \varphi + \gamma_2 \quad (68a)$$

Wir beachten weiter, dass die Anzahl von Netzbogen pro cm^3 der ungequollenen Substanz, deren Vektor h einen zwischen h und $h+dh$ liegenden Betrag besitzt und mit der z-Richtung einen zwischen ϑ und $\vartheta+d\vartheta$ liegenden Winkel einschliesst, während seine Projektion auf die x-y-Ebene mit der x-Achse einen zwischen φ und $\varphi+d\varphi$ liegenden Winkel bildet, in Verallgemeinerung von (24) unter Beachtung der gleichmässigen Richtungsverteilung im ungedehnten Zustande gleich ist:

$$dG_{\substack{h, h+dh \\ \vartheta, \vartheta+d\vartheta \\ \varphi, \varphi+d\varphi}} = G \frac{B}{4\pi} e^{-\Phi(h)} \sin \vartheta h^2 dh d\varphi d\vartheta \quad (68b)$$

Nach Quellung auf den Quellungsgrad q und nachheriger Dehnung des gequollenen Körpers um den Dehnungsparameter α ist die Länge dieser Vektoren h geändert auf

$$h' = h q^{1/3} \sqrt{\frac{\sin^2 \vartheta}{\alpha} + \alpha^2 \cos^2 \vartheta} = h \tau \cdot t \quad (68c)$$

wobei τ und t durch (23) bzw. durch (57b) definiert sind. Es ist dann weiter

$$\text{tg}^2 \vartheta' = \frac{\text{tg}^2 \vartheta}{\alpha^3} \quad (68d)$$

und

$$\sin^2 \vartheta' = \frac{\sin^2 \vartheta}{\alpha} \frac{1}{\frac{\sin^2 \vartheta}{\alpha} + \alpha^2 \cos^2 \vartheta} \quad (68e)$$

$$\cos^2 \vartheta' = \alpha^2 \cos^2 \vartheta \frac{1}{\frac{\sin^2 \vartheta}{\alpha} + \alpha^2 \cos^2 \vartheta} \quad (68f)$$

Den Beitrag, den die Netzbogen (68b) zur Anisotropie der Polarisierbarkeit der Volumeneinheit des gequollenen Körpers geben, erhalten wir, indem wir (68b) zunächst durch q teilen, also G durch G' ersetzen und mit $(\beta_{\parallel} - \beta_{\perp})$ multiplizieren. Bei der Berechnung von β_{\parallel} und β_{\perp} gemäss (68) und (68a) ist γ_1 und γ_2 aus (67a) und (67b) einzusetzen, wobei jedoch in (67a) und (67b) die Grösse h durch h' (Gleichung 68c) zu ersetzen ist.

Die gesamte Anisotropie der Polarisierbarkeit, welche wir in Anlehnung an früher benützte Bezeichnungen mit $G' (\beta_{\parallel} - \beta_{\perp})$ bezeichnen wollen, ergibt sich durch Integration zu

$$G'(\bar{\beta}_{\parallel} - \bar{\beta}_{\perp}) = G' \frac{B}{4\pi} \int_{\vartheta=0}^{\pi} \int_{\varphi=0}^{2\pi} \int_{h=0}^{\infty} e^{-\varphi(h)} (\beta_{\parallel} - \beta_{\perp}) h^2 \sin \vartheta \, dh \, d\varphi \, d\vartheta \quad (69)$$

Die Integration hinsichtlich φ lässt sich sofort durchführen. Es ist

$$\int_0^{2\pi} (\beta_{\parallel} - \beta_{\perp}) \, d\varphi = 2\pi(\gamma_1 - \gamma_2) \left[\cos^2 \vartheta' - \frac{1}{2} \sin^2 \vartheta' \right] \quad (69a)$$

$$= 2\pi(\gamma_1 - \gamma_2) \frac{\alpha^2 \cos^2 \vartheta - \frac{1}{2} \frac{1}{\alpha} \sin^2 \vartheta}{\alpha^2 \cos^2 \vartheta + \frac{1}{\alpha} \sin^2 \vartheta} \quad (69b)$$

Einsetzen dieses Ausdruckes in (69) unter Berücksichtigung von (67c) liefert jetzt:

$$G'(\bar{\beta}_{\parallel} - \bar{\beta}_{\perp}) = G' B \int_{\vartheta=0}^{\pi} \int_{h=0}^{\infty} e^{-\varphi(h)} (\gamma_1 - \gamma_2) \frac{\alpha^2 \cos^2 \vartheta - \frac{1}{2\alpha} \sin^2 \vartheta}{\alpha^2 \cos^2 \vartheta + \frac{1}{\alpha} \sin^2 \vartheta} h^2 \frac{\sin \vartheta}{2} \, dh \, d\vartheta$$

Hierin ist $\gamma_1 - \gamma_2$ die Funktion (67c) in welcher h durch h' (Gleichung 68c) ersetzt ist.

Die Auswertung kann analog zur Auswertung von Gleichung (59) dadurch erfolgen, dass $e^{-\varphi(h)}$ aus (37) eingesetzt wird. Wir erhalten dann

$$\begin{aligned} G'(\bar{\beta}_{\parallel} - \bar{\beta}_{\perp}) = G'(\alpha_1' - \alpha_2') & \left\{ \frac{1}{5} \left(\alpha^2 - \frac{1}{\alpha} \right) q^{2/3} \left(1 - \frac{1}{N_m} + \frac{1}{N_m^2} \frac{1}{5} + \frac{1}{N_m^3} \frac{9233}{800} + \dots \right) \right. \\ & + \frac{2}{175} \frac{1}{N_m} q^{4/3} \left(6\alpha^4 + 2\alpha - \frac{8}{\alpha^2} \right) \left(1 - \frac{1}{N_m} \frac{12}{5} + \frac{1}{N_m^2} \frac{53}{25} \right) \\ & \left. + \frac{6}{875} \frac{1}{N_m^2} q^2 \left(10\alpha^6 + 6\alpha^3 - \frac{16}{\alpha^3} \right) \left(1 - \frac{1}{N_m} \frac{21}{5} \right) + \dots \right\} \quad (70) \end{aligned}$$

Für ungequollenen Kautschuk wäre hierin $q=1$ und $G'=G$ zu setzen. Wird dann zudem $\alpha=1+\gamma$ und $\gamma \ll 1$ gesetzt, sowie $N_m \gg 1$ angenommen, so geht diese Beziehung über in

$$G'(\bar{\beta}_{\parallel} - \bar{\beta}_{\perp}) = G'(\alpha_1' - \alpha_2') \frac{3}{5} \gamma \quad (\text{für nicht gequollene Substanz}) \quad (70a)$$

eine Beziehung, welche schon 1942 von *W. Kuhn* und *F. Gr \ddot{u} n* (l. c. II) angegeben wurde (dortige Gleichung 67).

b) Einfluss des Brechungsindex des Einbettungsmediums.

Wir haben im vorigen die Polarisierbarkeit des statistischen Fadenelementes parallel und senkrecht zur Längsachse des Elementes mit α_1' und α_2' bezeichnet. Befänden sich die statistischen Fadenelemente weit getrennt voneinander im Vakuum, so wären α_1' und α_2' Größen, welche für das statistische Element ein für allemal bestimmt

werden könnten. Sind aber die Teilchen in einem isotropen oder nahezu isotropen Medium eingebettet, so ist das beispielsweise in Richtung der Teilchenachse unter Wirkung der Feldstärke $\mathcal{E}=1$ entstehende elektrische Moment sowohl von der Polarisierbarkeit des Teilchens als auch von der des Einbettungsmediums abhängig. Auch bei optisch isotropen aber geometrisch anisotropen Teilchen, z. B. bei Glasstäbchen, welche sich in einem Medium befinden, dessen Brechungsindex von dem des Teilchens verschieden ist, findet eine sogenannte Stäbchendoppelbrechung statt.

Bei statistischen Fadenelementen, welche sowohl geometrisch als auch optisch anisotrop sind, überlagern sich Eigendoppelbrechung und Formdoppelbrechung. Eine strenge Berücksichtigung der optischen Wechselwirkung zwischen anisotropen Teilchen und umgebender Flüssigkeit wird, da in vielen Fällen spezifische Effekte auftreten werden, schwierig sein. Eine Möglichkeit, die Wechselwirkung zu berücksichtigen, ist von *W. Kuhn* und *H. Kuhn*¹⁾ in einer vor einiger Zeit erschienenen Arbeit angegeben worden. Sie stützt sich auf eine Arbeit von *R. Gans*²⁾, welche das Problem eines aus doppelbrechender Substanz bestehenden Rotationsellipsoids behandelt, wenn letzteres sich in einem isotropen Medium mit dem Brechungsindex n_0 befindet. Es wird dann angenommen, dass die optische Achse des doppelbrechenden Materials mit der Figurenachse des Rotationsellipsoids zusammenfällt, dass also der eine Hauptbrechungsindex n_a in der Figurenachse liegt, während der Brechungsindex senkrecht zur Rotationsachse des Ellipsoids gleich n_b ist.

Gans berechnet nun das elektrische Moment, welches an dem im isotropen Medium eingebetteten Ellipsoid zufolge Auftretens freier Ladungen an der Grenzfläche zwischen Ellipsoid und Medium auftritt, also die zusätzliche Polarisierbarkeit α'_1 in der Figurenachse und α'_2 senkrecht dazu. Für den Fall, dass das betrachtete Rotationsellipsoid sehr langgestreckt ist, gilt nach *Gans*:

$$\alpha'_1 = \frac{v}{4\pi} (n_a^2 - n_0^2); \alpha'_2 = \frac{v}{4\pi} 2 n_0^2 \frac{n_b^2 - n_0^2}{n_b^2 + n_0^2} \quad (71)$$

Dabei ist v das Volumen des Rotationsellipsoids.

Es gilt also

$$\alpha'_1 - \alpha'_2 = \frac{v}{4\pi} \left[n_a^2 - n_0^2 - \frac{2 n_0^2 n_b^2 - 2 n_0^4}{n_b^2 + n_0^2} \right]$$

oder nach einiger Umformung:

$$\alpha'_1 - \alpha'_2 = \frac{v}{4\pi} \left[n_a^2 - n_b^2 + \frac{(n_b^2 - n_0^2)^2}{n_b^2 + n_0^2} \right] \quad (71a)$$

¹⁾ *W. Kuhn* und *H. Kuhn*, *Helv.* **26**, 1394 (1943).

²⁾ *R. Gans*, *Ann. Phys.* [4] **37**, 881 (1912).

Es ist also dieser Wert, der auch für $n_a=n_b$ aber $n_b \neq n_o$ (isotropes Stäbchen in isotropem Medium mit anderem Brechungsindex) nicht verschwindet, für $(\alpha_1' - \alpha_2')$ in (70) oder 70a) einzusetzen.

Im übrigen gelangen wir von (70) und (70a) in einfacher Weise zur Differenz $n_{||} - n_{\perp}$ der Brechungsindizes parallel und senkrecht zur Dehnungsrichtung nach l. c. II gilt nämlich:

$$n_{||} - n_{\perp} = \frac{(n_o^2 + 2)^2}{6 n_o} \frac{4\pi}{3} G' (\bar{\beta}_{||} - \bar{\beta}_{\perp}) \tag{72}$$

Es gilt also auf Grund von (70)

$$n_{||} - n_{\perp} = G' \frac{(n_o^2 + 2)^2}{n_o} \frac{v}{18} \left[n_a^2 - n_b^2 + \frac{(n_b^2 - n_o^2)^2}{n_b^2 + n_o^2} \right] \left\{ \frac{1}{5} \left(\alpha^2 - \frac{1}{\alpha} \right) q^{2/3} \left(1 - \frac{1}{N_m} + \frac{1}{N_m^2} \frac{1}{5} + \frac{1}{N_m^3} \frac{9233}{800} \right) \right. \\ \left. + \frac{2}{175} \left(6\alpha^4 + 2\alpha - \frac{8}{\alpha^2} \right) q^{4/3} \frac{1}{N_m} \left(1 - \frac{1}{N_m} \frac{12}{5} + \frac{1}{N_m^2} \frac{53}{25} \right) + \frac{6}{875} \left(10\alpha^6 + 6\alpha^3 - \frac{16}{\alpha^3} \right) \frac{q^2}{N_m^2} \left(1 - \frac{1}{N_m} \frac{21}{5} \right) \right\}$$

oder auch (73)

$$n_{||} - n_{\perp} = G' \frac{(n_o^2 + 2)^2}{n_o} \frac{v}{18} \left[n_a^2 - n_b^2 + \frac{(n_b^2 - n_o^2)^2}{n_b^2 + n_o^2} \right] \frac{1}{5} \left(\alpha^2 - \frac{1}{\alpha} \right) q^{2/3} \\ \left\{ \left(1 - \frac{1}{N_m} + \frac{1}{N_m^2} \frac{1}{5} + \frac{1}{N_m^3} \frac{9233}{800} \right) + \frac{2}{35} \frac{6\alpha^3 + 8}{\alpha} \frac{q^{2/3}}{N_m} \left(1 - \frac{1}{N_m} \frac{12}{5} + \frac{1}{N_m^2} \frac{53}{25} \right) \right. \\ \left. + \frac{6}{175} \frac{10\alpha^6 + 16\alpha^3 + 16}{\alpha^2} \frac{q^{4/3}}{N_m^2} \left(1 - \frac{1}{N_m} \frac{21}{5} \right) + \dots \right\} \tag{73a}$$

Bei Benützung der ersten Näherung von (70), ohne Ersatz von $(\alpha_1' - \alpha_2')$ durch (71a) käme

$$n_{||} - n_{\perp} = \frac{(n_o^2 + 2)^2}{n_o} \frac{2\pi}{45} G' (\alpha_1' - \alpha_2') \left(\alpha^2 - \frac{1}{\alpha} \right) q^{2/3} \quad \text{(Näherung)} \tag{73b}$$

und für den Fall, dass $\alpha = 1 + \gamma$ und $\gamma \ll 1$ gesetzt wird:

$$n_{||} - n_{\perp} = \frac{(n_o^2 + 2)^2}{n_o} \frac{2\pi}{15} G' (\alpha_1' - \alpha_2') q^{2/3} \cdot \gamma \tag{73c}$$

Diese Beziehung geht für $q=1$ (nicht gequollener Kautschuk) in eine von *W. Kuhn* und *F. Gr \ddot{u} n* angegebene Beziehung (l. c. II Gleichung 69) über.

In den Beziehungen (73) ist der Tatsache der energielastischen Beanspruchung und des Zerrei \ddot{u} ssens maximal gedehnter Netzbogen keine Rechnung getragen. Dieser Effekt tritt, wie bei Gleichung (66a) erw \ddot{a} hnt, nur dann praktisch in Erscheinung, wenn der Quotient $q^{2/3} \alpha^2 / N_m$ nicht mehr klein gegen 1 ist. Er wirkt sich, sobald er in Erscheinung tritt, dahin aus, dass die Vektoren h der zerrissenen Netzbogen wie im ungedehnten Zustand beliebig orientiert sind, dass also die zerrissenen Netzbogen zur Doppelbrechung des Mediums nichts beitragen. Es folgt, dass die zu erwartende Doppelbrechung mit zunehmendem Dehnungsparameter α etwas schw \ddot{a} cher ansteigt als man auf Grund von Beziehung (73) erwartet.

6. Quotient aus Doppelbrechung und Spannung.

In der bereits mehrmals zitierten Arbeit von *W. Kuhn* und *F. Grün* (l. c. II) war gezeigt worden, dass für vulkanisierten Kautschuk erwartet werden darf, dass das Verhältnis von Doppelbrechung zur Spannung in erster Näherung unabhängig vom Dehnungsgrad und vom Vulkanisationsgrad bzw. vom Elastizitätsmodul sei, eine Aussage, welche aus Literaturangaben, insbesondere auf Grund von Messungen von *P. Rossi* bestätigt werden konnte.

Es ist daher interessant zu sehen, was hinsichtlich dieses Quotienten vorauszusehen ist, wenn wir vom lösungsmittelfreien zum gequollenen Kautschuk übergehen. Für den allgemeinen Fall erhalten wir sofort aus (73) und (66):

$$\frac{n_{\parallel} - n_{\perp}}{\sigma} = \frac{(n_0^2 + 2)^2}{n_0} \frac{v}{18} \left[n_a^2 - n_b^2 + \frac{(n_b^2 - n_0^2)^2}{n_b^2 + n_0^2} \right] \frac{1}{5 k T}$$

$$\left(1 - \frac{1}{N_m} + \frac{1}{N_m^2} + \frac{1}{N_m^3} \frac{9233}{800} \right) + \frac{2}{35} \frac{6\alpha^3 + 8q^{2/3}}{\alpha N_m} \left(1 - \frac{1}{N_m} + \frac{1}{N_m^2} \frac{53}{25} \right) + \frac{6}{175} \frac{10\alpha^6 + 16\alpha^3 + 16q^{4/3}}{\alpha^2 N_m^2} \left(1 - \frac{1}{N_m} + \frac{21}{5} \right)$$

$$\left(1 - \frac{1}{N_m} + \frac{1}{N_m^2} + \frac{1}{N_m^3} \frac{9233}{800} \right) + \frac{1}{10} \frac{6\alpha^3 + 8q^{2/3}}{\alpha N_m} \left(1 - \frac{1}{N_m} + \frac{1}{N_m^2} \frac{53}{25} \right) + \frac{33}{350} \frac{10\alpha^6 + 16\alpha^3 + 16q^{4/3}}{\alpha^2 N_m^2} \left(1 - \frac{1}{N_m} + \frac{21}{5} \right)$$
(74)

oder auch

$$\frac{n_{\parallel} - n_{\perp}}{\sigma} = \frac{(n_0^2 + 2)^2}{n_0} \frac{v}{18} \left[n_a^2 - n_b^2 + \frac{(n_b^2 - n_0^2)^2}{n_b^2 + n_0^2} \right] \frac{1}{5 k T} \left\{ 1 - \frac{3}{70} \frac{q^{2/3}}{N_m} \left(1 - \frac{1}{N_m} + \frac{1}{N_m^2} \frac{13}{25} \right) \frac{6\alpha^3 + 8}{\alpha} \right.$$

$$\left. - \frac{3}{50} \frac{q^{4/3}}{N_m^2} \left(1 - \frac{1}{N_m} + \frac{16}{5} \right) \frac{10\alpha^6 + 16\alpha^3 + 16}{\alpha^2} + \frac{3}{700} \frac{q^{4/3}}{N_m^2} \left(1 - \frac{1}{N_m} + \frac{14}{5} \right) \frac{36\alpha^6 + 96\alpha^3 + 64}{\alpha^2} + \dots \right\}$$
(74a)

Bei Benützung von (73b) anstelle von (73) und von (64) anstelle von (66) käme entsprechend:

$$\frac{n_{\parallel} - n_{\perp}}{\sigma} = \frac{(n_0^2 + 2)^2}{n_0} \frac{2\pi}{45} (\alpha_1' - \alpha_2') \frac{1}{k T}$$
(74b)

Es wäre also in erster Näherung der Quotient aus Dehnungs-doppelbrechung und Spannung nicht nur vom Vulkanisationsgrade, sondern auch vom Quellungsgrade des Kautschuks unabhängig.

Zu (74b) ist die Bemerkung anzufügen, dass der Faktor $(n^2 + 2)^2/n_0$ den Einfluss des Brechungsindex nicht vollständig wiedergibt, indem auch $(\alpha_1' - \alpha_2')$ nach (71a) oder ähnlichen Beziehungen, welche an deren Stelle treten, vom Brechungsindex des Einbettungsmediums abhängig ist. Für irgendwie genaue Prüfungen wird man auf (74) oder (74a) zurück greifen. Wir sehen, dass sowohl beim ungequollenen Kautschuk (für $q=1$) und in vermehrter Masse beim gequollenen Kautschuk ein Abfallen des Quotienten aus Doppelbrechung und

Spannung bei zunehmender Dehnung zu erwarten ist. Formeln für den ungequollenen Kautschuk, welche mit (74) und (74a) gleichbedeutend sind, sind bereits von *W. Kuhn* und *F. Gr \ddot{u} n* angegeben worden (l. c. II).

Es muss noch bemerkt werden, dass in vielen Fällen anstelle der Reihenentwicklung (74a) eine abgekürzte Formel, welche für schwache Dehnung (Dehnungsparameter α ungefähr gleich 1) gültig ist, verwendet werden kann:

$$\frac{n_{\parallel} - n_{\perp}}{\sigma} = \frac{(n_0^2 + 2)^2}{n_0} \frac{v}{18} \left[n_a^2 - n_b^2 + \frac{(n_b^2 - n_0^2)^2}{n_b^2 + n_0^2} \right] \frac{1}{5 kT} \left\{ 1 - \frac{3 q^{2/3}}{5 N_m} - \frac{42 q^{4/3}}{25 N_m^2} \right\} \quad (74c)$$

Sie zeigt in besonders übersichtlicher Weise, dass der Quotient mit steigendem Quellungsgrad abnehmen sollte.

Dieser Effekt (Abnahme des Quotienten $(n_{\parallel} - n_{\perp})/\sigma$ für schwache Dehnungen mit wachsendem Quellungsgrad) sollte bei Berücksichtigung des Energieanteils der Rückstellkraft noch ausgeprägter sein als gemäss (74c), indem der Energieanteil der Rückstellkraft mit wachsendem q zunimmt, der Nenner σ von (74c) also gegenüber dem Zähler entsprechend verstärkt anwächst.

Ebenso ist zu erwarten, dass der Quotient $(n_{\parallel} - n_{\perp})/\sigma$ bei konstantem Quellungsgrad mit zunehmender Dehnung α stärker abfällt als man gemäss Gl. (74) erwartet, indem mit wachsendem Dehnungsgrade in zunehmendem Masse die energielastischen neben den statistischen Rückstellkräfte auftreten, welche den Nenner von (74) vergrössern.

Die Erscheinung des Zerreißen von Netzbogen übt dagegen auf den Betrag des Quotienten $(n_{\parallel} - n_{\perp})/\sigma$ offenbar keinen merklichen Einfluss aus, indem die zerrissenen Netzbogen weder zur optischen Anisotropie noch zur Rückstellkraft einen Beitrag leisten.

Der Vergleich der erhaltenen Beziehungen mit der Erfahrung soll in einer anschliessenden Arbeit behandelt werden.

Zusammenfassung.

Das Quellungsgleichgewicht sowie das elastische und optische Verhalten von gequollenem Kautschuk und ähnlichen gequollenen Hochpolymeren wird in erster und höherer Näherung behandelt; durch Übergang zum nicht gequollenen Präparat ergibt sich ein Vergleich mit den für das elastische und optische Verhalten der lösungsmittelfreien Substanz geltenden Beziehungen.

In einem die grundsätzliche Frage der Permutationsglieder behandelnden Abschnitt wird darauf hingewiesen, dass eine Vertauschbarkeit der Netzbögen im vulkanisierten Kautschuk, welche in häufig benützten Ansätzen vorausgesetzt wird, den Tatsachen widerspricht. Es wird die Frage geprüft, wie sich die Nichtvertauschbarkeit der Netzbögen auf die für die Zustandswahrscheinlichkeit aufzustellenden Ansätze auswirkt.

Es wird dabei gezeigt, dass bei Berechnung der Entropieänderung, welche die einzelnen Netzbögen des Kautschuks beim Dehnen erfahren, die Tatsache berücksichtigt werden muss, dass die apriori-

Wahrscheinlichkeit dafür, dass die Zustandsvariablen, welche die Knäuelung und die Orientierung eines herausgegriffenen Netzbogens beschreiben, in ein bestimmtes Intervall entfallen, proportional der Grösse des genannten Intervalls ist und dass die Grösse dieses Intervalls beispielsweise bei der Dehnung oder Quellung von Kautschuk mit verändert (d. h. dilatiert oder kontrahiert) wird. Berücksichtigt man den Intervalldilationsanteil bei der Dehnung oder Quellung von Kautschuk, so findet man als Summe der Entropieänderungen der individuellen Netzbögen in korrekter Weise denselben Betrag, welcher in der bisher üblichen Weise unter Benützung der unzulässigen Annahme einer Permutierbarkeit der Netzbögen erhalten worden war.

Infolge Berücksichtigung der Intervalldilataion ergibt sich bereits in erster Näherung ein kleiner Unterschied im Ausdruck für die Quellungsentropie und für das Quellungsgleichgewicht gegenüber einem von *P. Flory* und *J. Rehner* berechneten Ausdruck.

Anschliessend wird die beim Dehnen der gequollenen kautschukartigen Stoffe auftretende elastische Rückstellkraft, sowie die mit dem Dehnen verbundene optische Anisotropie in erster und höherer Näherung berechnet.

Es wird gezeigt, dass sich der Quotient aus Doppelbrechung und Spannung für gequollenen Kautschuk einerseits, nichtgequollenen andererseits in erster Näherung nur von einem der Änderung des Brechungsindex des Einbettungsmediums Rechnung tragenden Proportionalitätsfaktor unterscheiden dürfte; bei Berücksichtigung der höheren Näherungen ist weiter zu erwarten, dass dieser Quotient mit steigendem Quellungsgrade absinkt und dass er, sowohl für gequollenen als auch für ungequollenen Kautschuk, bei zunehmender Dehnung abnimmt.

Der Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie sei an dieser Stelle für die Erteilung eines Stipendiums an einen von uns (*R. Pasternak*) verbindlichst gedankt.

Basel, Physikalisch-Chem. Institut der Universität.

209. Zur Kenntnis des Kohlenstoffringes.

(43. Mitteilung¹⁾).Ein Herstellungsverfahren für vielgliedrige Cyclanone²⁾

von V. Prelog, L. Frenkiel, Magrit Kobelt und P. Barman.

(11. VII. 47.)

Für Studien in der Reihe der vielgliedrigen Ringverbindungen haben wir Cyclanone mit 9–12 Ringgliedern benötigt, die nach den bisher üblichen Verfahren für die Herstellung vielgliedriger Cyclanone nur sehr schwer zugänglich waren.

Vor einigen Jahren wurde in einer Patentschrift von *V. L. Hansley*³⁾ beschrieben, dass sich α, ω -Dicarbonsäure-ester in heissem Xylol mit flüssigem, feinverteiltem Natrium zu cyclischen Acyloinen kondensieren lassen. Nach den Angaben der Patentschrift lässt sich z. B. aus Dimethyl-sebacat das Cyclodecan-ol-on-(2) (Sebacoin) mit einer Ausbeute von 6,4% erhalten. Da 10-Ringe nach anderen Cyclisierungsverfahren mit viel geringeren Ausbeuten entstehen und die cyclischen Acyloine als Ausgangsmaterial für die Herstellung von Cyclanonen von Interesse waren, prüften wir das Verfahren von *Hansley* nach. Die Ausbeuten, welche in der Patentschrift von ihm angegeben sind, wurden beim Dispergieren des metallischen Natriums mit einer Kolloidmühle erreicht; in Ermangelung einer Kolloidmühle haben wir unter kräftigem Rühren gearbeitet und konnten feststellen, dass man auf diese Weise Ausbeuten bis etwa 43% der Theorie an rohem Cyclodecan-ol-on-(2) erhalten kann. Es ist hervorzuheben, dass die Reaktion keine besonders hohe Verdünnung verlangt, was eine grosse Vereinfachung gegenüber anderen in Betracht kommenden Cyclisierungsverfahren bedeutet, welche nach dem Verdünnungsprinzip⁴⁾ arbeiten.

¹⁾ 42. Mitt. Helv. 30, 1465 (1947).

²⁾ Als es sich vor einigen Monaten herausgestellt hatte, dass sich in meinem weiteren Mitarbeiterkreise sowohl *M. Stoll* im Laboratorium der Firma *Firmenich & Cie.* in Genf (vgl. S. 1815, 1822, 1837 dieses Faszikels) als auch *V. Prelog* im Zürcher Laboratorium mit der Herstellung der cyclischen Acyloine und deren Umwandlung in Cyclanone unabhängig voneinander beschäftigen, wurde gleichzeitige Publikation der Ergebnisse beschlossen. Obwohl sich die Abhandlungen der beiden Arbeitsgruppen naturgemäss teilweise überschneiden, ergänzen sie sich andererseits in theoretischer und experimenteller Hinsicht und vervollständigen so unsere Kenntnisse dieses für die Chemie vielgliedriger Ringverbindungen ausserordentlich wichtigen Gebietes. *L. Ruzicka.*

³⁾ *E. I. du Pont de Nemours and Co.*, USA. Pat. 2 228 268; C. 1941, II, 1449.

⁴⁾ *K. Ziegler* und Mitarb. A. 504, 94 (1933); 513, 43 (1934); *H. Hunsdiecker*, B. 75, 1190 (1942).

Die Erklärung, warum der Ringschluss bei der Acyloin-Kondensation so glatt verläuft, liegt wahrscheinlich darin, dass es sich um eine heterogene Reaktion handelt, die sich an der Metalloberfläche abspielt.

Wir stellen uns den Vorgang ungefähr so vor, wie er in der Fig. 1 grob schematisch dargestellt ist¹⁾.

Die beiden endständigen, elektrophilen Kohlenstoffatome der α, ω -Dicarbonsäure reagieren mit der von Elektronen besetzten Oberfläche des Natriums und werden von ihr festgehalten (Phase I).

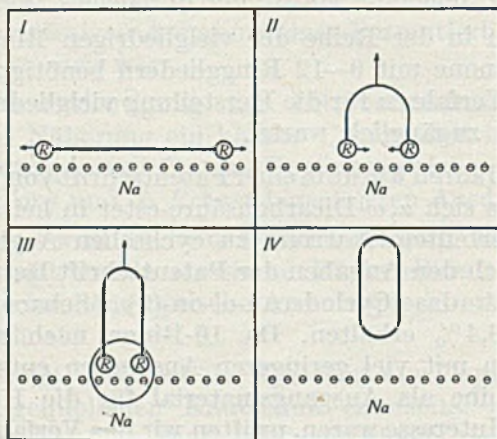
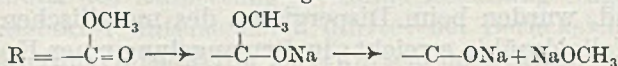


Fig. 1.



Soweit es die Beweglichkeit der Kohlenstoffkette erlaubt, können diese elektrophilen Kohlenstoffatome an der Metalloberfläche gleiten und sich einander nähern. Es wird dafür weniger Energie gebraucht als für die Abtrennung der Molekel von der Metalloberfläche. Die durch den Zusammenstoss mit den anderen Molekeln zugeführte Energie bewirkt deshalb die Annäherung der endständigen Kohlenstoffatome (Phase II) und schliesslich den Ringschluss (Phase III). Nach dem erfolgten Ringschluss besitzt die Molekel keine elektrophilen Zentren mehr und wird von der elektronenbesetzten Metalloberfläche nicht mehr festgehalten (Phase IV).

Wir haben zuerst die Methyl ester der α, ω -Dicarbonsäuren (I) mit 9–12 Kohlenstoffatomen der Acyloin-Kondensation unterworfen, um die sonst schwer erhältlichen Ringverbindungen mit 9–12 Ringgliedern herzustellen. Es wurden dabei die cyclischen Acyloine (IIa bzw. IIb) mit einer Ausbeute von etwa 30–65% der Theorie gewonnen. Noch bessere Ausbeuten lassen sich mit Estern der höheren Dicarbon-

¹⁾ Wir danken Hrn. Prof. Pl. A. Plattner für die anregende Diskussion.

säuren erhalten. Schon *Hansley* gibt an, dass man beim Arbeiten mit der Kolloidmühle aus Octadecan-1,18-disäure-dimethylester 44% an Cyclooctadecan-ol-on-(2) bekommen kann. Unter den im experimentellen Teil erwähnten Arbeitsbedingungen wurde eine Ausbeute von 81% der Theorie an rohem Cyclohexadecan-ol-on-(2) und 96% der Theorie an rohem Cycloeikosan-ol-on-(2) erreicht. Im Vergleich zu den besten bisher bekannten Cyclisierungsverfahren ist der Unterschied in den Ausbeuten nicht so gross wie bei den 9- bis 12-gliedrigen Ringverbindungen, indem man nach *K. Ziegler* und *R. Aurnhammer*¹⁾ beim Schliessen des 16-Ringes 77% und beim Schliessen des 20-Ringes wenigstens 80% der theoretischen Ausbeute erzielen kann, während *H. Hunsdiecker*²⁾ beim Schliessen des 15-Ringes nach seinem Verfahren eine Ausbeute von 68% der Theorie erhielt. Die Acyloin-Kondensation besitzt jedoch gegenüber den erwähnten Verfahren den Vorteil der einfachen Ausführung und der leichten Zugänglichkeit des Ausgangsmaterials.

Die bei der Kondensation von α, ω -Dicarbonsäure-estern mit Natrium erhaltenen cyclischen Acyloine wurden von den gleichzeitig entstandenen Polymerisationsprodukten durch Destillation im Vakuum abgetrennt. Die auf diese Weise gewonnenen Präparate waren mit kleinen Mengen der entsprechenden cyclischen α -Diketone (III) verunreinigt, welche wahrscheinlich durch Autoxydation entstanden sind. Um Produkte zu erhalten, die sich zur Isolierung der reinen Acyloine eignen, ist es notwendig, unter Sauerstoffausschluss zu arbeiten, wodurch auch andere Nebenreaktionen vermieden werden und die Ausbeute verbessert wird. Für viele Umsetzungen kann man jedoch die destillierten, mit α -Diketon verunreinigten „Acyloin-Fractionen“ direkt verwenden.

Aus den rohen cyclischen Acyloinen lassen sich leicht weitere vielgliedrige Ringverbindungen herstellen. Durch katalytische Hydrierung³⁾ mit Platinoxid-Katalysator in Feinsprit gehen sie fast quantitativ in cyclische α -Glykole (IV) über; durch milde Oxydationsreaktionen lassen sich daraus die cyclischen α -Diketone (III) herstellen.

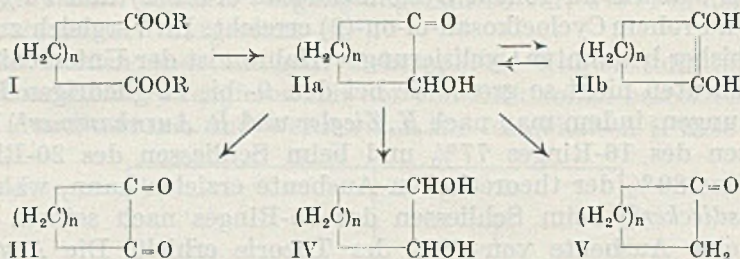
Die Überführung in Cyclanone (V) konnten wir am bequemsten durch Reduktion mit Zink und Salzsäure in Eisessig durchführen, wobei unter bestimmten Arbeitsbedingungen neben wenig cyclischen Kohlenwasserstoffen in guter Ausbeute die Cyclanone entstehen. Im experimentellen Teil ist die Herstellung von Cyclononanon, Cyclo-decanon, Cyclododecanon, Cyclotetradecanon, Cyclohexadecanon und

¹⁾ A. 513, 47 (1934).

²⁾ B. 75, 1201 (1942).

³⁾ Vgl. *D. D. Coffman* und *B. F. Paris*, *E. I. du Pont de Nemours and Co.*, USA. Pat. 2 212 151; C. 1941, I, 580, wo die Reduktion von Acyloinen mit *Raney-Nickel* bei erhöhtem Druck beschrieben ist.

Cycloaikosanone beschrieben. Die auf diese Weise leicht zugänglich gewordenen Cyclanone dienen für weitere Untersuchungen in der Reihe der vielgliedrigen Ringverbindungen, über die wir in anderem Zusammenhange berichten werden.



Experimenteller Teil¹⁾.

Acyloin-Kondensation.

Die Reaktion wurde in einem mit dem „glas-col“ Heizmantel erwärmten 3 L-Fünfhalskolben durchgeführt. Der Kolben war mit einem wirkungsvollen Rührer, einem Rückflusskühler, einem Thermometer und einer Vorrichtung versehen, welche es erlaubte, die Lösung des Dicarbonsäure-esters langsam und kontinuierlich in das Reaktionsgemisch hineinzupressen²⁾. Durch ein Zuleitungsrohr konnte reiner sog. Glühlampenstickstoff in den Kolben eingeleitet werden; am Ende des Rückflusskühlers befand sich ein mit Xylol-Verschluss versehenes Gasableitungsrohr. Der Rührer war direkt mit einem Elektromotor gekoppelt und mit dem Quecksilberverschluss abgedichtet; er bestand aus einer starken, an einem Glasstab befestigten Spirale aus nichtrostendem Stahl.

Am Anfang der Operation wurde das Xylol in den Kolben eingefüllt und ein Teil davon durch einen statt des Rückflusskühlers angesetzten absteigenden Kühler abdestilliert, um die letzten Spuren von Feuchtigkeit aus der Apparatur zu vertreiben. Während der Destillation wurde die Luft in der Apparatur mit reinem Stickstoff verdrängt. Den absteigenden Kühler ersetzte man darauf durch den Rückflusskühler und führte das gut von allen Krusten befreite Natrium (4 Mol) in den Kolben ein. Nachdem die gewünschte Temperatur eingestellt wurde, setzte man den Rührer in Bewegung und dispergierte das geschmolzene Natrium, worauf mit der Zugabe von Dicarbonsäure-ester begonnen wurde. Die Reaktionsdauer und -temperatur ist bei den einzelnen Verbindungen angegeben. Zur Beendigung der Reaktion wurde nach erfolgter Zugabe des Esters noch eine kurze Zeit unter Rühren erhitzt.

Das nicht umgesetzte Natrium löste man darauf durch Zugabe von Methanol (0,4 Mol) auf und fügte dem Gemisch verdünnte Schwefelsäure bis zur sauren Reaktion zu. Die von der sauren wässrigen Schicht abgetrennte Xylol-Lösung wurde mit Wasser, Natriumcarbonat-Lösung und wieder mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum destilliert. Die zuerst übergehenden Fraktionen enthielten neben Xylol noch eine kleinere Menge des Acyloins, welche erst nach dem Abdestillieren des Xylols durch einen *Figreux*-Aufsatz erfasst werden konnte. Die nach dem Xylol übergehende, mit cyclischem α -Diketon verunreinigte „Acyloin-Fraktion“ erstarrte meistens in der Vorlage und wurde für die Oxydations- und Reduktionsversuche direkt verwendet. Zur Charakterisierung wurden aus den rohen Acyloinen die 2,4-Dinitro-phenyllosazone hergestellt.

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ Vgl. K. Ziegler, H. Eberle und H. Ohlinger, A. 504, 123 (1933).

Reduktion von cyclischen Acyloinen zu Cyclanonon.

In einem Schließkolben mit Rückflusskühler wurden etwa 10 Teile des rohen Acyloins in 25 Teilen Eisessig gelöst und zu der Lösung 25 Teile Zinkwolle und 25 Teile konz. Salzsäure zugegeben. Dem Gemisch, welches in einem Ölbad auf 100° erhitzt wurde, fügte man dreimal in halbstündigen Abständen je 25 cm³ konz. Salzsäure zu. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser verdünnt, in Äther aufgenommen und mit Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Der Rückstand, welcher nach dem Eindampfen der mit Natriumsulfat getrockneten ätherischen Lösung zurückblieb, wurde entweder direkt mit einer alkoholischen Semicarbazid-acetat-Lösung in das Semicarbazon übergeführt oder zuerst durch fraktionierte Destillation in eine leichter flüchtige Kohlenwasserstoff-Fraktion und eine höher siedende Keton-Fraktion getrennt. Die Ausbeuten an Keton schwankten zwischen 65–80% der Theorie.

Cyclanonan-Derivate.

Cyclanonan-ol-on-(2). Ansatz: 139 g Azelainsäure-dimethylester in 80 cm³ Xylol, 59,9 g Natrium in 1400 cm³ Xylol. Reaktionsdauer 10½ + 2 Stunden bei 130–135°. Ausbeute: 29,4 g (29,5% der Theorie) „Acyloin-Fraktion“ vom Sdp. 12 mm 110–124°. Durch Umlösen aus Petroläther bei niedriger Temperatur wurden daraus farblose Krystalle vom Smp. 43° erhalten.

Cyclanonan-dion-(1,2). Das aus der „Acyloin-Fraktion“ hergestellte Bis-(2,4-dinitro-phenylhydrazon) bildete aus Methanol rote Krystalle vom Smp. 250–251°.

3,802 mg Subst. gaben 6,827 mg CO₂ und 1,461 mg H₂O

C₂₁H₂₁O₈N₈ Ber. C 48,83 H 4,68%
Gef. „ 49,11 „ 4,29%

Ansatz: 0,45 g „Acyloin-Fraktion“ wurden in 5 cm³ Eisessig mit 0,22 g Chrom(VI)-oxyd in 5 cm³ Eisessig bei Zimmertemperatur 5 Stunden stehen gelassen. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches ergab 0,25 g des neutralen, gelben α-Diketons, welches zur Charakterisierung mit o-Phenylen-diamin in das 2,3-Cyclanoneno-chinoxalin übergeführt wurde. Farblose Krystalle aus Petroläther vom Smp. 66°.

3,725 mg Subst. gaben 10,877 mg CO₂ und 2,630 mg H₂O

C₁₅H₁₅N₂ Ber. C 79,60 H 8,02%
Gef. „ 79,68 „ 7,90%

Cyclanonan-diol-(1,2) wurde aus 0,26 g „Acyloin-Fraktion“ in fast quantitativer Ausbeute durch Hydrierung in Feinsprit mit 40 mg Platinoxid-Katalysator hergestellt. Farblose Krystalle aus Alkohol, Smp. 112°.

3,583 mg Subst. gaben 8,968 mg CO₂ und 3,680 mg H₂O

C₉H₁₉O₂ Ber. C 68,31 H 11,47%
Gef. „ 68,30 „ 11,49%

Cyclanonanon. Aus 5,1 g „Acyloin-Fraktion“ wurden durch Destillation 0,49 g Cyclanonanon, Sdp. 16 mm 74–100° und 3,06 g Cyclanonanon, Sdp. 16 mm 100–105° erhalten. Aus dem Cyclanonanon wurde das Semicarbazon hergestellt, das nach Umlösen aus Methanol bei 181,5–182° schmolz¹⁾.

3,788 mg Subst. gaben 8,444 mg CO₂ und 3,270 mg H₂O

C₁₀H₁₉ON₃ Ber. C 60,88 H 9,71%
Gef. „ 60,69 „ 9,69%

Das freie Keton, welches aus dem reinen Semicarbazon durch Destillation mit Wasserdampf in Gegenwart von Phthalsäure-anhydrid gewonnen wurde, wies einen Sdp. 12 mm 92–95° auf.

¹⁾ L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und H. Wild, Helv. 26, 1637 (1943) geben den Smp. 183° an.

Das 2,4-Dinitrophenyl-hydraxon des Cyclononanons bildete aus Alkohol orangefarbige Krystalle vom Smp. 136°.

3,780 mg Subst. gaben 7,771 mg CO₂ und 2,122 mg H₂O

C₁₅H₂₀O₄N₄ Ber. C 56,24 H 6,29%
Gef. „ 56,17 „ 6,28%

Cyclodecan-Derivate.

Cyclodecan-ol-on-(2). Ansatz: 115 g Sebacinsäure-dimethylester in 80 cm³ Xylol, 46 g Natrium in 1000 cm³ Xylol. Reaktionsdauer 9 + 2 Stunden bei 135°. Ausbeute 36 g (42,5% der Theorie) „Acyloin-Fraktion“ vom Sdp. _{0,1 mm} 75–85°. Das kristalline Rohprodukt wurde mehrere Male aus Äther-Petroläther umgelöst und bildete daraus farblose Prismen, welche bei 42° schmolzen.

3,626 mg Subst. gaben 9,365 mg CO₂ und 3,538 mg H₂O

C₁₀H₁₈O₂ Ber. C 70,54 H 10,66%
Gef. „ 70,53 „ 10,73%

Bei einem Versuch, bei welchem ohne Verdrängen der Luft mit Stickstoff gearbeitet wurde, erhielten wir aus 45 g Sebacinsäure-dimethylester in 65 cm³ Xylol und 18,4 g Natrium in 1000 cm³ Xylol (Reaktionsdauer 7 + 1 Stunde, Temperatur 135°) 10,8 g (32,5% der Theorie) einer „Acyloin-Fraktion“, welche stärker gefärbt war als die vorher beschriebene, und ölige Anteile enthielt, bei der Reduktion jedoch in 71-proz. Ausbeute das Cyclodecanon-semicarbazon gab.

Cyclodecan-dion-(1,2). Zu einer Lösung von 0,51 g „Acyloin-Fraktion“ in 10 cm³ Eisessig wurden unter Kühlen und Rühren während 15 Minuten 210 mg Chrom (VI)-oxyd in 10 cm³ Eisessig zugetropft und 5 Stunden stehen gelassen. Das nach Verdünnen mit Wasser in Äther aufgenommene Reaktionsprodukt wurde mit Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Abdampfen des Äthers blieben 0,45 g eines gelben, erstarrenden Öles, welches zur Analyse bei 40° im Hochvakuum sublimiert wurde, Smp. 44°.

3,570 mg Subst. gaben 9,287 mg CO₂ und 3,104 mg H₂O

C₁₀H₁₆O₂ Ber. C 71,39 H 9,59%
Gef. „ 70,99 „ 9,73%

Das Bis-(2,4-dinitrophenyl-hydraxon) kristallisierte aus Chloroform-Essigester und schmolz bei 272° (Zers.).

3,782 mg Subst. gaben 6,920 mg CO₂ und 1,539 mg H₂O

C₂₂H₂₄O₈N₈ Ber. C 50,00 H 4,58%
Gef. „ 49,93 „ 4,55%

Cyclodecan-diol-(1,2). 100 mg der „Acyloin-Fraktion“ wurden in Feinsprit mit vorhydriertem Katalysator aus 50 mg Platinoxid hydriert. Man erhielt in fast quantitativer Ausbeute farblose, glänzende Schuppen aus Alkohol, Smp. 141,5°¹⁾.

3,784 mg Subst. gaben 9,668 mg CO₂ und 3,990 mg H₂O

C₁₀H₂₀O₂ Ber. C 69,72 H 11,70%
Gef. „ 69,73 „ 11,80%

Cyclodecanon. Aus 10,8 g „Acyloin-Fraktion“ wurden 9,5 g (71% der Theorie) reines Cyclodecanon-semicarbazon²⁾ vom Smp. 203–205° gewonnen. Zur Analyse wurde aus Alkohol umgelöst.

3,712 mg Subst. gaben 8,484 mg CO₂ und 3,304 mg H₂O

C₁₁H₂₁ON₃ Ber. C 62,52 H 10,02%
Gef. „ 62,37 „ 9,96%

¹⁾ D. D. Coffman und B. F. Paris, C. 1941, I, 580, geben den Smp. 136° an.

²⁾ Helv. 9, 253 (1926): Smp. 200–201°; Helv. 11, 675 (1930): Smp. 205–207°.

Das Keton wurde aus dem Semicarbazon durch Destillation mit Wasserdampf unter Zugabe von Phthalsäure-anhydrid in Freiheit gesetzt. Die Destillate wurden mit Äther ausgeschüttelt und die ätherischen Auszüge destilliert. Das Cyclodecanon ging unter 12 mm Druck bei 106–107° (*Hickman-Kolben*) über. Zur weiteren Reinigung wurde die Substanz geschmolzen und durch Abkühlen und Impfen zur Krystallisation gebracht. Sobald sie zur Hälfte erstarrt war, wurden die Krystalle abzentrifugiert und der flüssige Anteil abgegossen. Nach fünfmaliger Wiederholung dieser Operation ist der Schmelzpunkt um nur 0,3° gestiegen und blieb konstant bei 24,7–25°¹⁾. Die Schmelzpunktsbestimmung wurde mit einem verkürzten, in 0,1° eingeteilten Normalthermometer ausgeführt, welches in die geschmolzene Substanz eingetaucht war.

3,812 g Subst. gaben 10,873 mg CO₂ und 4,009 mg H₂O

C₁₀H₁₈O Ber. C 77,86 H 11,76%

Gef. „ 77,84 „ 11,77%

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Cyclodecanons bildete aus Essigester gelbe Nadeln vom Smp. 167°.

3,782 mg Subst. gaben 7,951 mg CO₂ und 2,217 mg H₂O

C₁₆H₂₂O₄N₄ Ber. C 57,47 H 6,63%

Gef. „ 57,37 „ 6,57%

Cyclododecan-Derivate.

Cyclododecan-ol-on-(2). Ansatz: 39,7 g Dodecan-1,12-disäure-dimethylester in 60 cm³ Xylol, 13,3 g Natrium in 1,2 Liter Xylol. Reaktionsdauer 5½ + 1½ Stunden bei 105–110°. Ausbeute 19,8 g (65% der Theorie) „Acyloin-Fraktion“ Sdp. 0,1 mm 110–115°. Nach Umlösen aus Petroläther bildete das Cyclododecan-ol-on-(2) farblose, glänzende Krystalle vom Smp. 80–81°.

3,802 mg Subst. gaben 10,115 mg CO₂ und 3,739 mg H₂O

C₁₂H₂₂O₂ Ber. C 72,68 H 11,18%

Gef. „ 72,60 „ 11,00%

Cyclododecan-dion-(1,2). 2,05 g „Acyloin-Fraktion“ in 20 cm³ Eisessig wurden mit 1,2 g Chrom(VI)-oxyd in 20 cm³ Eisessig bei Zimmertemperatur 16 Stunden stehen gelassen. Nach dem Aufarbeiten und Umlösen aus Petroläther erhielten wir das Diketon in gelben Nadeln vom Smp. 44°, welche zur Analyse unter 0,01 mm Druck bei 32° sublimiert wurden.

3,738 mg Subst. gaben 10,048 mg CO₂ und 3,421 mg H₂O

C₁₂H₂₀O₂ Ber. C 73,42 H 10,27%

Gef. „ 73,36 „ 10,24%

Mit o-Phenylen-diamin gab das Cyclododecan-dion-(1,2) das 2,3-Cyclododecenchinoxalin, welches nach Sublimation im Hochvakuum und Umlösen aus Petroläther bei 86° schmolz.

3,766 mg Subst. gaben 11,117 mg CO₂ und 3,030 mg H₂O

C₁₈H₂₄N₂ Ber. C 80,55 H 9,01%

Gef. „ 80,56 „ 9,00%

Aus der „Acyloin-Fraktion“ wurde das Bis-(2,4-dinitrophenylhydrazon) des Cyclododecan-dions-(1,2) hergestellt; rote Krystalle aus Chloroform-Essigester, Smp. 282°.

3,763 mg Subst. gaben 7,117 mg CO₂ und 1,748 mg H₂O

C₂₄H₂₈O₈N₈ Ber. C 51,79 H 5,07%

Gef. „ 51,61 „ 5,21%

Cyclododecanon. Aus 15,0 g „Acyloin-Fraktion“ wurden 4,2 g Cyclododecanon vom Smp. 62–63° und 9,0 g (65% der Theorie) Cyclododecanon erhalten. Das

¹⁾ Helv. 11, 675 (1930): Smp. 28–29°.

daraus hergestellte Semicarbazon schmolz nach Umkrystallisieren aus Methanol bei 218—219°).

2,668 mg Subst. gaben 6,359 mg CO₂ und 2,474 mg H₂O

C₁₃H₂₅ON₃ Ber. C 65,23 H 10,53%
Gef. „ 64,94 „ 10,38%

Das aus dem Semicarbazon regenerierte Keton schmolz nach Umlösen aus Essigester und Sublimation im Hochvakuum bei 60—61°).

3,760 mg Subst. gaben 10,862 mg CO₂ und 4,121 mg H₂O

C₁₂H₂₂O Ber. C 79,06 H 12,17%
Gef. „ 78,84 „ 12,26%

Das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon wurde aus Essigester umkrystallisiert, Smp. 152—153°.

3,690 mg Subst. gaben 8,067 mg CO₂ und 2,351 mg H₂O

C₁₈H₂₆O₄N₄ Ber. C 59,65 H 7,23%
Gef. „ 59,66 „ 7,13%

Cyclotetradecan-Derivate.

Cyclotetradecan-ol-on-(2). Ansatz: 17,0 g Tetradecan-1,14-disäure-dimethylester³⁾ in 65 cm³ Xylol, 6,0 g Natrium in 700 cm³ Xylol. Reaktionsdauer 9 + 2 Stunden bei 112°. Ausbeute 6,3 g (47% der Theorie) „Acyloin-Fraktion“. Sdp. 0,1 mm 120—130°. Zur Analyse wurde aus Petroläther umkrystallisiert und im Hochvakuum sublimiert, Smp. 82—83°.

3,674 mg Subst. gaben 9,981 mg CO₂ und 3,772 mg H₂O

C₁₄H₂₆O₂ Ber. C 74,28 H 11,58%
Gef. „ 74,14 „ 11,49%

Das daraus hergestellte Bis-(2,4-dinitro-phenyl-hydrazon) des Cyclotetradecan-dions-(1,2) schmolz nach Umlösen aus Chloroform-Essigester bei 284,5°.

3,714 mg Subst. gaben 7,282 mg CO₂ und 1,852 mg H₂O

C₂₆H₃₂O₈N₈ Ber. C 53,42 H 5,52%
Gef. „ 53,51 „ 5,58%

Cyclotetradecanon. Aus 1,5 g „Acyloin-Fraktion“ wurde das Cyclotetradecanon-semicarbazon in einer Ausbeute von 67% der Theorie erhalten, Smp. nach Umlösen aus Methanol 198—199°⁴⁾.

3,700 mg Subst. gaben 9,254 mg CO₂ und 3,499 mg H₂O

C₁₅H₂₉ON₃ Ber. C 67,37 H 10,93%
Gef. „ 67,52 „ 10,58%

Cyclohexadecan-Derivate.

Cyclohexadecan-ol-on-(2). Ansatz: 22,0 g Thapsiasäure-dimethylester in 65 cm³ Xylol, 7 g Natrium in 1 Liter Xylol. Reaktionsdauer 4½ + 1½ Stunden bei 110°. Ausbeute 14,4 g (81% der Theorie) „Acyloin-Fraktion“, Sdp. 0,1 mm 138—140°. Das aus Petroläther umgelöste und im Hochvakuum sublimierte Produkt schmolz bei 57—58°.

2,918 mg Subst. gaben 8,082 mg CO₂ und 3,060 mg H₂O

C₁₆H₃₀O₂ Ber. C 75,53 H 11,86%
Gef. „ 75,59 „ 11,73%

1) Helv. 9, 256 (1926): Smp. 220°; Helv. 13, 1168 (1930): Smp. 226—227°.

2) Helv. 20, 555 (1937): Smp. 60°.

3) Der aus dem Dinitril hergestellte Ester war nicht ganz rein, was zu einer niedrigeren Ausbeute führte.

4) Helv. 9, 259 (1926): Smp. 197—198°; Helv. 13, 1171 (1930): Smp. 201—202°.

Das aus der „Acyloin-Fraktion“ hergestellte Bis-(2,4-dinitro-phenylhydrazon) des Cyclohexadecan-dions-(1,2) wurde aus Chloroform-Essigester umkrystallisiert. Smp. 243°.

3,762 mg Subst. gaben 7,555 mg CO₂ und 2,020 mg H₂O

C₂₈H₃₆O₈N₈ Ber. C 54,89 H 5,92%
Gef. „ 54,80 „ 6,01%

Cyclohexadecanon. Das auf übliche Weise hergestellte Semicarbazon schmolz nach Umkrystallisieren aus Methanol bei 180–181°¹⁾.

3,650 mg Subst. gaben 9,229 mg CO₂ und 3,680 mg H₂O

C₁₇H₃₃ON₃ Ber. C 69,10 H 11,26%
Gef. „ 69,00 „ 11,28%

Cycloeikosan-Derivate.

Cycloeikosan-ol-on-(2). Ansatz: 30,0 g Eikosan-1,20-disäure-dimethylester in 300 cm³ warmem Xylol, 8 g Natrium in 1500 cm³ Xylol. Reaktionsdauer 2+1 Stunde bei 110°. Ausbeute 24,0 g (96% der Theorie) „Acyloin-Fraktion“, Sdp. _{0,3 mm} 210–225°. Das zur Charakterisierung daraus hergestellte Bis-(2,4-dinitrophe nylhydrazon) des Cycloeikosan-dions-(1,2) schmolz nach Umlösen aus Chloroform-Essigester bei 238°.

3,736 mg Subst. gaben 7,873 mg CO₂ und 2,238 mg H₂O

C₃₂H₄₄O₈N₈ Ber. C 57,47 H 6,63%
Gef. „ 57,51 „ 6,70%

Cycloeikosanon. Durch Reduktion mit Zink, Salzsäure und Eisessig stellte man aus der „Acyloin-Fraktion“ das Cycloeikosanon her, welches als Semicarbazon vom Smp. 178°²⁾ erfasst wurde. Zur Analyse wurde aus Methanol umkrystallisiert.

3,680 mg Subst. gaben 9,673 mg CO₂ und 3,860 mg H₂O

C₂₁H₄₁ON₃ Ber. C 71,74 H 11,76%
Gef. „ 71,73 „ 11,74%

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

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

¹⁾ Helv. 9, 261 (1926): Smp. 180°; Helv. 13, 1174 (1930): Smp. 180–181°.

²⁾ Helv. 11, 677 (1928): Smp. 179–180°.

210. Die Bedeutung des Reduktions-Oxydations-Potentials für die photographische Entwicklungstechnik

von Friedrich Bürki und Louis Jenny.

(26. VIII. 47.)

1. Einleitung.

Über die qualitative Bedeutung des Reduktions-Oxydations-Potentials für die Entwicklung eines latenten photographischen Bildes ist im Verlauf der letzten Jahrzehnte eine Reihe aufschlussreicher Arbeiten erschienen. Viele dieser Abhandlungen stellen aber rein theoretische Betrachtungen dar, ohne Bezugnahme auf die Praxis. Des weiteren befassen sie sich, soweit aus den uns zugänglichen Veröffentlichungen zu ersehen ist, meistens nur mit einem oder zwei Entwicklersystemen.

Es war das Ziel unserer Arbeit, zu untersuchen, ob zwischen dem Reduktions-Oxydations-Potential (Redox-Potential) einer Entwicklerlösung und deren Entwicklungsgeschwindigkeit eine generell gültige Beziehung bestehe. Sollte dies der Fall sein, so wäre man in der Lage, anhand einer Potentialmessung sofort auf die zur Hervorrufung eines latenten Bildes benötigte Entwicklungszeit zu schliessen.

Die Lösung dieses Problems suchten wir in systematischen Vergleichen von Potentialen von Entwicklerlösungen mit jenen Hervorrufungszeiten, die Negative bestimmter Schwärzungsabstufung ergaben.

2. Arbeitsmethoden.

a) Photographischer Teil:

Als Entwicklungstest diente uns die Hervorrufung von identisch belichteten Graukeilkopien, wobei wir aus ihren Schwärzungskurven, bzw. deren geradlinigen Teil γ , die Schwärzungsabstufung oder Gradation ermittelten. (Unter Gradation verstehen wir die Neigung des geraden Kurvenstücks nach

$$\gamma = \frac{dS}{d \log I \cdot t} \quad (1)$$

Als Vergleichsbasis wählten wir für γ den Wert von 0,60 (im folgenden als Iso-Gamma bezeichnet), einestheils zwangsläufig, weil einige der untersuchten Entwickler-substanzen (o- und p-Phenylendiamin) nur geringe Deckung und damit nur geringes Gamma liefern und andererseits, weil die heutige Entwicklungstechnik unter dem Einfluss der Feinkornentwicklung längst nicht mehr auf kräftige Negative mit grossem Gamma tendiert.

Jene Entwicklungszeiten, welche uns Schwärzungsabstufungen $\gamma = 0,60$ lieferten, brachten wir hernach in Beziehung zu den entsprechenden Redox-Potentialen. Die Ermittlung dieser Hervorrufungszeiten erfolgte durch graphische Interpolation unter Verwendung eines erstmals von *Elvegård*¹⁾ beschriebenen Zusammenhangs zwischen der Entwicklungs-

¹⁾ *E. Elvegård*, Z. wiss. Phot. 41, 4 (1942).

zeit ϑ und γ . Nach seinen Erfahrungen kann diese Beziehung in bestimmtem Bereich der Entwicklung durch die Formel

$$\gamma = A + m \log \vartheta \quad (II)$$

wiedergegeben werden. Diese Gleichung gilt weder im Bereich der Anentwicklung, noch im Gebiet von γ_∞ und lässt sich infolgedessen nicht mit der üblichen Formel

$$\gamma = \gamma_\infty (1 - e^{-k\vartheta}) \quad (III)$$

verknüpfen. Sie ist rein empirisch, wird aber im Bereich der gebräuchlichsten Entwicklungszeiten mit guter Genauigkeit erfüllt. Trägt man die Logarithmen der Hervorrufungszeiten auf gegen die zugehörigen Gamma-Werte, so resultieren gerade Linien, die die Interpolation der Entwicklungszeit für Iso-Gamma gestatten. Zur Ermittlung dieser Geraden entwickelten wir Graukeilkopien verschieden lang in der Lösung, deren Potential zuvor bestimmt worden war.

Zu unseren Untersuchungen verwendeten wir *Gevaert*-Superchrom-Platten der Emulsion 44213 C. Hinter einem 9×12 cm grossen *Zeiss*-Graukeil mit der Keilkonstanten 0,5 belichteten wir die Platten 4 Sekunden mittels einer „Krypton“-Lampe von 57 Watt, die sich in 48 cm Abstand von der lichtempfindlichen Schicht befand und mit einer *Hirsch*-Kopieruhr gesteuert wurde. Nach der Exposition wurden die 9×12 -Platten in Streifen von rund 1,5 cm Breite zerschnitten, numeriert und hernach entwickelt.

Die Hervorrufung erfolgte in einem Becherglas von 400 ml Inhalt und 13 cm Höhe (die 12 cm langen Plättchen wurden also vom Entwickler vollständig bedeckt). Die Entwicklungstemperatur betrug 18° und wurde durch Einhängen des Bechers in ein Wasserbad konstant gehalten. Im Moment des Eintauchens des ersten Streifens liessen wir eine Stoppuhr laufen; in Intervallen von 15 Sekunden wurden dann die weiteren Platten in die Lösung gebracht. Die Zahl der gleichzeitig entwickelten Keilkopien betrug bis zu sechs. Sie wurden in bestimmter Reihenfolge mit der Glasseite gegen die Wand des Bechers gestellt. Die Entwicklung erfolgte konsequent „unbewegt“. Bei vertikaler Lage des Entwicklungsgutes lässt sich diese Methode ohne besondere Gefahr der Fleckenbildung anwenden; es ergibt sich einzig eine gewisse konstante Verlängerung der Hervorrufungszeit gegenüber „bewegter“ Entwicklung¹⁾.

Die Temperatur des Entwicklers wurde ständig kontrolliert. Da einige der untersuchten Lösungen sehr ausgedehnte Entwicklungszeiten erheischen — bis zu 10 Stunden —, durfte in der unmittelbaren Nähe des Entwicklungsgefässes, um störendes Verschleiern zu vermeiden, kein rotes Licht dauernd brennen. Aus diesem Grund erfolgten die Temperaturkontrollen, sowie das Herausnehmen der fertig entwickelten Streifen nur beim gedämpften roten Licht einer Taschenlampe. Eingestellt und herausgenommen wurden die Plättchen mit einer geeigneten Pinzette.

Die Streifen, deren verschiedenen lange Entwicklungszeiten zum voraus festgelegt waren, wurden nach Ablauf der vorgesehenen Zeit sofort in ein Stoppbad (2% Essigsäure) gebracht, dann im üblichen sauren Fixierbad fixiert und gründlich gewässert. Nach der Trocknung an einem staubfreien Ort bei Raumtemperatur wurden ihre Gamma-Werte bestimmt.

Diese Bestimmung erfolgte nach einer vereinfachten Methode, die u. W. noch nirgends beschrieben wurde. Wir bedienten uns dazu des üblichen Densographen nach *Goldberg*²⁾. Statt aber, wie es normal gehandhabt wird, die gemessenen Dichten mittels der Übertragungseinrichtung des Apparats in einem Koordinatennetz zu markieren, aus den einzelnen Messpunkten die gesamte Schwärzungskurve zu erstellen, deren geradlinigen Teil zu ermitteln, diesen rückwärts zu verlängern bis zum Schnitt mit der Achse $\log I, t$ und schliesslich den so gebildeten Winkel (dessen Tangens definitionsgemäss = γ) mit einem Transporteur zu messen, stellten wir lediglich die zu bestimmten Werten von

¹⁾ *Ph. Strauss*, Phot. Ind. 35, 974 (1937).

²⁾ *E. Goldberg*, „Der Aufbau des photogr. Bildes“, 2. Aufl., Knapp, Halle 1925, S. 100—105.

log I. t gehörenden Werte von S an der neben dem Vergleichskeil des Densographen angebrachten Skala fest. Mit einer Lupe war es möglich, die Werte von S auf 0,02 genau abzulesen. Diese Dichtebestimmungen erfolgten an den Stellen $\log I. t = 1,0 - 1,25 - 1,5$ usw. bis 3,5. Diese Werte waren an der Führungsschiene des Schlittens mit der zu messenden Platte durch verschiedene starke Kerben markiert.

Beginnend bei log I. t = 1,0 und weiterschreitend um je 0,5 erfolgten die Messungen bis zum Wert 3,5. Dann wurde rückwärts messend bei 3,25 begonnen und bei 1,25 aufgehört. Diese Art der Bestimmung wurde angewendet, weil bei kleineren Schritten als 0,5 die Unterschiede ΔS in vielen Fällen für eine zuverlässige Messung zu gering sind und bei Ermüdungszuständen der Augen zu Fehlresultaten führen. Um die Augen tunlichst zu schonen, erfolgten die Messungen im verdunkelten Raum. Nur zum Ablesen der Skala, zum Notieren der Werte und zum Einstellen des Schlittens auf die nächste Kerbe wurde eine nach rückwärts abgeschirmte 4-Volt-Lampe eingeschaltet.

Durch die Festlegung der Belichtungszeit mit 4 Sekunden erreichten wir, dass die Schwärzungskurven im grossen und ganzen um $\log I. t = 1,5$ geradlinig zu werden begannen.

Die abgelesenen Werte trugen wir sofort in ein vorgedrucktes Schema ein. Hernach bestimmten wir, wiederum in Schritten von $\Delta \log I. t = 0,5$ die Unterschiede ΔS und schlossen aus der Änderung oder Konstanz dieser Differenzen auf die Lage des geradlinigen Stücks der Schwärzungskurve. Aus jenen Werten für ΔS , die im Rahmen der Messgenauigkeit konstant waren, zogen wir das arithmetische Mittel und verdoppelten den gefundenen Wert, um die Schwärzungszunahme für $\Delta \log I. t = 1,0$ zu erhalten, was nach Gleichung (I) der Gradation entspricht.

Zur Bestimmung von γ scheint uns dieses Verfahren zuverlässiger zu sein als das übliche, da es weniger Fehlerquellen birgt und zudem erlaubt es ein rascheres Arbeiten, was sich bei der Auswertung sehr vieler Streifen angenehm bemerkbar macht.

b) Untersuchte Entwicklersysteme und Zusammensetzung der Lösungen:

Unsere Untersuchung dehnte sich aus auf folgende Körper: Brenzcatechin, Hydrochinon, o-Phenylendiamin, p-Phenylendiamin, Pyrogallol, p-Aminophenol-hydrochlorid, Metol (Monomethyl-p-aminophenol-sulfat), Glycin (p-Oxyphenylamino-essigsäure) und die Kombination Metol-Hydrochinon, umfasste also die gebräuchlichsten Entwicklungssubstanzen.

Von diesen Stoffen stellten wir Vorratslösungen mit konstanten Konzentrationen des Reduktions- und des Konservierungsmittels Na_2SO_3 her. Diese Stammlösungen wurden zum Gebrauch im Verhältnis 1:1 verdünnt. Die Mischung erfolgte jeweils unmittelbar vor der Verwendung durch Zusammengiessen von 200 ml Stammlösung und 200 ml Verdünnungsmittel, bestehend aus x ml Alkalilösung und $(200 - x)$ ml dest. Wasser. Als Alkali verwendeten wir Soda in Form von 1-proz., 10-proz. und 30-proz. Lösung.

Die Entwicklerstammlösungen wurden nach folgendem Grundrezept bereit:

dest. Wasser	4500 ml
Entwicklersubstanz	0,545 Mol
Na_2SO_3 wasserfrei	120 g

Ein Liter gebrauchsfertiger Entwickler enthielt somit rund 0,06 Mol Reduktions- und 0,11 Mol Konservierungsmittel. Für die Kombination Metol-Hydrochinon wurden je 0,273 Mol der beiden Entwicklersubstanzen eingewogen. Der Ansatz erfolgte mit luftfreiem Wasser jeweils mehrere Tage vor dem Gebrauch. Um Autoxydation beim Stehen zu verhindern, wurden die Stammlösungen unter Stickstoff aufbewahrt.

Nach Verdünnung erhielten wir somit Entwickler, deren Konzentrationen ungefähr jenen der Praxis gleichkamen, doch enthielten sie kein Kaliumbromid aus einem Grund, auf den wir hier kurz eingehen müssen.

Kaliumbromid hat an sich keinen Einfluss auf das Redox-Potential, wie es z. B. aus der bekannten Formel von *Peters*¹⁾ hervorgeht,

$$E_h = E_0 + \frac{RT}{nF} \ln \frac{[Ox]}{[Red]} + \frac{RT}{nF} \ln [H^+] \quad (IV)$$

Nun ist aber bekannt, dass KBr-Zusätze in gewissen Entwicklern beträchtliche Erniedrigung der Entwicklungsgeschwindigkeit verursachen. Diesen Einfluss klärte *Reinders*²⁾ auf, indem er feststellte, dass eine Entwicklung des latenten Bildes nur erfolgen kann, wenn das E_h des Entwicklers um einen definierten Betrag negativer ist als das Potential des zu reduzierenden Silberhalogenids. Je grösser diese Differenz ist, umso mehr und umso rascher wird die Reduktion erfolgen. Das Silberhalogenid-Potential hängt aber ab von der Konzentration der Silberionen im Entwickler nach folgender Beziehung:

$$E_{Ag} = E_{Ag_0} + \frac{RT}{nF} \ln [Ag^+]^3 \quad (V)$$

Ersetzen wir den unbekanntem Wert von $[Ag^+]$ mittels der Beziehung:

$$L_{AgBr} = [A^+] \cdot [Br^-]$$

durch das Löslichkeitsprodukt und die bekannte Bromionenkonzentration des Entwicklers, so gelangen wir zur folgenden Gleichung, aus der der Einfluss von $[Br^-]$ ersichtlich wird.

$$E_{Ag} = E_{Ag_0} + \frac{RT}{nF} (\ln L_{AgBr} - \ln [Br^-]) \quad (VI)$$

Reinders ermittelte nun, dass um eine Entwicklung zu ermöglichen, E_h bei $[Br^-] = 0,01$ -n. um 100 mV negativer sein muss als E_{Ag} . *Evans* und *Hanson*⁴⁾ fanden zudem, dass die Verdoppelung von $[Br^-]$ bei 20° C eine Verkleinerung der Differenz zwischen E_{Ag} und E_h um 18 mV bewirkt, infolge Negativerwerden von E_{Ag} nach Gleichung (VI).

Die Änderung der Spanne zwischen Redox-Potential des Entwicklers und Potential des Silberhalogenids durch KBr-Zusatz hat bei verschiedenen Entwicklern unterschiedlichen Einfluss auf die Entwicklungsgeschwindigkeit. Um nun die an und für sich schon reichlich verwickelten Verhältnisse im Entwicklungsvorgang nicht noch mehr zu komplizieren, verzichteten wir bei unsern Ansätzen auf Beigabe von KBr. Auf die Bedeutung dieses Zusatzes werden wir im Verlauf unserer Ausführungen nochmals kurz eingehen.

Durch das Mischen unserer Entwicklerstamm Lösungen mit Lösungen unterschiedlichen Alkaligehaltes konnten wir die p_H -Werte der Hervorrüfer in bestimmten Grenzen variieren. Im Gegensatz zu andern Autoren, z. B. *Evans* und *Hanson*, untersuchten wir nur Lösungen mit $p_H > 7$, d. h. wir beschränkten uns auf die Gegebenheiten der Praxis. Die obere Grenze des betrachteten p_H -Bereichs lag in der Gegend von 10,5, sie ergab sich uns zwangsläufig durch die chemische Natur der Entwicklersubstanz, die Konzentrationen der verwendeten Chemikalien und auch durch die Überlegung, dass oberhalb $p_H = 11$ infolge der raschen Autoxydation der Hervorrüfer die Verhältnisse unübersichtlich und nicht reproduzierbar werden.

c) Bestimmung der Wasserstoffionenaktivität:

Die p_H -Werte unserer Entwickler bestimmten wir mit einer niederohmigen Glaselektrode von *Schott*, Jena, und zwar gingen wir in der von *Bürki* und *Ostwald*⁵⁾ angegebenen Weise vor. Zur grössenordnungsmässigen Kontrolle der p_H -Werte verwendeten wir die bekannten LYPHAN-Indikatorstreifen, die sich wegen der relativ feinen Abstufung von 0,3 p_H sehr bewährten.

¹⁾ R. Peters, Z. physikal. Ch. 26, 196 (1898).

²⁾ W. Reinders, Procès-Verbaux du 9e Congr. Intern. de Phot. appl. et scient., Paris 1936, S. 345.

³⁾ E_{Ag_0} = Normalpotential des Silbers.

⁴⁾ R. M. Evans und W. T. Hanson jr., J. Phys. Chem. 41, 513 (1937).

⁵⁾ F. Bürki und U. Ostwald, Helv. 22, 36 (1938).

d) Bestimmung des Reduktions-Oxydations-Potentials:

Gleichzeitig mit der Bestimmung des p_{H} erfolgte die Messung des Redox-Potentials. Eine Krystallierschale von 200 ml Inhalt wurde mit einem Teil der gemischten Entwicklerlösung gefüllt, dann Glaselektrode, gesättigte Kalomelektrode und eine blanke Platinelektrode (1,5 cm² Fläche) eingehängt. Die Platinelektrode wurde zur Redox-Messung verwendet. Sie musste ziemlich tief in die Lösung eintauchen, damit das Potential nicht von den störenden Bedingungen der Grenzregion beeinflusst wurde. Da auf dem Platinblech niedergeschlagene Oxydationsprodukte der Entwickler beträchtliche Fehler ergeben können, musste es öfters durch leichtes Ausglühen gereinigt werden. Bei Nichtgebrauch wurde die Elektrode in verdünntem Alkohol aufbewahrt. Vor der Verwendung wurde sie gründlich mit dest. Wasser abgespült.

Als Bezugselektrode verwendeten wir für die Redox-Messungen die gleiche gesättigte Kalomelektrode, wie für die p_{H} -Bestimmung, sowohl um die Versuchsanordnung nach Möglichkeit zu vereinfachen, als auch um die für Reihmessungen unhandliche Normal-Wasserstoffelektrode zu vermeiden¹⁾). Um die gemessenen Potentiale aber als E_{h} auf die Wasserstoffskala beziehen zu können, addierten wir das auf die n-H₂-Elektrode bezogene Potential der Kalomelektrode zum Wert, der am Kompensationsgerät abgelesen wurde. So erhielten wir die in unsern Figuren gezeigten Potentiale E_{h} .

Das Potential E_{Kal} der Kalomelektrode wurde von Zeit zu Zeit mit der n-H₂-Elektrode kontrolliert. Da es sich beim verwendeten Exemplar um ein älteres, also gut abgelagertes Stück handelte²⁾, besass es eine ausgezeichnete Potentialkonstanz. Die Kontrollmessungen ergaben stets für E_{Kal} den theoretischen Wert von +250 mV bei 18°C.

Die Potentialdifferenz zwischen Platin- und Kalomelektrode wurde durch Anlegen einer Kompensationsspannung unter Verwendung des der p_{H} -Bestimmung dienenden hochempfindlichen Spiegelgalvanometers (MIRRAVI- p_{H} , Hartmann & Braun) ermittelt. Die Messgenauigkeit betrug ± 1 mV. Ebenso wie die Entwicklung, erfolgten auch die Messungen bei 18° C.

Die Schaltung der verschiedenen Geräte zeigt schematisch Fig. 1.

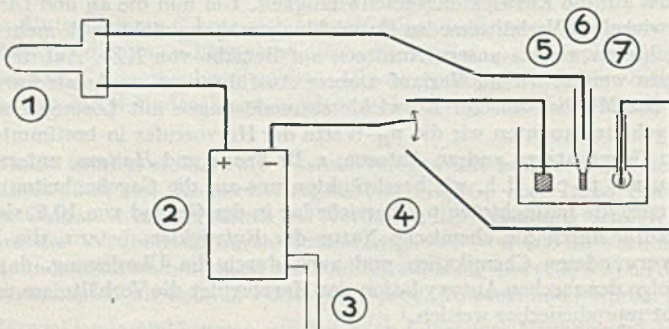


Fig. 1.

- (1) Spiegelgalvanometer MIRRAVI- p_{H} (Hartmann & Braun)
- (2) Kompensationsgerät PEHAVI (Hartmann & Braun)
- (3) Hilfsstrom
- (4) Umschalter (Glas- oder blanke Platinelektrode)
- (5) Platinelektrode
- (6) gesättigte Kalomelektrode
- (7) Glaselektrode

¹⁾ L. Michaelis, „Reduktions-Oxydations-Potentiale“, 2. Aufl., Springer, Berlin 1925, S. 83.

²⁾ C. E. K. Mees, „The Theory of the Photographic Process“, The Macmillan Company, New York 1944, S. 472—473.

³⁾ L. Michaelis, l. c.

Sofort nach dem Einhängen beginnt der Potentialausgleich; das Potential nimmt ab und nähert sich mehr oder weniger rasch einem Gleichgewichtszustand, wie es auch von *Clark*¹⁾ beschrieben wird. Dieser stationäre Zustand hält sich je nach dem p_{H} -Wert verschieden lang, bis zu einer halben Stunde bei Lösungen mit relativ niederm p_{H} , um hernach zu negativeren Werten abzusinken, wobei nach mehreren Stunden ein Grenzpotential erreicht wird. (Vgl. dazu auch die Redox-Messungen von *Aubel*, *Genevois* und *Wurmser*²⁾ an Glucoselösungen.) Diesen Potentialverlauf beschreiben auch *Evans* und *Hanson*³⁾. In Anlehnung an diese Autoren benutzten auch wir diesen Gleichgewichtszustand als charakteristisches Redox-Potential, umso mehr, als sich später zeigte, dass diese Gleichgewichtslagen mit guter Genauigkeit reproduzierbar sind. Auch *Clark* benutzt in seiner Arbeit „Studies on Oxidation“⁴⁾ dieses Potentialniveau als wahres Gleichgewichtspotential.

Es muss hier noch bemerkt werden, dass wir uns bemühten, die Zeit zwischen Mischung und Messung des Potentials möglichst für alle Versuche gleich zu halten.

Durch den in die Stromkreise eingebauten Umschalter (siehe Figur 1) war es möglich, sowohl das Redox-Potential, als auch das Potential der Glaselektrode, bzw. das p_{H} gleichzeitig zu messen. Während der Redox-Messung wurde die Lösung mit einem Glasstab langsam umgerührt. Die Geschwindigkeit des Rührens hatte keinen Einfluss auf das Potential, es ergeben sich aber beträchtliche Differenzen, wenn die Lösung unbewegt bleibt³⁾.

Wie bereits bemerkt, erfolgt die Potentialeinstellung verschieden rasch, und zwar in Abhängigkeit von der chemischen Natur der untersuchten Substanz und dem p_{H} . Bei Brenzcatechin, Hydrochinon, o-Phenylendiamin, Metol und Glycin stellt sich der Gleichgewichtszustand nach rund 5 Minuten ein, während er bei Pyrogallol, p-Phenylendiamin und p-Aminophenol erst nach ungefähr 12 Minuten erreicht wurde, wobei diese Zeitangabe bezogen ist auf den Moment des Einhängens der Elektroden.

Für die oben zitierte Untersuchung verwendeten *Evans* und *Hanson* zur rascheren Einstellung auf ein Potentialniveau sogenannte „Potentialvermittler“. Sie gebrauchten diese Überträger aus dem Grunde, weil nach ihren Erfahrungen manche organische Redox-Systeme bei Potentialmessungen nur langsame oder unvollkommene Einstellung zu einer Gleichgewichtslage ergeben, so dass es schwer halten soll, ein Potentialniveau zu erkennen. Zur Behebung dieser Schwierigkeiten gaben *E.* und *H.* den Lösungen kleine Mengen der reduzierten Stufe eines Redox-Systems mit positiverem Potential als dem zu messenden zu. Dieses zugefügte System kann infolgedessen nicht oxydiert werden, im Gegenteil wird die bei jedem Reduktionsmittel stets vorhandene Konzentration an oxydierter Stufe (das System besäße ja sonst ein Potential von $-\infty$) so weit reduziert, bis aus dem Verhältnis $[\text{Ox}]/[\text{Red}]$ ein Potential resultiert, das gleich ist dem Potential des zu untersuchenden Systems. Dieser Zusatz soll das wahre Potential nicht merklich verändern. Als günstigsten Überträger erkannten sie $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, das ein Normalpotential E_0 von + 487 mV besitzt und dessen Potential vom p_{H} im Bereich 4–12,5 unabhängig ist. *E.* und *H.* verwendeten diesen Zusatz in Mengen von 0,5–1 ml 0,1-n. Lösung auf 150 ml Entwickler.

Da wir aber bei unsern Versuchen analog der photographischen Praxis vorzugehen wünschten — $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ wird in Entwicklern nicht verwendet — glaubten wir auf die Anwendung solcher Überträger verzichten zu können, umso mehr als Kontrollversuche mit und ohne den erwähnten Zusatz praktisch die gleichen Resultate ergaben. Im übrigen konnten wir die von den beiden Autoren beschriebene Erscheinung der mangelhaften Einstellung auf ein Potentialniveau an den von uns untersuchten Systemen nicht beobachten.

1) *W. M. Clark*, „The Determination of Hydrogen Ions“, 3rd Edition, *Baillière, Tindall & Cox*, London 1928, S. 414.

2) *E. Aubel*, *L. Genevois* und *R. Wurmser*, *C.r.* **184**, 407 (1927).

3) *Evans* und *Hanson*, l. c.

4) *W. M. Clark*, *Publ. Health Repts.* **38**, 933 (1923).

Zur Kontrolle unserer Messmethode bestimmten wir für eine Anzahl Entwickler der Praxis die Redox-Potentiale und verglichen unsere Resultate mit den verfügbaren Literaturangaben. In der folgenden Tabelle sind einige solcher Gegenüberstellungen aufgeführt, aus denen die grössenordnungsmässig gute Übereinstimmung zu erschen ist. Diese und weitere Kontrollmessungen, die wir nicht alle aufführen können, waren uns Gewähr für die Anwendbarkeit unseres Messverfahrens.

Tabelle 1.

Entwickler	p _H	Eigene Messung	Literaturangabe
Hydrochinon	10,2	- 355 mV ¹⁾	- 357 mV ²⁾
Metol	10,0	- 298 mV	- 308 mV ²⁾
Pyrogallol Kodak D-1	9,6	- 370 mV	- 364 mV ³⁾
Metol-Hydrochinon-Borax Kodak D-76	8,1	- 258 mV	- 259 mV ³⁾

Nach beendigten Potentialmessungen gossen wir die hierfür verwendeten 200 ml Entwickler zum andern Teil der Lösung und gebrauchten das ganze zu den Entwicklungsversuchen. Nach der Hervorrufung nahmen wir keine Redox-Messungen vor, da kolloidales Silber — aus der photographischen Emulsion stammend — selbst in sehr kleinen Konzentrationen als Autoxydationskatalysator wirkt und damit einen störenden Potentialabfall zu negativeren Werten verursacht⁴⁾.

Die nach der geschilderten Methode ermittelten Potentiale dienten uns als Kennzeichen des Redox-Potentials. Wir benutzten sie zur Feststellung der Beziehung zwischen E_h und Entwicklungszeit für Iso-Gamma, sowie zwischen E_h und p_H.

e) Kritische Bemerkungen zu den Redox-Potentialmessungen:

Wir haben stillschweigend die Annahme gemacht, dass das gemessene Potential identisch sei mit dem „wahren“ Redox-Potential. Diese Annahme bedingt die weitere, dass die Oxydation des Entwicklers reversibeln Charakter besitze. Wir schlossen uns dabei den Ausführungen von *Evans* und *Hanson*, sowie von *Clark* an, die aus der Tatsache, dass sich ein Potentialniveau während einer gewissen Zeit einstellt und hält, den Systemen bedingte Reversibilität zuerkennen.

Es fragt sich nun aber, ob organische photographische Entwickler noch als Vertreter reversibler Systeme betrachtet werden dürfen. Wohl ist bekannt, dass Hydrochinon in Form der Chinhydron-Elektrode mit dem Verhältnis [Ox]/[Red] = 1 mit guter Genauigkeit zur Bestimmung des p_H benutzt wird. Durch die Einstellung eines wohldefinierten und reproduzierbaren Potentials gibt sich dieses System somit als reversibel zu erkennen. Allerdings arbeitet diese Elektrode nur bis zu p_H = 7,87 zuverlässig, bei höheren p_H-Werten werden die Verhältnisse unsicher, weil die Oxydation des Hydrochinons nicht beim Chinon stehen bleibt, sondern weiter verläuft unter Disproportionierung des Chinons zu Oxychinon, Oxyhydrochinon und schliesslicher Polymerisation zu Huminsäuren der Summenformel (C₆H₅O₃)_x⁵⁾. Weil es kaum möglich sein wird, aus den höheren Oxydationsprodukten des Hydrochinons durch Umkehrung des Vorgangs wieder zu Hydrochinon zu gelangen, kann diesen Systemen in höheren p_H-Bereichen kein reversibler

¹⁾ Diese Potentialwerte sind die am Kompensationsgerät abgelesenen, also auf die Kalomelektrode bezogen. Vergleichswerte sind ebenfalls nur auf Kalomelektrode bezogen.

²⁾ *R. M. Evans* und *W. T. Hanson jr.*, *Sci. Ind. phot.* [2] **8**, 333 (1937).

³⁾ *Evans* und *Hanson*, *J. Phys. Chem.* **41**, 513 (1937).

⁴⁾ *A. E. Cameron*, *J. Phys. Chem.* **42**, 530 (1938).

⁵⁾ *Eller, W.*, *A.* **442**, 160 (1925); *Eller, W.*, und *Schöppach, A.*, *Brennstoffch.* **7**, 17 (1926).

Charakter zugesprochen werden. Nach *Connant und Pratt*¹⁾ können wir einzig die Bildung der primären Oxydationsstufe als reversibel betrachten, alle folgenden Reaktionen in Richtung auf die polymeren Endprodukte dagegen müssen wir als irreversibel ansehen. Dadurch wird der ganze Redox-Vorgang irreversibel.

Aus diesen Gründen erhob *Cameron*²⁾ Bedenken gegen die Deutung so gemessener Potentiale als Ausdruck eines reversiblen Redox-Systems und stellte fest, dass diese vom Partialdruck des Sauerstoffs abhängen. Weil die Neigungen der Kurven E_h/p_H (siehe Figuren 4 und 5) den Erwartungen für reversible Redox-Systeme, vor allem Zwei-Elektronen-Systeme, widersprechen, schloss er daraus, dass die Entwicklersysteme nicht umkehrbar im thermodynamischen Sinne seien und dass das messbare Potential keinen Rückschluss auf die freie Energie erlaube. Ein möglicherweise vorhandenes reversibles System wird nach *Cameron* durch Sulfid zerstört, da er die Sulfonierung des primären Oxydationsprodukts als absolut irreversibel betrachtet. (Über die Wirkung des Natriumsulfids in photographischen Entwicklern siehe *Pinnow*³⁾, *Seyewetz und Szymson*⁴⁾, sowie *Lehmann und Tausch*⁵⁾. *Cameron* ordnet deshalb dem Potential in erster Linie die Bedeutung eines Sauerstoffpotentials zu.

Die von *Cameron* angebrachte Kritik richtet sich vor allem dagegen, den in Luft gemessenen Potentialen von Entwicklern die Bedeutung des „wahren“ Redox-Potentials zuzuschreiben. Er weist nach, dass die so gemessenen Potentiale sowohl vom Sauerstoffgehalt abhängen, als auch von der Reduktionsmittelkonzentration. Über die photographische Bedeutung schweigt sich *Cameron* allerdings aus.

In den Feststellungen von *Cameron*'s steckt ein wahrer Kern. Es ist logisch, dass das messbare Potential E_h vom Partialdruck des Sauerstoffs abhängt, denn je grösser dieser wird, umso mehr Molekel „Red“ werden oxydiert, wobei durch Veränderung von $[Ox]/[Red]$ eine Beeinflussung des Potentials folgen muss. So fand *Cameron* bei Messungen in 100-proz. O_2 stets positivere Potentiale als bei solchen in 21-proz. O_2 .

Den Potentialen aber nun zum Vornherein die Bedeutung einer Masszahl für die Entwickler absprechen zu wollen, scheint uns zu weit zu gehen. Die Ausschaltung des atmosphärischen Sauerstoffs und dessen Ersatz bei weiteren Messungen von *Cameron*⁶⁾ durch Stickstoff scheint umso unzulässiger, als Sauerstoff im Entwicklungsvorgang beteiligt ist durch die Bildung von Entwickleroxydationsprodukten, ohne deren Vorhandensein in genügender Weise die Hervorrufung nur mangelhaft in Gang kommt. (Siehe dazu auch die Ausführungen von *Staude*⁷⁾, sowie von *Luther und Frötschner*⁸⁾).

Um ungefähre Bilder der energetischen Verhältnisse in den Entwicklern zu erhalten, wird es also geboten sein, die Potentialmessungen unter den gleichen Bedingungen vorzunehmen, unter denen die Hervorrufung erfolgt. Dann sehen wir uns berechtigt, die ermittelten Potentiale in Beziehung zu bringen mit den photographischen Eigenschaften der Lösungen; dies umso eher, als uns diese Verknüpfungen verschiedene empirische Feststellungen der Photopraxis erklären helfen. Wenn auch die untersuchten Systeme nicht als streng reversibel anzusehen sind, so genügen doch die Tatsachen, dass sich Potentialniveaus, wenigstens während kurzer Zeit, erfassen liessen und die in gewissem Rahmen vorhandene Reproduzierbarkeit ihrer Werte, um sie als Vergleichsbasis für die Wirksamkeit der Entwickler zu verwenden.

1) *J. B. Connant und M. F. Pratt*, Am. Soc. **48**, 3178, 3220 (1926).

2) *A. E. Cameron*, J. Phys. Chem. **42**, 530 (1938).

3) *J. Pinnow*, Z. El. Ch. **21**, 380 (1938).

4) *A. Seyewetz und S. Szymson*, Bull. Soc. franç. phot. **21**, 71 (1934).

5) *E. Lehmann und E. Tausch*, Phot. Korr. **71**, 17, 35 (1935).

6) *A. E. Cameron*, J. Phys. Chem. **42**, 1225 (1938).

7) *H. Staude*, Z. wiss. Phot. **38**, 65, 137 (1939).

8) *R. Luther und H. Frötschner*, Phot. Ind. **35**, 801 (1937).

3. Resultate und Deutung.

In der Darstellung unserer Versuchsergebnisse beschränken wir uns auf das Wesentlichste; für weitere Einzelheiten muss auf das Original verwiesen werden¹⁾.

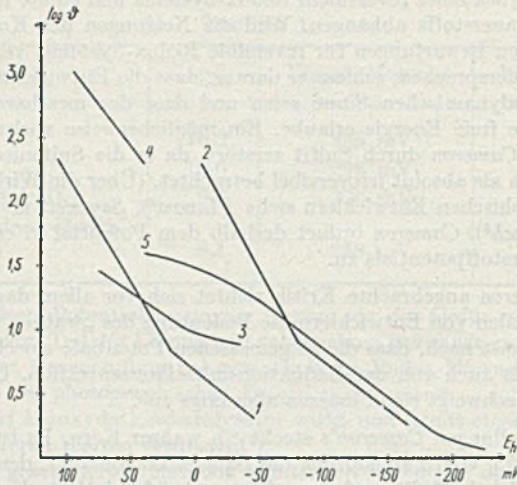


Fig. 2.

Funktion Entwicklungszeit/Potential

- | | |
|------------------|---------------------|
| 1) Brenzcatechin | 3) p-Phenylendiamin |
| 2) Hydrochinon | 4) o-Phenylendiamin |
| 5) Pyrogallol | |

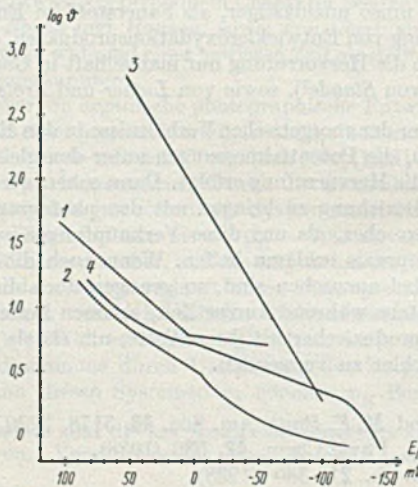


Fig. 3

- | | |
|------------------|----------------------|
| 1) p-Aminophenol | 3) Glycin |
| 2) Metol | 4) Metol-Hydrochinon |

¹⁾ L. Jenny, Diss. Basel 1947.

a) Beziehung zwischen dem Redox-Potential und der Entwicklungszeit für Iso-Gamma:

Die Figuren 2 und 3 zeigen die Beziehungen zwischen E_h und dem Logarithmus der Entwicklungszeiten (ϑ in Minuten). Zur Vereinfachung haben wir ähnliche Substanzen in der gleichen graphischen Darstellung vereinigt.

Es wäre für die Praxis eine grosse Erleichterung, wenn für eine beliebige Entwicklerlösung durch eine einfache und rasch durchzuführende Potentialmessung und durch Anwendung einer unkomplizierten Formel sofort die richtige Entwicklungszeit ermittelt werden könnte. Doch zeigt bereits ein flüchtiger Vergleich der einzelnen Kurven, dass eine solche generell gültige Beziehung nicht existiert, d. h. dass aus dem gemessenen Potential nicht ohne weiteres auf die benötigte Hervorrufungszeit geschlossen werden kann. Wohl ist die Beziehung zwischen E_h und $\log \vartheta$ bei allen untersuchten Systemen in gewissen Potentialbereichen eine lineare Funktion von der Form:

$$\log \vartheta = \log \vartheta_0 + s \cdot E_h \quad (\text{VII})$$

wobei s die Neigung der Kurve $\log \vartheta/E_h$, E_h das gemessene Potential und ϑ_0 eine Konstante (Entwicklungszeit bei $E_h=0$ mV) bedeuten.

Nun erkennen wir aber beim Vergleich der Kurven, dass diese Neigung s nicht überall den gleichen Wert besitzt; ebenso müssen wir feststellen, dass $\log \vartheta_0$ die verschiedensten Zahlenwerte annehmen kann. Die Abhängigkeit dieser beiden Konstanten von einer Vielzahl von Faktoren ist zu gross, um Formeln wie (VII) praktisch verwendbar zu machen. So hängt die Grösse s ab vom p_H -Bereich und von der Art der Substanz, $\log \vartheta_0$ von der Substanz, ihrer Konzentration, von der Beschaffenheit der zu entwickelnden Schicht und vom Potential E_h , das seinerseits wiederum von den verschiedensten Faktoren beeinflusst wird, wie z. B. von den Konzentrationen des Reduktions- und des Konservierungsmittels.

In den Kurven tauchen zwar viele Analogien auf. So zeigen Brenzcatechin und Hydrochinon Kurvenzüge, bestehend aus je zwei geraden Strecken, die sich durch Verschiebung längs der E_h -Achse um einen Betrag, der angenähert der Differenz der Normalpotentiale $\Delta E_0=90$ mV¹⁾ entspricht, zur Deckung bringen lassen. Die Neigungen der beiden geraden Strecken verhalten sich bei beiden Dioxynolen ungefähr wie 2:1.

Auch andere der untersuchten Entwicklersubstanzen ergeben solche $E_h/\log \vartheta$ -Beziehungen, wobei allerdings bei einigen der Übergang von der einen zur andern geraden Strecke nicht momentan, sondern stetig erfolgt.

¹⁾ E_0 Brenzcatechin = 792 mV, $t = 30^0$

Hydrochinon = 703 mV, $t = 30^0$

beide Werte aus C. E. K. Mees, „The Theory of photogr. Process“, S. 480.

Bei näherer Untersuchung finden wir, dass die Neigungen der verschiedenen Kurven und ihrer Teile Zahlenwerte gleicher Grössenordnung besitzen. In Tabelle 2 führen wir diese Werte auf, angegeben willkürlich als $\log \vartheta/100$ mV.

Tabelle 2.

Entwickler	Neigungen			
Brenzcatechin			0,8	1,72
Hydrochinon			0,76	1,80
o-Phenylendiamin			0,69	
p-Phenylendiamin	0,15	0,33		
Pyrogallol		0,39		
p-Aminophenol	0,14		0,86	
Metol		0,34	0,80	
Glycin				1,76
Metol-Hydrochinon		0,38	0,7	1,70

Auf die Bedeutung dieser Neigungswerte kommen wir später zu reden. Die Knickstellen und stetigen Übergänge in den Kurven $\log \vartheta/E_h$ finden ihre Erklärung in der Gestaltung der Beziehung E_h/p_H . Zur weiteren Deutung der Funktion $\log \vartheta/E_h$ ist deshalb eine kurze Darstellung des Zusammenhangs E_h/p_H erforderlich.

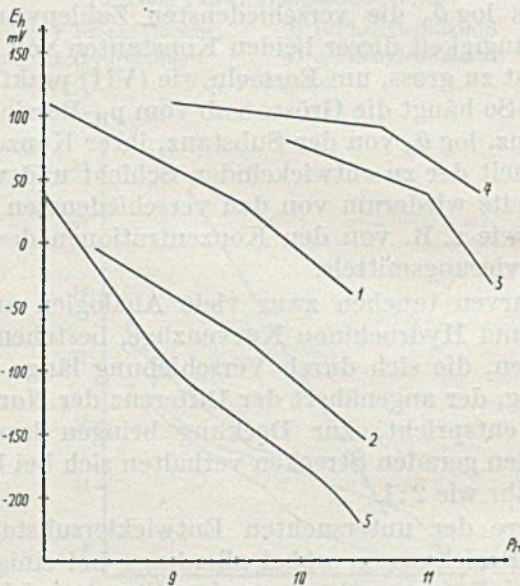


Fig. 4

Funktion Potential/ p_H

- 1) Brenzcatechin
- 2) Hydrochinon
- 3) p-Phenylendiamin
- 4) o-Phenylendiamin
- 5) Pyrogallol

b) Beziehung zwischen dem Redox-Potential und p_{H} .

Die Funktionen $E_{\text{h}}/p_{\text{H}}$ der untersuchten Substanzen sind in den Figuren 4 und 5 aufgezeichnet, wobei wiederum verwandte und ähnliche Stoffe in der gleichen Darstellung vereinigt sind.

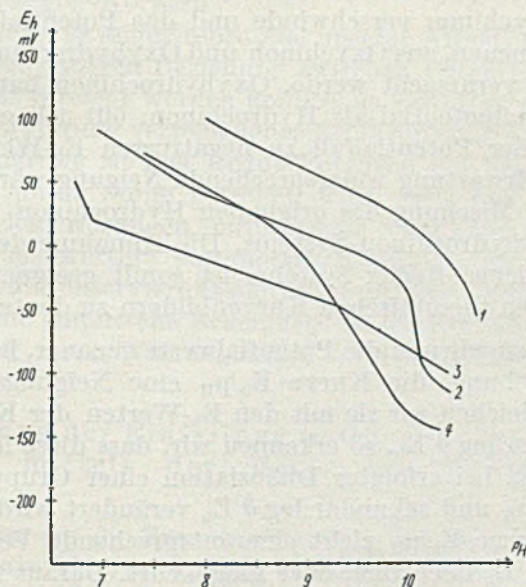


Fig. 5

Funktion Potential/ p_{H}

- | | |
|------------------|----------------------|
| 1) p-Aminophenol | 2) Metol |
| 3) Glycin | 4) Metol-Hydrochinon |

Auch diese Linienzüge zeigen mehr oder weniger ausgeprägte Knickstellen. Diese zeigen die Lage der Dissoziationskonstanten, sowohl der reduzierten, als auch der oxydierten Stufen.

Nach *Michaelis*¹⁾ lässt ein bei wachsendem p_{H} erfolgender verflachender Knick auf eine Dissoziationskonstante von „Red“ und ein steiler werdender auf eine Konstante von „Ox“ schliessen. Nun ist allerdings zu bemerken, dass unsere Kurven $E_{\text{h}}/p_{\text{H}}$ eine andere Gestalt besitzen, als eigentlich erwartet werden müsste. So sehen wir an Stellen, da nach der Literaturangabe eine Dissoziationskonstante von „Red“ vorliegen sollte, verbunden mit einer Verflachung der Kurve, statt dessen ein bedeutendes Steilerwerden. Dies lässt sich durch die Annahme erklären, dass wohl primär die reduzierte Stufe dissoziiert, das entstehende Ion aber unter der Entwicklung des Luftsauerstoffs so rasch zu einer ganzen Reihe von Oxydationsprodukten oxydiert wird, die ihrerseits wieder dissoziieren und damit am Potentialfall

¹⁾ *Michaelis*, l. c. S. 74.

beteiligt sind. Ähnliches konnte auch *Cameron*¹⁾ bei Messung des Redox-Potentials von Hydrochinon-Lösungen feststellen. Er deutet das, allen Erwartungen zuwiderlaufende Steilerwerden der Kurve durch die Annahme, dass bei höherem p_H das originale System infolge verstärkter Autoxydation zu Chinon und folgender Disproportionierung zu Oxychinon verschwinde und das Potential zum grossen Teil von einem neuen, aus Oxychinon und Oxyhydrochinon gebildeten Redox-System verursacht werde. Oxyhydrochinon hat aber ein negativeres Normalpotential als Hydrochinon, 601 mV gegen 703 mV, wodurch sich der Potentialfall zu negativeren E_h -Werten erklären lässt. Die der Erwartung widersprechende Neigung wäre darnach die Resultante der Mischung des originalen Hydrochinon- und des neugebildeten Oxyhydrochinon-Systems. Die Annahme der Entstehung solcher zusätzlicher Redox-Systeme ist somit geeignet, die Abweichungen von den theoretischen Kurvenbildern zu deuten.

Untersuchen wir nun die Potentialwerte genauer, bei denen, oder in deren Umgebung, die Kurve E_h/p_H eine Neigungsänderung erfährt und vergleichen wir sie mit den E_h -Werten der Knickstellen in den Linienzügen $\log \vartheta/E_h$, so erkennen wir, dass diese identisch sind. Das heisst, dass bei erfolgter Dissoziation einer Gruppe primär die Beziehung E_h/p_H und sekundär $\log \vartheta/E_h$ verändert wird. Ein Steilerwerden der Kurve E_h/p_H zieht eine entsprechende Verflachung der Funktion $\log \vartheta/E_h$ nach sich, oder umgekehrt. Daraus folgt, dass die Veränderung der Entwicklungsgeschwindigkeit bei Variation des Potentials, oder was das gleiche bedeutet, des p_H in erster Linie von der chemischen Natur der Entwicklungssubstanz abhängt.

Dieser Zusammenhang lässt sich bei allen untersuchten Systemen mehr oder weniger deutlich erkennen. Bei jenen Körpern, wie p-Aminophenol oder Metol, die in den Kurven E_h/p_H keine ausgeprägten Knickstellen und nur stetige Übergänge zeigen, ergeben auch die Kurven $\log \vartheta/E_h$ ein analoges Bild.

Aus der Grösse der Neigung s kann nun gefolgert werden, daß je größer sie ist, um so empfindlicher der betreffende Entwickler auf geringfügige Änderungen des Redox-Potentials, des p_H -Wertes (durch Substanzzugabe oder Verdünnung mit Wasser) und der KBr-Konzentration reagieren muss. Warum auch auf Konzentrationsänderung des KBr, geht aus den früheren Ausführungen hervor. Praktisch wird sich eine solche Reaktion darin auswirken, dass die Veränderung eines der drei Faktoren eine beachtliche Beeinflussung der Entwicklungsgeschwindigkeit nach sich ziehen wird, d. h. wir erhalten bei gleichbleibender, festgehaltener Hervorrufungszeit von der Norm abweichende Ergebnisse. Dass Entwickler mit grossen s -Werten, wie

¹⁾ *A. E. Cameron*, *J. Phys. Chem.* **42**, 1225 (1938).

Brenzcatechin, Hydrochinon oder Glycin, nach Verdünnung mit Wasser wirklich langsamer arbeiten, zeigt ein Vergleich mit den Angaben von Hübl¹⁾, der nachweisen konnte, dass bei den genannten Reduktionsmitteln die eintretende Verzögerung sehr viel grösser ist als bei den übrigen Körpern.

Wenn auch das angestrebte Ziel unserer Arbeit, die Feststellung einer allgemein gültigen Beziehung zwischen Potential und Entwicklungszeit nicht erreicht werden konnte, so gestatten doch unsere Ergebnisse die Erklärung verschiedener Erfahrungstatsachen der Praxis. Zu ihrer Erklärung ist das Redox-Potential ein brauchbares Hilfsmittel, wenn dafür Sorge getragen wird, dass nur absolut gleichwertige Entwicklerlösungen miteinander verglichen werden, wobei wir unter „gleichwertig“ äquimolare Konzentrationen des Reduktions- und des Konservierungsmittels verstehen wollen.

Eine solche empirische Erkenntnis ist die Einteilung der Hervorrufer, je nach ihrer Wirkungsweise, in Oberflächen- und Tiefenentwickler.

c) Deutung der Einteilung in Oberflächen- und Tiefenentwickler mittels der Beziehung Entwicklungszeit/Potential.

Betrachten wir die Zusammenstellung der Neigungen s der verschiedenen Entwicklersubstanzen (Tabelle 2) etwas genauer, so erkennen wir, dass — grob gesprochen — drei verschiedene Neigungstypen vorliegen. Neben einer „normalen“ Neigung mit dem mittleren Wert von 0,8, die den meisten Entwicklern gemeinsam ist, finden wir eine „flache“ mit den Werten zwischen 0,14 und 0,38 und eine „steile“ mit dem durchschnittlichen Zahlenwert 1,76. Gruppieren wir nun die Entwickler nach ihrer Zugehörigkeit, abgesehen vom Typ „normal“, zu „steil“ oder zu „flach“, so erhalten wir eine Einteilung,

Tabelle 3.

Entwickler	Neigungstypen	Entwicklerklasse
Brenzcatechin	„steil“ + „normal“	Tiefenentwickler
Hydrochinon	„steil“ + „normal“	Tiefenentwickler
o-Phenylendiamin	? „normal“	Oberflächenentwickler
p-Phenylendiamin	„flach“ + „normal“	Oberflächenentwickler
Pyrogallol	„flach“ + „normal“	Oberflächenentwickler
p-Aminophenol	„flach“ + „normal“	Oberflächenentwickler
Metol	„flach“ + „normal“	Oberflächenentwickler
Glycin	„steil“	Tiefenentwickler
Metol-Hydrochinon (bei hohem p_H :)	„flach“ + „normal“ „steil“	Oberflächenentwickler Tiefenentwickler)

¹⁾ A. Hübl, „Enzyklopädie der Photographie“, Heft 31, Knapp, Halle 1922, S. 34.

die sich deckt mit der üblichen Klassifizierung in Oberflächen- und Tiefenentwickler. Die Gruppe mit den Neigungstypen „steil“ und „normal“ entspricht der Klasse der Tiefenentwickler, die andere mit „flach“ und „normal“ ist identisch mit der Serie der Oberflächenentwickler.

Die Gruppierung ist also identisch mit der Einteilung in die beiden Entwicklerklassen, wie sie in jedem Photo-Handbuch aufgeführt wird. Eine Ausnahme bildet allerdings Pyrogallol, das in der obigen Zusammenstellung unter den Oberflächenentwicklern figuriert, während es sonst allgemein zu den Tiefenentwicklern gezählt wird. (Siehe z. B. *Eder*¹). Für die Klassierung der Entwickler in eine der beiden Gruppen gibt es eine einfache Untersuchungsmethode. (Siehe z. B. *Anderau*²). Darnach angestellte Prüfungen mit Pyrogallolentwicklern verschiedenen p_H -Wertes scheinen uns zur Annahme zu berechtigen, dass dieses Reduktionsmittel wirklich zu den Oberflächenentwicklern gehört und dass die anders lautenden Angaben falsch sind. Über diese Versuche werden wir an anderer Stelle berichten.

*Staude*³) erwähnt nun, dass sich die Charaktere der beiden Entwicklertypen nicht scharf trennen lassen. Je nach dem Alkaligehalt der Lösung, d. h. je nach dem p_H bzw. dem Redox-Potential, kann ein Oberflächenentwickler Eigenschaften eines Tiefenentwicklers annehmen und umgekehrt. Diese Feststellung lässt sich nach unsern Ergebnissen leicht durch den beiden Klassen gemeinsamen Neigungstyp „normal“ erklären.

Identisch mit der Einteilung in T. E. und O. E. ist die früher übliche in „abstimmbare“ und „Rapid“-Entwickler. Diese Klassifizierung beruht auf dem verschiedenen Einfluss von KBr-Zusätzen und auf der unterschiedlichen Entwicklungsgeschwindigkeit. Wie wir bereits erkennen konnten, sind T. E. (= abstimmbare Entwickler) solche mit grosser Empfindlichkeit auf Potentialvariation infolge ihrer grossen Werte von s . Dieser Hervorrufertyp hat gleichzeitig eine ziemlich kleine Entwicklungsgeschwindigkeit, was sich besonders in der Zeit des Erscheinens der ersten Spuren zeigt. Das Gegenstück dazu sind die O. E. oder Rapid-Entwickler; sie reagieren nur in geringem Mass auf Zusatz von KBr und Variation von E_n (bedingt durch die kleineren Werte von s) und haben, wie es schon der Name ausdrückt, grosse Entwicklungsgeschwindigkeit.

¹) *J. M. Eder*, „Rezepte, Tabellen und Arbeitsvorschriften“, 16./17. Aufl., Knapp, Halle 1942, S. 42.

²) *W. Anderau*, „Gesehen durch die Kamera“, Cratander, Basel 1943, S. 102.

³) *H. Staude* in „Fortschrittsberichte der Photographie“, Akad. Verlag, Leipzig 1938, S. 105.

Es zeigt sich somit, dass die Funktion $\log \vartheta/E_h$ von Bedeutung für die Arbeitsweise der Entwickler ist.

Aus dem Vergleich der Kurven $\log \vartheta/E_h$ resultiert schliesslich, dass die Beziehung zwischen Potential und Entwicklungszeit für jede Entwicklersubstanz anders geartet ist und dass somit aus dem gemessenen Potential kein allgemeingültiger Schluss auf die Dauer der Hervorrufung gezogen werden kann. Doch kann bei geeigneter Interpretation dieses Potential zur Erklärung empirischer Erfahrungen herangezogen werden.

4. Zusammenfassung.

Es wurde eine Methode zur Bestimmung der Reduktions-Oxydations-Potentiale von photographischen Entwicklern beschrieben. Die Abhängigkeit dieser Potentiale vom p_H -Wert der Lösungen wurde ermittelt. Jedes gemessene Potential wurde in Beziehung gebracht mit der Entwicklungszeit, die notwendig war, um eine Graukeilkopie in der Lösung zu einem bestimmten Gamma-Wert, im vorliegenden Fall zu $\gamma = 0,60$, zu entwickeln.

Die Gamma-Werte wurden nach einer vereinfachten Methode ermittelt.

Eine allgemein gültige Beziehung zwischen Potential der Lösung und Entwicklungszeit konnte nicht gefunden werden.

Die Art der Funktion \log Entwicklungszeit/Potential beeinflusst die Arbeitsweise der Entwickler. Es konnte gezeigt werden, dass Entwickler mit grossen Werten der Neigung der Kurve \log Entw.-zeit/Potential bei Potentialänderung durch beträchtliche Variation der Entwicklungsgeschwindigkeit reagieren.

Die Einteilung der Entwickler in Oberflächen- und Tiefenentwickler lässt sich auf die Grösse der Neigung der Kurve \log Entw.-zeit/Potential zurückführen. Oberflächenentwickler sind solche mit kleinen, Tiefenentwickler solche mit grossen Werten der Neigung.

Basel, Physikalisch-Chemisches Institut der Universität.

211. Zur Konfiguration von natürlichem Methionin

von K. Vogler.

(27. VIII. 47.)

Methionin ist eine der wenigen natürlichen α -Aminosäuren für welche der chemische Konfigurationsbeweis bisher noch ausstand. Ganz kürzlich berichteten *G. S. Fonken* und *R. Mozingo*¹⁾ über die Zugehörigkeit von natürlichem Methionin zur *l*-Reihe, indem die genannten Autoren *d*(+)Methionin durch reduktive Entschwefelung in *d*(-) α -Aminobuttersäure überführen konnten. Völlig unabhängig von dieser Arbeit beschäftigte ich mich seit Anfang Januar dieses Jahres mit demselben Problem, aber in der *l*-Reihe, wobei ich das Resultat von *Fonken* und *Mozingo* bestätigen kann. *l*(-)Methionin von $[\alpha]_D^{20} + 24,2^\circ \pm 1^\circ$ (in 1-n. HCl) lieferte eine α -Aminobuttersäure von $[\alpha]_D^{16} = +8,40^\circ \pm 0,5^\circ$ (in Wasser).

Experimenteller Teil.

5 g *l*-Methionin von $[\alpha]_D^{20} = +24,2^\circ \pm 1^\circ$ (in 1-n. HCl) wurden in 100 cm³ heissem Wasser gelöst und mit 150 g in 300 cm³ Wasser aufgeschlammtem Nickelkatalysator nach *R. Mozingo*²⁾ versetzt. Diese Mischung wurde auf dem Wasserbad 1 ½ Stunden am Rückfluss erwärmt. Dann wurde die Suspension noch heiss abgesaugt, fünfmal mit je 50 cm³ heissem Wasser gewaschen und das schwach bläuliche Filtrat im Vakuum beinahe bis zur Trockne eingedampft. Der weisse Krystallbrei wurde mit 200 cm³ Äthanol in ein Becherglas gespült und 24 Stunden bei 0° stehen gelassen. Nach dem Absaugen blieben 1,8 g Rohprodukt zurück. Aus der Mutterlauge wurden weitere 0,3 g isoliert. Rohausbeute 60%.

500 mg des Rohproduktes wurden in 3,5 cm³ heissem Wasser gelöst und in 20 cm³ warmes Äthanol filtriert. Bei langsamem Abkühlen bildeten sich feine farblose Blättchen. Durch nochmaliges Umkrystallisieren wurden ca. 150 mg analysenreine α -Aminobuttersäure erhalten. Zersetzungspunkt je nach der Geschwindigkeit des Erhitzens 270–280° (unkorr.).

$$[\alpha]_D^{16} = +8,40^\circ \pm 0,5^\circ \quad (c = 4,000 \text{ in } H_2O)$$

$$0,0800 \text{ g Subst. zu } 2 \text{ cm}^3; l = 1 \text{ dm}; \alpha_D^{16} = +0,336^\circ \pm 0,02^\circ$$

$$[\alpha]_D^{19} = +18,65^\circ \pm 0,5^\circ \quad (c = 4,800 \text{ in } 6\text{-n. HCl})$$

$$0,0960 \text{ g Subst. zu } 2 \text{ cm}^3; l = 1 \text{ dm}; \alpha_D^{19} = +0,894^\circ \pm 0,02^\circ$$

$$C_4H_9O_2N \quad \text{Ber. C } 46,63 \quad \text{H } 8,72 \quad \text{N } 13,59\%$$

$$\text{Gef. ,, } 46,77 \quad \text{,, } 8,70 \quad \text{,, } 13,50\%$$

Zur Charakterisierung wurde das Hydrochlorid nach der Methode von *E. Fischer*³⁾ dargestellt.

$$[\alpha]_D^{19} = +12,90^\circ \pm 0,5^\circ \quad (c = 3,460 \text{ in } H_2O)$$

$$0,0692 \text{ g Subst. zu } 2 \text{ cm}^3; l = 1 \text{ dm}; \alpha_D^{19} = +0,447^\circ \pm 0,02^\circ$$

$$C_4H_{10}O_2NCl \quad \text{Ber. N } 10,02 \quad \text{Gef. N } 9,92\% \text{ (Kjeldahl)}$$

Wissenschaftliche Laboratorien der *Aligena A.G.* Basel.

¹⁾ *Gunther S. Fonken* und *R. Mozingo*. *Am. Soc.* **69**, 1212 (1947).

²⁾ *R. Mozingo*, *Am. Soc.* **65**, 1013 (1943).

³⁾ *E. Fischer*, *B.* **33**, 2391 (1900).

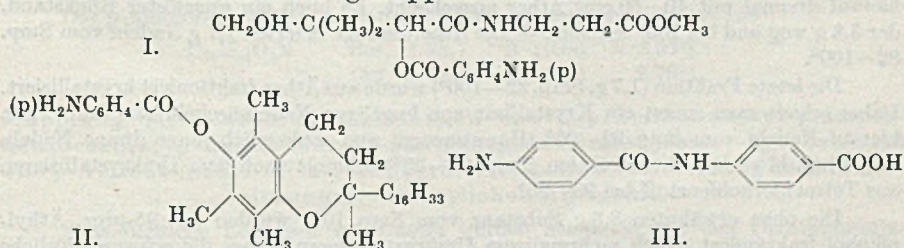
212. Versuche zur Bildung von Antikörpern gegen Vitamine

von P. Karrer und R. Schwyzer.

(27. VIII. 47.)

Gegenstand der vorliegenden Untersuchung bildete die Frage, ob es möglich ist, aus gewissen Vitamin-Derivaten und Eiweißstoffen durch Kuppelung Verbindungen zu erzeugen, welche die Eigenschaften von Antigenen besitzen. Wenn es gelänge, im Organismus eine Antikörperbildung gegen Vitamine hervorzurufen, müsste sich dieser Umstand sowohl auf das Befinden des Versuchstieres als auch auf die Abwehr von Infektionen auswirken können.

Als Vitaminderivate benutzten wir N-[*d,l*-p-Amino-benzoyl- β , β -dimethyl- γ -oxybutyryl]- β -alanin-methylester (p-Amino-benzoyl-*d,l*-pantothensäure-methylester) (I), p-Amino-benzoyl-*d,l*- α -tocopherol (II) und p-Aminobenzoyl-p-aminobenzoessäure (III), die diazotiert und hierauf mit Eiweiss gekuppelt wurden.



Die Verbindungen I und II und ihre Vorstufen waren noch nicht bekannt und werden im experimentellen Teil dieser Mitteilung beschrieben.

Die serologischen Versuche, die Prüfung der Kupplungsprodukte mit Eiweiss auf Antigen-Eigenschaften, hat Herr Prof. H. Mooser (Bakteriologisches Institut der Universität Zürich) ausgeführt. Wir danken ihm auch an dieser Stelle bestens für die uns gewährte Hilfe.

Diese Versuche haben indessen am Kaninchen nur eine wenig spezifische Antikörperbildung bei Verwendung der erwähnten Eiweisskuppelungsprodukte als „Antigene“ erkennen lassen. Das Problem sollte aber auf breiterer Basis verfolgt werden, da seine Lösung neue Erkenntnisse verspricht.

Experimenteller Teil.

N-[*d,l*- α -p-Nitrobenzoyloxy- β , β -dimethyl- γ -oxy-butylol]- β -alanin
(p-Nitrobenzoessäure-ester der *d,l*-Pantothensäure).

1. Darstellung des *d,l*- α -[p-Nitrobenzoyl]- β , β -dimethyl- γ -butylolactons.

5 g α -Oxy- β , β -dimethyl- γ -butylolacton wurden nach zweistündigem Trocknen im Vakuum bei 50° mit 15 g p-Nitrobenzoylchlorid und 50 cm³ Pyridin nach den Angaben

p-Nitrobenzoesäure-ester des *d,l*- α -Tocopherols.

In der Literatur findet sich der p-Nitrobenzoesäure-ester des natürlichen α -Tocopherols beschrieben¹⁾.

3 g *d,l*- α -Tocopherol, gelöst in 35 cm³ trockenem Pyridin, wurden mit 3 g p-Nitrobenzoylchlorid 1 Stunde bei Raumtemperatur, hierauf 1 Stunde bei 50–60° gehalten. Dann goss man auf Eiswasser, zog mit Äther aus, wusch die Ätherextrakte mit verd. H₂SO₄, Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser und verdampfte das Lösungsmittel. Der Rückstand wurde zuerst mit wenig Methanol ausgekocht und nachher in heissem Äthylalkohol gelöst. Nach dem Reiben der Gefässwand begann beim Abkühlen die Krystallisation des p-Nitrobenzoesäure-*d,l*- α -tocopherol-esters. Aus den Mutterlaugen liess sich eine weitere Menge gewinnen. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Äthanol schmolz die Verbindung bei 46–47°.

Nach dem Trocknen im Hochvakuum ergab die Analyse:

C ₃₆ H ₅₃ O ₅ N	Ber. C 74,55	H 9,22	N 2,43%
	Gef. „ 74,27	„ 9,02	„ 2,71%

p-Aminobenzoesäure-ester des *d,l*- α -Tocopherols.

2,2 g p-Nitrobenzoesäure-*d,l*- α -tocopherol-ester wurden in Hexan mit Wasserstoff und 150 mg Platinoxid reduziert. Während der Reduktion schied sich ein Teil desamins aus, das man durch Ätherzusatz nachher in Lösung brachte. Nach der Filtration wurde die Flüssigkeit eingedampft und der Rückstand dreimal aus absolutem Alkohol umkrystallisiert.

Der p-Aminobenzoesäure-ester des *d,l*- α -Tocopherols schmolz bei 158°.

C ₃₆ H ₅₅ O ₃ N	Ber. C 78,7	H 10,06	N 2,53%
	Gef. „ 78,41	„ 9,85	„ 2,79%

Kupplung der Diazoniumsalzlösungen von N-p-Aminobenzoyl-p-aminobenzoesäure, p-Aminobenzoyl-pantothensäure-methylester-hydrochlorid und p-Aminobenzoyl-*d,l*- α -tocopherol mit Casein und Bereitung der Stammlösung des künstlichen Antigens.

Sodaalkalische Lösungen von Casein wurden bei 0–5° mit den Diazoniumsalzlösungen versetzt und nach 30 Minuten durch Zusatz verd. Salzsäure bei p_H = 6 ausgeflockt. Den rotgelben Niederschlag löste man unter Zusatz von wenig Soda in Wasser. Nach abermaligem Ausfällen wurde er erneut in Wasser und etwas Soda in Lösung gebracht, 0,5% Phenol zugefügt und die Flüssigkeit mit Salzsäure neutralisiert; Auffüllung auf 80 cm³ = 5% Eiweissgehalt.

Trockenes Casein	5 g	5 g	5 g
Diazotiertes Amin	0,2 g	0,2 g	0,1 g
Lösungsfarbe	rot	rot	gelb
	N-p-Aminobenzoyl-p-aminobenzoesäure	Aminobenzoyl-pantothensäure-methylester-hydrochlorid	p-Aminobenzoyl- <i>d,l</i> - α -tocopherol

Durch den Alkoholgehalt der Lösung des Diazoniumsalzes des α -Tocopherolderivates wurde ein Teil des Eiweisses denaturiert, was durch das grosse Volumen der Lösung, in der die Kupplung ausgeführt wurde (800 cm³) nicht verhindert werden konnte. Dies bedingte, dass der Niederschlag, welcher bei der endgültigen Klärung der Stammlösung ausfiel, etwa der Hälfte der eingesetzten Eiweissmengen entsprach. Dasselbe wurde bei den anderen beiden Eiweiss-Sorten beobachtet.

¹⁾ D.R.P. 724 268 (1942).

Kupplung mit Eialbumin.

Die Kupplungen und die Bereitung der Stammlösungen wurden in gleicher Weise wie unter Verwendung von Casein ausgeführt. Der einzige Unterschied bestand darin, dass man die Fällung des Proteins durch Sättigung mit Ammoniumsulfat vornahm.

Kupplung mit Pferde-Serum.

Anstelle der 5 g trockenen Proteins wurden hier dreimal je 70 cm³ eines 7-proz. Pferdeserums verwendet, die verdünnt und sodaalkalisch gemacht worden waren. Die Fällung erfolgte durch Einstellen auf $p_H = 6$ und Halbsättigung mit Ammoniumsulfat.

Die Ergebnisse der Immunisierungsversuche.

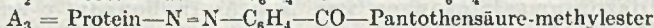
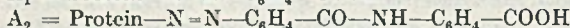
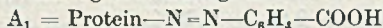
Zur Immunisierung wurden Kaninchen während 5 Tagen je 2 cm³ der künstlichen Antigenlösungen intravenös eingespritzt und nach siebentätiger Ruhezeit das Blut auf Antikörpergehalt untersucht. Nötigenfalls wurde die Immunisierung in der genau gleichen Weise mehrmals wiederholt.

Die beschriebenen künstlichen Antigene scheinen eine nur sehr schwache immunisierende Wirkung auf den Körper auszuüben, da es nur in einer Versuchsreihe gelang, aktive Immunsera zu erhalten. Wiederholte und lange fortgesetzte Versuche an 12 Kaninchen konnten die Ergebnisse jener Versuchsreihe nicht mehr bestätigen.

Nachstehend seien die Ergebnisse der positiv ausgefallenen Immunisierungsversuche kurz skizziert.

Verdünnte Lösungen der künstlichen Antigene wurden mit den Immunsera vermischt und beobachtet, ob dabei eine sichtbare Reaktion stattfand oder nicht.

Bezeichnung der Antigene:



Bezeichnung der Immunsera:

$S_1 =$ Antikörper gegen A_1

$S_2 =$ Antikörper gegen A_2

$S_3 =$ Antikörper gegen A_3

	S_1	S_2	S_3
A_1	±	0	0
A_2	0	++	0
A_3	0	0	+++

Bezeichnung der Reaktion:

0 = keine Reaktion

± = leichte Trübung

+ = Trübung

++ = Trübung + leichte Fällung

+++ = vollständige Fällung

Während das Serum S_2 das Antigen A_2 sofort und eindeutig ausfällte, ergab es mit A_1 vermischt nicht einmal eine leichte Trübung. Diese Tatsache spricht gegen die Annahme einer Verseifung der Benzoylamino-benzoesäure-Gruppierung des Antigens A_2 im Körper während der Immunisierung, denn sonst wären im Serum auch Antikörper gegen das Verseifungsprodukt (A_1) zu erwarten.

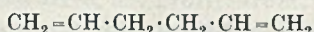
Die Hemmungsreaktion nach *Landsteiner* versagte bei diesen Versuchen, wenn als Hemmstoffe p-Aminobenzoesäure, Aminobenzoyl-p-aminobenzoesäure oder Pantothensäure zugesetzt wurden. Es scheint also nicht möglich, mit den gewonnenen Antisera die freien Vitamine p-Aminobenzoesäure und Pantothensäure zu binden. Offenbar spielt die Azobindung bei der Reaktion zwischen Antigenen und Antikörpern in diesen Fällen eine wichtige und spezifische Rolle.

213. Über die Bromierungsprodukte des Diallyls durch Brom-succinimid und einige weitere Diallylderivate (Berichtigung)

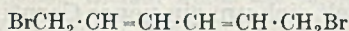
von P. Karrer und W. Ringli.

(27. VIII. 47.)

Durch Einwirkung von Brom-succinimid auf Hexadien-1,5-(Diallyl) I wurden, wie wir kürzlich berichteten¹⁾, eine Monobrom- und eine Dibromverbindung gewonnen, für welche wir die Formeln II und III annahmen. Diese Auffassung hat sich z.T. als irrtümlich erwiesen. Die Dibromverbindung besitzt nicht die Konstitution des 3,4-Dibromhexadiens-1,5 (Formel III), sondern ist das 1,6-Dibrom-hexadien-2,4 (IV), identisch mit der von *Farmer* und Mitarbeitern²⁾, sowie *Prévost*³⁾ auf anderen Wegen dargestellten Verbindung. Daraus geht hervor, dass die Bromierung des Diallyls durch Brom-succinimid unter doppelter Allylumlagerung vor sich gegangen ist.



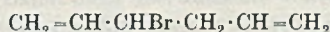
I
↓



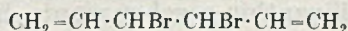
IV



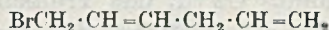
V



II



III



VI

Ob dem aus Diallyl und Brom-succinimid gebildeten Monobromderivat die Konstitution II, V oder VI zukommt, werden weitere Versuche zu entscheiden haben.

Die aus der Dibromverbindung von uns hergestellten und beschriebenen¹⁾ Umsetzungsprodukte müssen den neuen Erkenntnissen entsprechend anders formuliert werden.

Das „Divinylglykol“¹⁾ ist in Wirklichkeit Hexadien-(2,4)-diol-(1,6) (VII), identisch mit der von *Prévost*⁴⁾ auf anderem Wege erhaltenen Verbindung. Bei den als 3,4-Dimethoxy-hexadien-1,5 und Divinyl-glykolacetat bezeichneten Substanzen¹⁾ handelt es sich in Wirklichkeit um den Hexadien-(2,4)-diol-(1,6)-dimethyläther (VIII) und das Hexadien-(2,4)-diol-diacetat (IX) und schliesslich kommt dem Tetrabrom-hexen wahrscheinlich die von *Farmer* und Mitarbei-

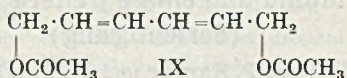
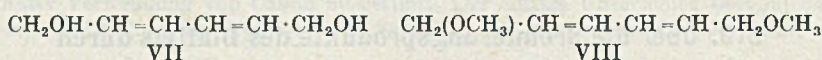
¹⁾ Helv. 30, 863 (1947).

²⁾ Soc. 1927, 2940, 2944.

³⁾ C. r. 184, 458 (1927); A. ch. [16] 10, 402 (1928).

⁴⁾ C. r. 184, 459 (1927); A. ch. [10] 10, 405 (1928).

tern vorgeschlagene Konstitutionsformel des 1,2,5,6-Tetrabromhexens-3 zu.



In wieweit die aus dem Monobromierungsprodukt des Diallyls erhaltenen Umsetzungsprodukte¹⁾ neu zu bezeichnen sind, soll noch abgeklärt werden.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

214. Trollixanthin und Trollichrom

von P. Karrer und E. Krause-Voith.

(27. VIII. 47.)

Letztes Jahr²⁾ gelang es, in den gelben Blüten der Trollblume (*Trollius europaeus*) ein neues Carotinoid aufzufinden, dem der Name Trollixanthin gegeben wurde. Es handelt sich um ein neues Carotinoid-epoxyd, welches durch chlorwasserstoffhaltiges Chloroform in ein furanoides Oxyd, das Trollichrom, umgelagert wird.

Mangel an Material hatte uns s. Z. verhindert, die neuen Pigmente vollkommen rein herzustellen, so dass wir die Frage nach ihren Bruttoformeln noch offen lassen mussten. Die Untersuchung wurde nach Beschaffung neuer Trollblumen (12 kg Trockenmaterial) im vergangenen Frühjahr wieder aufgenommen und führte nunmehr zu den analysenreinen Verbindungen.

Bei der Aufarbeitung des Blütenmehls hielten wir uns im wesentlichen an die früher gegebene Vorschrift³⁾. Da die Umwandlung des Trollixanthins in Trollichrom unter der Einwirkung von Spuren von Säuren besonders leicht erfolgt, ist es notwendig, in einer Atmosphäre zu arbeiten, die keine Dämpfe von Mineralsäuren enthält. Einer unserer Ansätze lieferte infolge Nichtbeachtung dieser Tatsache bei der chromatographischen Trennung nicht Trollixanthin, sondern das durch Umlagerung aus ihm gebildete furanoide Oxyd Trollichrom.

Das aus der obersten Zone des Chromatogramms³⁾ (Adsorptionsmittel Zinkcarbonat) gewonnene Trollixanthin wurde wiederholt aus einer Mischung von Benzol und Methanol

¹⁾ Helv. **30**, 863 (1947).

²⁾ P. Karrer und E. Jucker, Helv. **29**, 1539 (1946).

³⁾ Vgl. die genaue Beschreibung Helv. **29**, 1540 (1946).

umkrystallisiert und schmolz schliesslich im evakuierten Röhrechen bei 199°, (wesentlich höher als das früher gewonnene, noch unreine Präparat). Es bildet hellgelbe, zu Drusen vereinigte Blättchen.

Absorptionsmaxima in Schwefelkohlenstoff: 501, 472 μ

$C_{40}H_{56}O_4$	Ber. C 79,93	H 9,40%
	Gef. „ 80,04	„ 9,42%

Die Verbindung enthält somit 4 Sauerstoffatome, von denen eines ein Oxido-Sauerstoffatom ist, während die übrigen 3 Hydroxylgruppen angehören. Das Absorptionsspektrum stimmt mit jenem des Xanthophyll-epoxydes überein; das furanoide Umlagerungsprodukt des Trollixanthins, das Trollichrom, zeigt andererseits Absorptionsbanden, die dieselbe Lage wie jene des Flavoxanthins (furanoides Umlagerungsprodukt des Xanthophyll-epoxydes) besitzen. Diese Beobachtungen machen es wahrscheinlich, dass im Trollixanthin ein Derivat des Xanthophyll-epoxydes vorliegt, welches eine Hydroxylgruppe mehr als Xanthophyll-epoxyd¹⁾ enthält. Über die Stellung dieser zusätzlichen OH-Gruppe kann jedoch vorläufig nichts gesagt werden.

Trollixanthin wurde mit chlorwasserstoffhaltigem Chloroform wie üblich in das furanoide Oxyd, das Trollichrom, umgelagert. Damit nicht unerwünschte weitere Veränderungen des Farbstoffes eintreten, ist es notwendig, die Umlagerung mit einer Chloroform-Chlorwasserstofflösung vorzunehmen, die äusserst geringe Mengen (Spuren) von HCl enthält. Hierauf wurde das entstandene Farbstoffgemisch in einer $ZnCO_3$ -Säule chromatographisch getrennt²⁾ und aus der obersten Schicht Trollichrom isoliert. Die Verbindung wurde zuerst aus einer Mischung von Benzol und Methanol, schliesslich noch zweimal aus Methanol allein umkrystallisiert. Smp. 206° (im evakuierten Röhrechen).

Absorptionsmaxima in Schwefelkohlenstoff: 480, 454 μ

$C_{40}H_{56}O_4$	Ber. C 79,93	H 9,40%
	Gef. „ 79,62	„ 9,42%

Aus dem verarbeiteten Blütenmehl haben wir ca. 120 mg krystallisiertes, reines Trollixanthin und daneben (durch Umlagerung von Trollixanthin erhalten) ca. 250 mg reines Trollichrom gewinnen können.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ Konstitutionsformel des Xanthophyll-epoxydes siehe Helv. 28, 300 (1945).

²⁾ Vgl. Helv. 29, 1542 (1946).

215. Über die Carotinoide aus den Blüten von *Caltha palustris*

von P. Karrer und E. Jucker.

(27. VIII. 47.)

Über die Carotinoide aus den Blüten der Sumpfdotterblume (*Caltha palustris*) liegen zur Zeit Angaben von P. Karrer und Nott-hafft¹⁾ vor. Damals konnten in diesen Blüten Xanthophyll und Carotin festgestellt werden. Es ist inzwischen gelungen, mit Hilfe der verfeinerten Trennungsmethoden ausser Xanthophyll und Carotin noch Trollixanthin²⁾, Xanthophyll-epoxyd³⁾ und α -Carotin nachzuweisen bzw. zu isolieren. Diese Ergebnisse sind insofern von Interesse, als sie die weite Verbreitung des Xanthophyll-epoxyds⁴⁾ in Blüten bestätigen. Auch das Vorkommen von Trollixanthin, das bisher nur in Blüten von *Trollius europaeus*²⁾ festgestellt worden war, ist bemerkenswert.

Experimenteller Teil.

350 g getrocknete und fein gemahlene *Caltha palustris*-Blüten wurden bei Raumtemperatur mit Benzol erschöpfend extrahiert, das Lösungsmittel der vereinigten Auszüge im Vakuum fast vollständig abdestilliert und der dunkelrote, harzige Rückstand nach dem Lösen in wenig Petroläther (ca. 250 cm³) mit der gleichen Menge 12-proz. methanolischer Kalilauge verseift. (Temperatur ca. 20°.) Nach 24 Stunden versetzte man das Verseifungsgemisch mit ca. 400 cm³ Petroläther, gab so viel destilliertes Wasser hinzu, dass Trennung der methanolischen und der petrolätherischen Phase eintrat, schied die beiden Schichten und schüttelte anschliessend die Methanol-Schicht mit Petroläther aus, die Petroläther-Schicht mit 90-proz. Methanol, vereinigte die entsprechenden Lösungen und arbeitete sie gesondert auf.

A. Hypophase: Die wässrig-methanolische Lösung wurde mit Äther versetzt und die Farbstoffe durch Wasserzusatz in diesen übergetrieben. Die ätherische Lösung wusch man sorgfältig mit Wasser bis zur Alkalifreiheit, trocknete sie über Natriumsulfat, destillierte das Lösungsmittel im Teilvakuum ab und chromatographierte den dunkelroten, harzigen Rückstand auf einer Säule von Zinkcarbonat:

1.	(oberste) Zone	2 cm	orange-braun	Abs.-Max. in CS ₂	497	466 m μ
2.	„	4 cm	orange	„ „ „	499	469 m μ
3.	„	5 cm	hell-orange	„ „ „	501	469 m μ
4.	„	4 cm	orange-rot	„ „ „	507	474 m μ
5.	„	8 cm	rot-orange	„ „ „	509	477 m μ

Die Aufarbeitung des Chromatogramms geschah in folgender Art:

Zone 5: Der Farbstoff wurde mit einem Gemisch von Äther und Methanol 10:1 eluiert, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand durch wiederholtes Auskochen mit hochsiedendem Petroläther von farblosen Begleitstoffen befreit. Anschliessend liess sich der verbliebene Farbstoff aus einem Benzol-Methanolgemisch

¹⁾ Helv. 15, 1195 (1932).

²⁾ P. Karrer und E. Jucker, Helv. 29, 1539 (1946).

³⁾ P. Karrer und E. Jucker, Helv. 28, 300 (1945).

⁴⁾ Helv. 26, 626 (1943); 27, 1585 (1944); 28, 1146 (1945); 28, 1526 (1945); 29, 1539 (1946).

umkrystallisieren. Er erwies sich als Xanthophyll. Smp. 185° (unkorr. im evakuierten Röhrechen), Abs. Max. in CS₂: 508 478 m μ . Der krystallisierte Farbstoff besass den für Xanthophyll typischen violetten Oberflächenglanz.

Zone 4: Der Farbstoff dieser Schicht konnte nach analoger Aufarbeitung, wie sie soeben für das Pigment aus Zone 5 beschrieben wurde, ebenfalls in krystallisierter reiner Form erhalten werden und erwies sich als Xanthophyll. In reinem Zustand liess er sich in einem Mischchromatogramm von Xanthophyll anderer Provenienz nicht trennen.

Zone 3: Der Farbstoff dieser Schicht wurde eluiert, das Lösungsmittel im Teilvakuum abdestilliert und der Rückstand erneut an Zinkcarbonat chromatographiert:

1a (oberste) Zone	0,5 cm	braun	Abs.-Max. in CS ₂	—	—
2a	„ 6 cm	orange	„ „ „	501	471 m μ
3a	„ 2 cm	rot	„ „ „	508	478 m μ

Aus der 3a Schicht konnte noch eine geringe Menge Xanthophyll erhalten werden.

Der Farbstoff der Zone 2a erwies sich als Xanthophyll-mono-epoxyd. Er konnte wegen der geringen Menge nicht in krystallinem Zustand gewonnen werden, doch beweist sein Absorptionsspektrum, in CS₂: 501 471 m μ , und seine Umwandlung in Flavoxanthin und Chrysanthemaxanthin durch HCl-haltiges Chloroform seine Identität mit Xanthophyll-epoxyd. In einem Mischchromatogramm liess er sich von letzterem (aus den Blüten von *Sarothamnus scoparius*) nicht trennen.

Aus der obersten Schicht 1a konnte kein Pigment erhalten werden.

Zone 1 und 2: Nach der Elution mit Äther-Methanolgemisch erwiesen sich die Farbstoffe dieser beiden Schichten als stark verunreinigt, so dass eine zweite chromatographische Trennung notwendig war. Das Zinkcarbonat-Chromatogramm hatte folgendes Aussehen:

1b (oberste) Zone	5 cm	dunkel-orange	Abs.-Max. in CS ₂	499	469 m μ
2b	„ 3 cm	hell-orange	„ „ „	501	471 m μ
3b	„ 5 cm	rot-orange	„ „ „	508	478 m μ

Aus der 3b Zone konnte eine geringe Menge krystallisiertes Xanthophyll isoliert werden, während die Schicht 2b Spuren von Xanthophyll-mono-epoxyd enthielt, das durch seine Umlagerung mittels HCl-haltigem Chloroform in Flavoxanthin und Chrysanthemaxanthin und durch ein Mischchromatogramm identifiziert wurde.

Die oberste Schicht enthielt Trollixanthin. Der Farbstoff war in zu geringer Menge vorhanden, um isoliert werden zu können, doch lassen folgende Beobachtungen keinen Zweifel an seiner Identität mit dem aus *Trollius europaeus* gewonnenen Trollixanthin zu: Abs. Max. in CS₂: 501 472 m μ . Die Umwandlungsreaktion mit HCl-haltigem Chloroform fällt positiv aus. Der dabei entstandene Farbstoff, das Trollichrom, absorbiert in Schwefelkohlenstoff bei: 479 und 450 m μ . In einem Mischchromatogramm konnte Trollixanthin aus *Caltha palustris* von solichem aus *Trollius europaeus* nicht getrennt werden. Obwohl sehr lange mit viel Benzol-Äthergemisch gewaschen wurde, blieb die Farbstoff-Zone einheitlich.

B. Epiphase: Die petrolätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Den dunkelroten, öligen Rückstand haben wir in Petroläther gelöst und an Calciumhydroxyd chromatographiert:

1. (oberste) Zone	1 cm	rot-orange	Abs.-Max. in CS ₂	508	478 m μ
2.	„ 2 cm	orange-gelb	„ „ „	503	473 m μ
3.	„ 1 cm	rot-orange	„ „ „	519	484 m μ
4.	„ 0,5 cm	gelb	„ „ „	510	478 m μ

Die oberste Schicht des Chromatogramms enthielt noch geringe Reste Xanthophyll. Der Farbstoff der 2. Schicht, der kein Epoxyd ist, konnte nicht identifiziert werden. Zu weiterer Untersuchung war seine Menge zu gering und seine Reinheit ungenügend. Aus der 3. Zone liess sich wenig krystallisiertes β -Carotin gewinnen. Die unterste Schicht enthielt Spuren von α -Carotin.

216. Eine neue Synthese des Tropinons

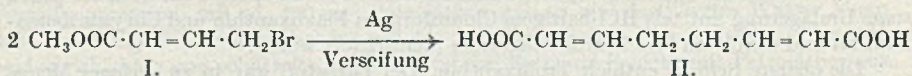
von P. Karrer und H. Alagil.

(27. VIII. 47.)

Der durch Bromierung von Crotonsäure-methylester mit Bromsuccinimid leicht zugänglich gewordene γ -Brom-crotonsäure-methylester (I)¹⁾ lässt sich zu mancherlei Synthesen benutzen. Wir beschreiben im folgenden eine neue Tropinonsynthese, welche sich auf folgende Weise verwirklichen liess.

Durch Einwirkung von fein verteiltem Silber auf γ -Brom-crotonsäure-methylester in der Hitze entstand ein Estergemisch, das die Methylester zweier Säuren $C_8H_{10}O_4$ enthielt. Nach der Verseifung dieser Ester konnten zwei krystallisierte Dicarbonsäuren isoliert werden, von denen die eine in Äther leicht, die andere schwer löslich war. Die erstere schmolz nach dem Umkrystallisieren bei 145–146°, letztere bei 241–243°.

Über die Säure vom Smp. 145–146° soll später Näheres mitgeteilt werden. Die hochschmelzende Dicarbonsäure ist nach ihrer Bildung und entsprechend ihrer Reduzierbarkeit zu Korksäure eine Hexadien-(1,5)-dicarbonsäure-(1,6) (Formel II).



Solche Hexadien-(1,5)-dicarbonsäuren-(1,6) sind bereits in der Literatur beschrieben; die Theorie sieht 3 cis-trans-isomere Formen voraus. — *Piccinini*²⁾ erhielt aus dem Jodmethylat des Dimethylgranatensäure-dimethylesters durch Behandlung mit konz. Natronlauge eine Verbindung, welche vielleicht die Struktur II besass. Sie schmolz unscharf bei 228°.

Eine Säure derselben Bruttoformel wurde von *Hell* und *Rempel*³⁾ aus α, α' -Dibromkorksäure mit alkoholischer Kalilauge dargestellt (Subercolsäure). Sie sublimierte bei 225–230° unter teilweiser Zersetzung ohne zu schmelzen. *Goss* und *Ingold*⁴⁾ haben sie einer näheren Untersuchung unterzogen, sie zur isomeren Dihydro-subercolsäure und Korksäure reduziert und durch Kaliumpermanganat zu Oxalsäure und Bernsteinsäure abgebaut, woraus sich ihre Konstitution im Sinn der Formel II ergab. Nach den Angaben der genannten Autoren schmilzt diese Säure bei 253° unter Zersetzung.

¹⁾ K. Ziegler, A. Späth, E. Schaaf, W. Schumann, E. Winkelmann, A. 551, 109 (1942).

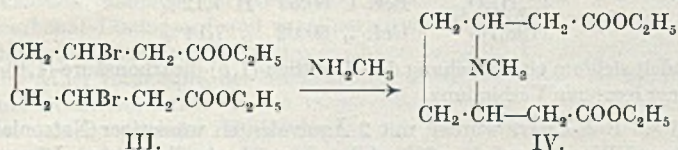
²⁾ G. 29, II. 110 (1899).

³⁾ B. 18, 820 (1885).

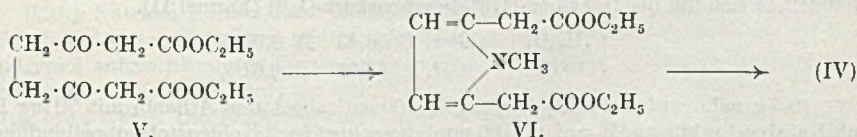
⁴⁾ Soc. 1926, 1472.

Ob die von uns erhaltene Hexadien-(1,5)-dicarbonsäure-(1,6) mit einem der vorgenannten Präparate identisch oder stereoisomer ist, könnte nur durch direkten Vergleich mit den früher dargestellten Verbindungen entschieden werden.

Unsere Hexadien-(1,5)-dicarbonsäure-(1,6) addiert als Äthylester in Eisessig leicht 2 Mol. Bromwasserstoff und geht dabei in den β, β' -Dibrom-korksäure-diäthylester (III) über. Dieser reagiert mit Methylamin in der Hitze, wobei der N-Methyl-pyrrolidin- α, α' -diessigsäure-diäthylester (IV) entsteht.



N-Methyl-pyrrolidin-diessigester haben *Willstätter* und *Bommer*¹⁾ vor vielen Jahren auf anderem Wege dargestellt; sie gingen vom Succinyl-diessigester (V) aus, den sie mit NH_2CH_3 in N-Methyl-pyrrol-diessigester (VI) verwandelten, der hierauf zum N-Methyl-pyrrolidin-diessigester reduziert wurde.



Letztere Verbindung, die nach ihren Angaben ein Gemisch von eis- und trans-Form sein konnte, haben sie hierauf durch Einwirkung von Natrium in Tropinon-carbonsäure-ester verwandelt, der nicht isoliert, sondern direkt zum Tropinon decarboxyliert worden ist.

Wir haben den von uns auf dem neuen Weg gewonnenen N-Methyl-pyrrolidin- α, α' -diessigsäure-diäthylester derselben Esterkondensation mit Natrium unterworfen und hierbei in einer Ausbeute von ca. 13% ebenfalls Tropinon erhalten. Die Base wurde als Pikrat isoliert und charakterisiert.

Die beschriebene Reaktionsfolge ist eine neue, einfache Tropinonsynthese.

Wir danken Herrn Dr. P.D. *H. Schmid* für Mithilfe bei der letzten Reaktionsstufe der beschriebenen Synthese.

Experimenteller Teil.

Hexadien-(1,5)-dicarbonsäure-(1,6) (Formel II).

60 g γ -Brom-crotonsäure-methylester wurden in 500 cm³ Benzol gelöst, 100 g feinpulverisiertes, trockenes, „molekulares“ Silber²⁾ zugesetzt und das Reaktionsgemisch

¹⁾ A. 422, 15 (1920).

²⁾ Aus Silberchlorid dargestellt; vgl. *L. Vanino*, B. 31, 1763 (1898).

unter häufigem Schütteln 3½ Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Hierauf gab man weitere 80 g Silber hinzu, kochte 4 Stunden, trug erneut 80 g Silber ein und erhitzte weitere 10 Stunden. Die vom Silberbromid und Silber abfiltrierte Lösung enthielt nunmehr nur noch Spuren von Bromverbindungen. Sie wurde durch Destillation vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand im Hochvakuum im Kugelrohr rektifiziert.

Vorlauf	destilliert unter 0,05 mm zw. 60— 85° (Luftbadtemperatur)
Hauptfraktion	„ „ 0,05 mm „ 86— 90° „
Nachlauf	„ „ 0,05 mm „ 90—105° „

Aus dem Nachlauf liess sich bei der zweiten Destillation noch eine gewisse Menge vom Siedepunkt der Hauptfraktion abtrennen.

$C_{10}H_{14}O_4$	Ber. C 60,57	H 7,12%
(198,16)	Gef. „ 60,02	„ 7,14%

Es handelt sich um eine Mischung des Hexadien-(1,5)-dicarbonsäure-(1,6)-dimethylesters mit einer isomeren Verbindung.

10 g dieses Roh-Esters wurden mit 2 Äquivalenten wässriger Natronlauge (4,0 g NaOH in 50 cm³ Wasser) auf 55–60° erhitzt, bis sich eine homogene Lösung gebildet hatte. Diese wurde hierauf mit konz. Salzsäure angesäuert, wobei eine starke Fällung auftrat. Wir schüttelten das Reaktionsgemisch mit Äther aus, wobei ein Teil des Niederschlags in den Äther ging, ein anderer ungelöst blieb. Letzteren haben wir abfiltriert und dreimal aus kochendem Wasser umkrystallisiert.

Die Verbindung ist eine farblose, gut krystallisierte Substanz, die bei 241–243° ohne starke Zersetzung schmilzt. Nach der Analyse und ihrem chemischen Verhalten handelt es sich um die Hexadien-(1,5)-dicarbonsäure-(1,6) (Formel II).

$C_8H_{10}O_4$	Ber. C 56,43	H 5,92%
(170,08)	Gef. „ 56,31	„ 6,01%

0,5 g nahmen bei der Hydrierung in 100 cm³ absolutem Äthanol mit 70 mg PtO₂ als Katalysator 149 cm³ H₂ auf (0°, 760 mm); berechnet für 2 Kohlenstoffdoppelbindungen: 131,6 cm³. — Als Reduktionsprodukt wurde nach dem Verdampfen des Lösungsmittels Korksäure erhalten (Smp. 144° C).

Der oben erwähnte Ätherextrakt hinterliess nach dem Verdampfen des Lösungsmittels einen krystallisierten Rückstand, den wir dreimal aus kochendem Wasser umkrystallisierten. Die Verbindung schmolz dann bei 145–146°. Ihre Analyse zeigte, dass sie mit der Hexadien-(1,5)-dicarbonsäure-(1,6) isomer ist.

$C_8H_{10}O_4$	Ber. C 56,43	H 5,92%
(170,08)	Gef. „ 56,26	„ 5,91%

Hexadien-(1,5)-dicarbonsäure-(1,6)-diäthylester.

Da die Hexadien-(1,5)-dicarbonsäure-(1,6) vom Zers.-Punkt 241–243° wegen ihrer geringen Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln für weitere Umsetzungen wenig geeignet schien, haben wir ihren Diäthylester dargestellt.

Zu diesem Zweck wurden 10 g der Säure in 500 cm³ absolutem Äthanol am Rückflusskühler gekocht und gleichzeitig trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Nachdem sich die Säure gelöst hatte, was nach ca. 3 Stunden Erhitzen eingetreten war, haben wir das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, den Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther ausgezogen. Der Ätherextrakt hinterliess nach dem Verdampfen des Lösungsmittels den Diäthylester der Hexadien-(1,5)-dicarbonsäure-(1,6), den wir im Kugelrohr destillierten. Nach einem kleinen Vorlauf ging dieser Ester unter 0,05 mm Druck bei der Luftbadtemperatur 102–106° über.

$C_{12}H_{18}O_4$	Ber. C 63,69	H 8,02%
(226,14)	Gef. „ 63,84	„ 8,17%

β, β' -Dibrom-korksäure-diäthylester (Formel III).

3 g Hexadien-(1,5)-dicarbonsäure-(1,6)-diäthylester wurden in 50 cm³ bei 0° mit Bromwasserstoff gesättigtem Eisessig 60 Stunden bei 0° im Eisschrank stehengelassen. Hierauf goss man die Lösung auf Eis, nutschte das ausgeschiedene Bromierungsprodukt ab und krystallisierte es aus absolutem Alkohol um. Smp. 87°.

$C_{12}H_{20}O_4Br_2$	Ber. C 37,11	H 5,19%
(388,16)	Gef. ,, 37,59	,, 5,10%

N-Methyl-pyrrolidin- α, α' -diessigsäure-diäthylester (Formel IV).

10 g $\beta\beta'$ -Dibrom-korksäure-diäthylester wurden mit 2,5 g Methylamin in 100 cm³ Äthanol 7 Stunden im Bombenrohr auf 100° erhitzt. Hierauf verdampften wir die Flüssigkeit im Vakuum, nahmen den Rückstand in wenig wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf und extrahierten die Flüssigkeit erschöpfend mit Äther. In die ätherische Lösung wurde trockener Chlorwasserstoff in geringem Überschuss eingeleitet, der Äther verdampft, der Rückstand in wenig absolutem Alkohol gelöst und die Lösung mit trockenem Äther bis zur beginnenden Trübung versetzt. Beim Stehen im Eisschrank schied sich das Hydrochlorid des N-Methyl-pyrrolidin- α, α' -diessigsäure-diäthylesters in farblosen Krystallen ab. Smp. 116°.

$C_{13}H_{24}O_4NCl$	Ber. C 55,16	H 8,17	N 4,77%
(293,21)	Gef. ,, 55,17	,, 7,97	,, 4,60%

Die aus dem Hydrochlorid freigesetzte Base destillierte im Kugelrohr unter 0,02 mm Druck bei 98° Luftbadtemperatur. Farbloses Öl.

Tropinon aus N-Methyl-pyrrolidin- α, α' -diessigsäure-diäthylester¹⁾.

0,21 g Natrium wurden unter trockenem Xylol sehr fein pulverisiert. Man goss das Xylol ab und wusch einmal mit reinem, über Natrium destilliertem p-Cymol nach. Zu dem in p-Cymol aufgeschlemmten Natriumpulver fügte man 1,015 g N-Methylpyrrolidin- α, α' -diessigsäure-diäthylester, verdünnt mit 1 cm³ p-Cymol. Die Gesamtmenge des p-Cymols betrug etwa 5 cm³. Die Reaktion wurde in einem kleinen Kölbchen vorgenommen, das mit einem Einleitungsrohr (für Stickstoff), mit einem Thermometer und mit einem, ein Calciumchloridrohr tragenden Ableitungsrohr versehen war.

Wir haben das Reaktionsgemisch unter Durchleiten von reinem, mit P₂O₅ getrockneten Stickstoff langsam erhitzt. Bei 158–160° Innentemperatur setzte die Reaktion ein, die sich durch Dunkelfärbung der Lösung und Wasserstoffentwicklung zu erkennen gab. Man hielt die Masse so lange bei der genannten Temperatur, bis die Reaktion beendet war, was ca. 10 Minuten beanspruchte. Hierauf goss man die Reaktionslösung auf eine Mischung von Eis, 10-proz. Schwefelsäure und Äther. Nach beendeter Zersetzung trennte man die Ätherschicht im Scheidetrichter ab, filtrierte die wässrige Phase und schüttelte die Ätherschicht zweimal mit 10-proz. Schwefelsäure aus. Die vereinigten Schwefelsäureauszüge haben wir nach der Zugabe von 2 cm³ 50-proz. Schwefelsäure unter Durchleiten von Stickstoff so lange zum Sieden erhitzt, bis eine Probe der Lösung mit Eisen(III)-chlorid keine Farbreaktion mehr zeigte (vorher intensive Violettfärbung). Hierauf wurde sie unter Kühlung mit 40-proz. wässriger Kallilauge alkalisch gemacht und im Extraktor mit Äther erschöpfend ausgezogen. Den Ätherauszug hat man mit festem Kaliumhydroxyd getrocknet, filtrierte und mit einer ätherischen Pikrinsäurelösung in geringem Überschuss versetzt. Das ausgefallene Pikrat des Tropinons wurde abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus Wasser umkrystallisiert. Ausbeute 180 mg. Die Verbindung krystallisierte in schönen Nadeln, die bei 217–218° unter Zersetzung schmolzen (*Willstätter* und *Bommer* fanden den Smp. 220°).

$C_{14}H_{16}O_8N_4$	Ber. C 45,63	H 4,38%
(368,14)	Gef. ,, 45,60	,, 4,41%

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ Vgl. *Willstätter* und *Bommer*, A. 422, 29 (1920).

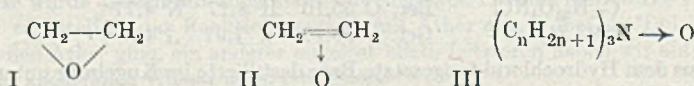
217. Die Struktur der Äthylenoxyde

von P. Karrer.

(27. VIII. 47.)

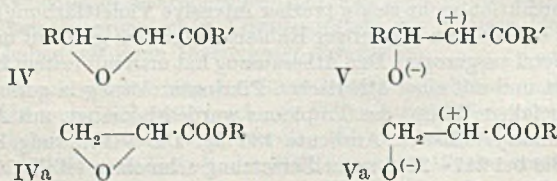
Zu der interessanten Diskussion von A. D. Walsh¹⁾ und R. Robinson²⁾ über die Strukturformeln des Äthylenoxyds und Cyclopropans möchte ich mich in bezug auf die Konstitution der Äthylenoxyde kurz äussern.

A. D. Walsh befürwortet für Äthylenoxyd statt der bisher üblichen Formulierung I die Formel II (three equivalent resonance form), nach welcher Äthylenoxyd eine den Aminoxyden analoge Struktur (III) besitzen würde.



Es scheint mir, dass auch in diesem Fall, wie so oft in der organischen Chemie, die Frage nicht verallgemeinert, sondern an Hand konkreter Beispiele betrachtet werden sollte. Äthylenoxyd selbst und viele seiner einfachen Derivate zeigen bekanntlich keinerlei oxydierende Eigenschaften. Ihr chemisches Verhalten lässt sich daher besser auf Grund der Formulierung I als durch die polare Formel II erklären; eine Analogie zu den Aminoxyden ist an ihnen auf Grund ihres chemischen Verhaltens nicht zu erkennen.

Daneben gibt es aber Äthylenoxydderivate, die sich anders verhalten. Dies trifft einmal für die Glycidsäure-ester³⁾, sowie alle Oxidoverbindungen zu, welche man aus α, β -ungesättigten Ketonen erhält⁴⁾. Diese sind Oxydationsmittel und scheiden aus Jodwasserstoffsäure quantitativ Jod aus³⁾⁴⁾. Sie entsprechen in diesem Verhalten den Aminoxyden. Für sie erscheint daher eine Strukturformel V bzw. Va zweckmässiger als IV bzw. IVa.



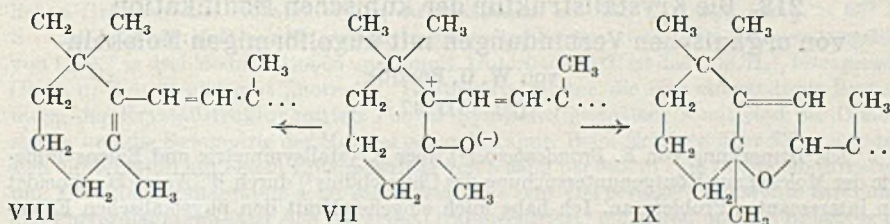
¹⁾ Walsh, Nature **159**, 165, 712 (1947).

²⁾ R. Robinson, Nature **159**, 400 (1947); **160**, 162 (1947). Vgl. auch J. W. Linnett, Nature **160**, 162 (1947).

³⁾ Bodjorss, B. **49**, 2801 (1916).

⁴⁾ Ernst Weitz, Alfred Scheffer, B. **54**, 2327 (1921).

Ähnlich, wenn auch nicht ganz gleich, verhalten sich die von uns untersuchten Carotinoid-epoxyde¹⁾. Auch sie verlieren unter der Einwirkung von Spuren von Mineralsäuren teilweise ihren Sauerstoff;



d. h. sie werden zu den sauerstoff-freien Pigmenten reduziert. Ein anderer Teil des Carotinoid-epoxydes wird durch die Säure in das furanoide Oxyd umgewandelt. Auf Grund dieser Reaktionen habe ich vor zwei Jahren für diese Epoxyde die polare Formel VII vorgeschlagen²⁾, welche diese Umsetzungen m. E. allein zu erklären vermag.

Die Annahme, dass sich der Übergang von VII in VIII durch eine Reduktion von VII zu einem tertiären Alkohol und nachfolgender Wasserabspaltung vollzieht³⁾, kann nicht zutreffen, da er sich auch durch nicht reduzierende Säuren (z. B. H_2SO_4) innerhalb weniger Augenblicke vollzieht und tertiäre Alkohole von diesem Typus (es sind deren verschiedene bekannt) nicht so leicht anhydriert werden.

Die Epoxyde aus den α, β -ungesättigten Ketonen und den Carotinoiden haben gemeinsam, dass das eine C-Atom, das den Oxido-Sauerstoff trägt, mit einer stark ungesättigten (negativen) Gruppe verbunden ist ($-\text{COOR}, \text{C}=\text{O}$ oder System konjugierter Doppelbindungen). Durch diese negativen Substituenten wird die Äthylenoxydgruppe polarisiert ($\text{IV} \rightarrow \text{V}$), wodurch den Verbindungen Eigenschaften verliehen werden, wie sie den Aminoxyden, Jodosverbindungen usw. zukommen.

Die Frage der besten Formulierung eines „1,2-Epoxydes“ lässt sich m. E. nicht allgemein beantworten, sondern wird von Fall zu Fall zu prüfen sein. Da die wirkliche Struktur mit der Polarisierbarkeit der Molekel zusammenhängt, können möglicherweise auch äussere Einflüsse die Strukturverhältnisse beeinflussen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ Helv. 27, 1684 (1944); 28, 300, 427, 471, 474 (1945) u. a. m.

²⁾ Helv. 28, 274 (1945).

³⁾ R. Robinson, Nature 160, 162 (1947).

218. Die Krystalstruktur der kubischen Modifikation von organischen Verbindungen mit kugelförmigen Molekeln

von W. G. Perdok.

(20. VIII. 47.)

Die Bemerkung von *E. Brandenberger*¹⁾ über Krystalldsymmetrie und Eigensymmetrie der Molekel zur Röntgenuntersuchung des Chinuclidins²⁾ durch *W. Nowacki* schneidet ein interessantes Problem an. Ich habe mich eingehend mit den physikalischen Eigenschaften kugelförmiger Molekel³⁾ beschäftigt und bin der Meinung, dass die Einwände *Brandenberger's* (obwohl von streng strukturtheoretischem Standpunkt aus vollkommen richtig) gegen die Strukturvorschläge *Nowacki's* allzu einseitig röntgenographisch sind, um die Folgerung „dass die von *W. Nowacki* beim Chinuclidin und bereits von manchem anderen Autoren bei andern Verbindungen früher angewandte Schlussweise nur eine unter mehreren, an sich zunächst völlig gleichberechtigten darstellt“, ganz zu rechtfertigen. Es darf nämlich nicht übersehen werden, dass bei dieser Klasse von Verbindungen eine Reihe weiterer Tatsachen ausser den blossen Befunden des Röntgeninterferenzversuchs an der Hochtemperatur-Modifikation für die Annahme einer Orientierungsfreiheit der Molekel sprechen. Weil der Röntgenbefund sehr oft keine eindeutigen Schlussfolgerungen erlaubt, sollte man die röntgenographische Untersuchung der Verbindungen durch eine allseitige physikalisch-chemische Untersuchung ergänzen, um zuverlässige Ergebnisse zu erhalten. Die wichtigsten physikalischen Tatsachen, welche die Orientierungsfreiheit dieser Molekel wahrscheinlich machen, sind folgende:

1. Die Schmelzentropien sind sehr niedrig (5 cal/g per Mol) im Vergleich mit „normalen“ Verbindungen (10—15 cal/g per Mol), während die Entropien beim Übergang von der anisotropen in die kubische Phase die Grössenordnung 5—10 cal/g per Mol aufweisen⁴⁾. Die totale Entropie der Umwandlungen anisotrop-kubisch und kubisch-flüssig ist ebenso gross wie die Schmelzentropie „normaler“ Molekel und es liegt nahe, den Übergang anisotrop-kubisch als eine Transformation zu betrachten, bei der die kugelförmigen Molekel eine Orientierungsfreiheit bekommen, welche mit derjenigen in der flüssigen Phase vergleichbar ist.

2. Diese Ansicht wird durch elektrische Messungen an kugelförmigen, polaren Molekeln⁵⁾ wie CH_3CCl_3 und $\text{ClC}(\text{CH}_3)_3$ bestätigt. Es stellte sich heraus, dass die gewöhnlich plötzliche starke Vergrösserung der Dielektrizitätskonstante, wie z. B. beim Schmelzen des Nitrobenzols, bei diesen Molekeln nicht beim Schmelzpunkt, sondern beim Übergang zur kubischen Phase stattfindet. In dieser Phase können die Dipole der Molekeln sich offenbar fast ebenso leicht in der Feldrichtung einstellen wie in der Flüssigkeit.

3. Auch die Plastizität der kubischen Modifikation weist auf stark herabgesetzte zwischenmolekulare Kräfte hin. Krystalnadeln der tetragonalen Modifikation des $\text{C}(\text{SCH}_3)_4$ ⁶⁾ z. B. biegen sich unter ihrem eigenen Gewicht beim Erhitzen über den Übergangspunkt zur kubischen Phase um.

*Finbak*⁷⁾ hat mehrere Verbindungen des kugelförmigen Typus mittels Röntgenstrahlen untersucht und geschlossen, dass die Molekel in der kubischen Modifikation rotieren. Später hat *F. Zernike*⁸⁾ darauf hingewiesen, dass man in vielen Fällen, in denen man eine Rotation der Molekel annimmt, mit einer statistischen Verteilung der Molekel

¹⁾ *E. Brandenberger*, *Helv.* **30**, 493 (1947).

²⁾ *W. Nowacki*, *Helv.* **29**, 1798 (1946).

³⁾ *W. G. Perdok*, *Diss.* Groningen 1942.

⁴⁾ *J. Timmermans*, *J. Chim. phys.* **35**, 331 (1938).

⁵⁾ *A. Turkevich* und *Ch. P. Smyth*, *Am. Soc.* **62**, 2468 (1940).

⁶⁾ *W. G. Perdok* und *P. Terpstra*, *R.* **65**, 493 (1946).

⁷⁾ *Ch. Finbak*, *Arch. Math. Nat.* [B] **42**, Heft 1/2 (1938).

⁸⁾ *F. Zernike*, *Ned. Tijdschr. Nat.* **8**, 66 (1941).

über eine Anzahl energetisch gleichwertiger Positionen auskommen kann und er konnte auf diese Weise die richtige Übergangsentropie für NH_4Cl berechnen. Bei organischen Verbindungen, und zwar beim $\text{C}(\text{SCH}_3)_4$ habe ich zeigen können, dass eine statistische Verteilung der Molekel an Stelle einer Rotation nicht nur zutrifft, sondern dass aus räumlichen Gründen eine Rotation völlig ausgeschlossen ist. Das $\text{C}(\text{SCH}_3)_4$ (Smp. = 65°C ; $S = 2,9$ cal/g per Mol) war ein besonders geeignetes Beispiel, weil es im Temperaturgebiet von 15 – 65° in drei Modifikationen vorkommt. Unterhalb 23°C ist das $\text{C}(\text{SCH}_3)_4$ tetragonal¹⁾ ($P\ 4_2\ c$; $Z = 2$) und gibt „normale“ Röntgendiagramme, die eine einwandfreie Bestimmung der Krystallstruktur mittels *Fourier*-Synthesen gestatten; somit sind die Dimensionen und die Symmetrie der Molekel genau bekannt. Beim Erhitzen über 23°C wandelt sich der Krystall mit einem Entropieeffekt von 5 cal/g per Mol in eine zweite Modifikation um. Das Röntgendiagramm zeigt schon jetzt eine sehr viel geringere kohärente Streuung, das Pulverdiagramm lässt sich tetragonal (raumzentriert) indizieren und die Substanz ist ziemlich stark doppelbrechend. Beim Überschreiten des Übergangspunktes 45°C ($S = 5,7$ cal/g per Mol) verschwindet die Doppelbrechung; auch in Schichten von mehreren Millimetern Dicke bleiben die Krystalle völlig isotrop. Nach den bisherigen Erfahrungen kann dies nur bedeuten, dass die Molekel entweder vollständig ungeordnet (Flüssigkeit) oder in einem kubischen Gitter angeordnet sind. Obwohl man sich vorstellen könnte, dass durch sehr weitgehende Verzwilligung nach genau bestimmten Gesetzen ein optisch isotropes Verhalten bei nicht-kubischer Symmetrie der Elementarzelle gefunden werden könnte, ist eine derartige Deutung beim vorliegenden glatt-reversiblen Übergang sicher ausgeschlossen. Die wenigen Linien des Pulverdiagrammes dieser Phase stehen mit einem kubischen, raumzentrierten Gitter ($a = 8,15\ \text{\AA}$) im Einklang. Die Raumzentrierung ist schon „vorbereitet“ in der tetragonalen Modifikation unterhalb 23°C , die Molekel in der Ecke der Elementarzelle ist in Hinsicht auf die Molekel in der Mitte der Zelle nur sehr wenig gedreht. Es kann somit auf eine Elementarzelle mit kubischer Symmetrie geschlossen werden, die zwei identische Molekel enthält. Wie sich aus der Strukturbestimmung der tetragonalen Modifikation ergibt, kann die Molekel $\text{C}(\text{SCH}_3)_4$ keine 3-zählige Symmetrieachse besitzen, somit wäre die Anordnung der Molekel zu einem kubischen Gitter schwer verständlich. Nur die Kohlenstoffatome im Zentrum der Molekel können in einem kubischen Gitter angeordnet sein, die anderen Atome müssen eine Unordnung zeigen. Diese Unordnung kann nicht vollständig im Sinne einer isotropen Rotation der Molekeln bestehen, weil die ganze Struktur von einer Packung der Methylgruppen beherrscht wird. Die Unordnung beschränkt sich auf eine Anzahl definierter Lagen in Einklang mit einer kubischen Symmetrie.

Mit dem Obenstehenden hatte ich die Absicht zu zeigen, dass nicht alle Strukturen, auf welche die auch von *Nowacki* benutzte Schlussweise angewandt wurde, auf so wenigen experimentellen Grundlagen beruhen wie die des Chinulidins; aus der Formulierung *Brandenberger's* könnte man dies aber leicht schliessen. Die Struktur der Chinulidins würde noch besser gestützt sein, wenn die Symmetrie und die Dimensionen der Molekel aus der Strukturanalyse der bei niedrigerer Temperatur beständigen Modifikation bestimmt würden und auch die Grösse der Umwandlungs- bzw. Schmelzentropien. Es wird sich aber dabei sehr wahrscheinlich herausstellen, dass die von *Nowacki* vorgeschlagene Struktur die richtige ist.

Es ist sicher, dass die von *Brandenberger* angeführten Einwände bei diesen Strukturen immer in Erwägung gezogen werden müssen. Doch ist es fraglich, ob man die geringe, aus den Röntgendiagrammen erhältliche Auskunft als eine Unvollkommenheit betrachten muss, die allerlei Auslegungen wie z. B. Pseudoperioden offen lässt. Vielmehr müsste man diese Tatsache als das Ergebnis einer defekten Struktur mit stark beweglichen Atomen ansehen, die einfach nicht mehr Auskunft geben kann, weil man kaum mehr von einer regelmässigen Atomanordnung sprechen darf.

Ich bin Horn Prof. Dr. E. *Brandenberger* und Herrn P.D. Dr. W. *Nowacki* für die Durchsicht des Manuskriptes und für ihre Bemerkungen zu Dank verpflichtet.

Krystallographisches Institut der Universität Groningen.

¹⁾ W. G. *Perdok* und P. *Terpstra*, R. 62, 687 (1943).

219. Die Bildung von Fettsäuren im Intestinal-Tractus

von Karl Bernhard und François Bullet.

(29. VIII. 47.)

Die synthetischen Leistungen des tierischen und pflanzlichen Organismus lassen sich mit Hilfe der Isotopentechnik eindeutig verfolgen. In früheren Arbeiten wurde das Ausmass der Fettbildung bei Tieren nach Anreicherung der Körperflüssigkeiten an schwerem Wasser auf Grund der D-Gehalte der Fettsäuren ermittelt¹). Wohl am intensivsten erfolgt die Fettneubildung in der Leber; indessen zeigten auch die Fettsäuren aus dem Intestinal-Tractus hohe D-Werte. Diese waren bei Fettbildung aus Eiweiss annähernd gleich denjenigen, die sich für die Leberfettsäuren ergaben²).

Wir bewiesen auch an Kohlenhydrat-reich gefütterten Ratten, dass der Darm zur Synthese von Fettsäuren befähigt ist.

Zehn Tiere, deren Körperwasser wir in üblicher Weise signierten, erhielten als alleinige Nahrung extrahiertes Brot und wurden nach 3, 6, 9, 12 oder 21 Tagen getötet. Wir gewannen aus dem sorgfältig abgetrennten und gewaschenen Intestinal-Tractus und aus der Leber die Fettsäuren und bestimmten ihren Deuterium-Gehalt (vgl. Tab. I).

Tabelle I.

Versuchsdauer, D-Konzentration des Körperwassers, Gewicht und D-Gehalt der Fettsäuren aus Intestinal-Tractus und Leber von Ratten.

Tier Nr.	Dauer, Tage	Atom-% D im Körper- wasser	Intestinal-Tractus				Leber			
			Feucht- gewicht g	Fettsäuren			Feucht- gewicht g	Fettsäuren		
				g	%	Atom- % D		g	%	Atom- % D
1	3	1,02	20,11	1,146	5,7	0,15	11,45	0,247	2,2	0,21
2	3	1,04	19,95	0,579	2,9	0,16	12,93	0,228	1,8	0,19
3	6	2,48	21,46	—	—	0,67	11,73	0,236	2,0	0,76
4	6	2,52	23,18	2,120	9,2	0,85	11,66	0,241	2,1	0,66
5	9	2,32	21,16	1,582	7,5	—	13,90	0,320	2,3	0,55
6	9	2,02	22,73	0,449	2,0	0,57	10,67	0,186	1,8	0,55
7	9	2,10	17,30	0,304	1,8	0,81	8,72	0,140	1,6	0,60
8	12	2,36	14,06	0,608	4,3	0,38	12,79	0,295	2,3	0,44
9	21	1,90	19,41	0,359	1,9	0,69	12,32	0,327	2,7	0,64
10	21	1,58	27,04	0,624	2,3	0,61	11,68	0,284	2,5	0,59

¹) K. Bernhard und R. Schoenheimer, J. Biol. Chem. 133, 713 (1940); H. Waelsch, W. M. Sperry und V. A. Stoyanoff, J. Biol. Chem. 135, 291 (1940); K. Bernhard, Helv. 24, 1094 (1941); K. Bernhard, H. Steinhauser und F. Bullet, Helv. 25, 1313 (1942); K. Bernhard und H. Steinhauser, Helv. 27, 207 (1944).

²) K. Bernhard, H. Steinhauser und A. Matthey, Helv. 27, 1134 (1944).

Es zeigt sich, dass die D-Werte beider Fettsäure-Gemische annähernd gleich sind. Bei Tier No. 8, welches sehr wenig Futter konsumierte, sind die Werte abnormal tief, für Darm- und Leberfettsäuren aber auch sehr ähnlich.

In Übereinstimmung mit unseren Befunden über Fettbildung aus Eiweiss¹⁾ findet im Intestinal-Tractus der Ratte auch bei Ernährung mit Kohlenhydraten intensive Fettsynthese statt.

Tabelle II.

D-Werte* der Fettsäuren aus Intestinal-Tractus und Leber.

Tier Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Dauer, Tage	3	3	6	6	9	9	9	12	21	21
D-Werte, Fettsäuren aus dem Intestinal-Tractus .	15	15	27	34	—	28	39	16	36	39
D-Werte, Fettsäuren aus Leber.	21	18	31	26	24	27	29	19	34	37

$$* \frac{\text{Atom-\% D der Fettsäuren}}{\text{Atom-\% D der Körperflüssigkeit}} \cdot 100.$$

Tarver und Schmidt²⁾ verabreichten an Hunde signiertes Methionin und fanden in den Proteinen der Darm-Mucosa die höchste Konzentration an S³⁵. Nach Fütterung von markiertem Arginin an Ratten wies nach Untersuchungen von K. Bloch³⁾ das aus den Proteinen der Darm-Wand isolierte Arginin am meisten N¹⁵ auf. Er nahm an, diese Aminosäure werde bei der Resorption unmittelbar in das Eiweiss der Darm-Mucosa eingebaut. Ganz kürzlich injizierte Friedberg in die Jugularis⁴⁾ signiertes Methionin und bestätigte die genannten Befunde. Auch nach intravenösen Gaben von C¹⁴-haltigem Tyrosin wurde in den Proteinen des Darmes der grösste Anteil an C¹⁴ angetroffen. Friedberg vertritt die Ansicht, die Mucosa besäße in hohem Maße die Fähigkeit zur Protein-Synthese und wäre allein schon durch ihre sekretorische Tätigkeit gezwungen, die durch die Fermentabgabe eintretenden Eiweiss-Verluste zu kompensieren.

Unsere Beobachtung, dass sowohl nach Kohlehydrat- als Eiweiss-Fütterung im Darm Fettsäuren synthetisiert werden, könnte ihre Ursache darin haben, dass dieses Organ zur Bestreitung seines erheblichen Energie-Bedarfes, unabhängig von den Fetten der Nahrung, Energie-reiche Verbindungen benötigt. Die gezeigte rasche Regeneration der Darm-Fettsäuren ist aber auch verständlich, wenn man be-

¹⁾ K. Bernhard, H. Steinhauser und A. Matthey, Helv. 27, 1134 (1944).

²⁾ H. Tarver und C. L. A. Schmidt, J. Biol. Chem. 146, 69 (1942).

³⁾ K. Bloch, J. Biol. Chem. 165, 469 (1946).

⁴⁾ F. Friedberg, Science 105, 314 (1947).

denkt, welche Bedeutung der Lipid-Zusammensetzung der Darmwand in Hinblick auf die Aufrechterhaltung bestimmter Permeabilitäts-Verhältnisse zukommt.

Experimentelles.

Wir verwendeten männliche weisse Ratten, die nach dem Versuche 297, 292, 262, 253, 365, 233, 211, 280, 276 und 275 g wogen. Fütterung und Aufarbeitung erfolgten wie in früheren Arbeiten¹⁾. Die Organe wurden in methanolischer Kalilauge gelöst. Wir trennten nach kurzem Erwärmen das Unverseifbare ab und gewannen nach Ansäuern die Fettsäuren.

Für diese Arbeit erfreuten wir uns einer finanziellen Zuwendung von seiten der Isotopen-Kommission der Schweizerischen Akademie der medizinischen Wissenschaften.

Zürich, Physiologisch-chemisches Institut der Universität.

220. Über menschliches Knochenmark- und Depotfett

von Karl Bernhard und Harry Korrodi.

(27. VIII. 47.)

Die bisher vorliegenden Angaben über die chemische Zusammensetzung des menschlichen Knochenmarkes (KM) sind älteren Datums und erwecken auf Grund der angeführten Phosphatidgehalte den Eindruck, KM-Fett sei eher ein Organfett, denn ein Depotfett. So fanden *Beumer* und *Bürger*²⁾ im KM eines gesunden Mannes 2,2% Lecithin, bei 44 bis 65 Jahre alten Patienten Gehalte von 0,8, 1,8, 2,6, 4,9, sogar 29,2%. Auch *Glikin*³⁾, ferner *Bolle*⁴⁾ teilen Lecithingehalte von 0,5—2,76% (berechnet auf Grund von P-Bestimmungen) des KM-Fettes zumeist älterer und alter Personen mit⁵⁾.

Bekanntlich enthalten bei Jugendlichen die Markräume gleichmässig rotes KM, das von einer Epiphyse zur anderen die Maschenräume der Spongiosa ausfüllt. Später wandelt sich das Markgewebe der Diaphysen zum gelben Fettmark um, wobei sich die Markhöhle mit zunehmendem Alter vergrössert.

Wir haben von einer Anzahl Leichen, die zur Sektion gelangten, gelbes KM und meist auch Proben des subcutanen, des mesenterialen und des Netz-Fettgewebes fetthemisch untersucht. Damit wurde ein direkter Vergleich der Zusammensetzung des KM-Fettes und der allgemeinen Speicherfette des Körpers angestrebt. Neuere Angaben

¹⁾ K. Bernhard und R. Schoenheimer, loc. cit.

²⁾ Beumer, H., und Bürger, M., Z. exper. Pathol. 13, 367 (1913).

³⁾ Glikin, W., Bioch. Z. 4, 235 (1907).

⁴⁾ Bolle, A., Bioch. Z. 24, 179 (1910).

⁵⁾ Ausführliche Literaturangaben bei H. Korrodi, Diss. med. Zürich 1943.

über letztere sind spärlich vorhanden, so dass weitere Untersuchungen über ihren chemischen Aufbau wünschenswert erschienen.

Unsere Analysen umfassen 31 KM-Proben menschlicher Leichen, wobei in 19 Fällen Todesursachen verschiedenster Art vorlagen (Gruppe I) und in 12 Fällen KM Krebskranker zur Verfügung stand (Gruppe II)¹⁾. Da keine scharfe Grenze zwischen rotem und gelbem Mark besteht, haben wir immer den Diaphyseninhalte des Femurs ungefähr in den mittleren Dreifünfteln seiner Länge ausgelöffelt.

Das erhaltene Material wurde sorgfältig von eventuell vorhandenen Knochensplittern befreit, gewogen und in ein Gemisch von 2 Teilen Äther und 1 Teil Alkohol eingetragen. Es blieb unter öfterem Umschütteln 24 Stunden verschlossen stehen, wobei der grösste Teil des Fettes in Lösung ging. Den Rückstand extrahierten wir im Soxhlet-Apparat erschöpfend mit Äther. Die Auszüge wurden vereinigt und eingengt, die Lipide in Petroläther aufgenommen und nach Abdampfen des Lösungsmittels im Stickstoff-Strom auf dem Wasserbad zur Gewichtskonstanz gebracht. Nach dem Trocknen im Exsikkator über Phosphorpentoxyd wogen wir den in Äther-Alkohol unlöslichen Rückstand.

Alter, Geschlecht, Gewicht, Länge, Ernährungszustand der Leichen und Todesursache sind aus der Tabelle I ersichtlich, die Zusammensetzung der KM-Proben enthält die Tabelle II.

Von den gewonnenen Lipiden wurde die Jodzahl bestimmt. Zur Abtrennung der Phosphatide und der freien Fettsäuren hielten wir uns an die Angaben *Longenecker's*²⁾. Die Gesamt-Fettsäuren und das Unverseifbare wurden in üblicher Weise isoliert (vgl. Tabelle III). Bei 18 Proben haben wir einen Teil des Fettsäuregemisches zum Nachweis stärker ungesättigter Fettsäuren bromiert (Tabelle IV). Schliesslich vereinigten wir die Fettsäuren aus dem KM von Leichen guten Ernährungszustandes (Nr. 1, 5, 10, 11, 12 = A) und diejenigen aus dem KM von Leichen schlechten Ernährungszustandes (Proben Nr. 3, 6, 7, 8, 16, 28 = B). Nach *Hilditch*³⁾ trennten wir über die Bleisalze in feste und flüssige Säuren und bestimmten die Jodzahlen und Äquivalentgewichte der einzelnen Fraktionen:

Fettsäure-Gemisch	flüssige Säuren		feste Säuren		
	%	JZ	%	JZ	Äq.-Gew.
A	71	—	29	0,1	260
B	69	86,6	31	0,1	260

¹⁾ Den Direktoren des pathologisch-anatomischen und des gerichtlich-medizinischen Institutes, den Herren Prof. Dr. *H. von Meyenburg* und Prof. Dr. *F. Schwarz*, danken wir für die Überlassung des Untersuchungsmaterials.

²⁾ *Kelsey, F. E.*, und *Longenecker, H. E.*, *J. Biol. Chem.* **139**, 727 (1941).

³⁾ *Hilditch, T. P.*, *The Chemical Constitution of Natural Fats*, London 1941.

Tabelle I.
Knochenmarkproben. Status und Diagnose.

Probe Nr.	Alter Jahre	Geschlecht	Gewicht kg	Länge cm	Ernährungszustand	Diagnose
1	15	M	60	170	gut	Hirn-Tumor, Exitus in oper.
2	18	M	59	172	gut	Schädelfraktur
3	22	W	69	167	mässig	Tubercul. pulmon. exsud. cavernosa
4	24	M	49	159	—	Poliomyelitis
5	27	M	79	170	sehr gut	Fract. cranii, accident. Verblutung
6	31	W	31	157	schlecht	Tubercul. pulmon. exsud. cavernosa
7	37	M	50	155	mässig	Fractura cranii
8	37	W	39	158	mässig	Tubercul. pulmon. exsud. cavernosa
9	39	M	50	165	schlecht	Multiple Hirnabszesse bei Bronchiektasen
10	46	M	46	163	sehr gut	Herztod, Mesoarthritis luetic
11	49	M	60	175	ordentlich	Akute Verblutung, chron. Anämie
12	56	W	81	167	gut	Encephalomalacie, Tumor cerebri?
13	59	M	—	—	gut	Eisenbahnunfall
14	64	M	60	164	ordentlich	Katatonie, Lungentuberkulose, Herzfehler
15	65	M	43	165	schlecht	Encephalomalacie, eitrige Bronchitis
16	66	W	53	146	—	Encephalorrhagie
17	70	M	51	157	mässig	Aorteninsuffizienz, chron. Alkoholismus
18	72	W	40	153	schlecht	Schädelfraktur, Neoplasma im Darmtrakt?
19	76	W	—	—	gut	Suicid durch Sturz aus dem Fenster
20	41	M	37	164	kachektisch	Blasen-Carcinom, Anämie
21	47	M	52	169	schlecht	Pericarditis fibrinosa, Lungen-Metastasen
22	47	M	39	170	schlecht	Mundboden-Carcinom
23	47	M	39	165	schlecht	Oesophagus-Carcinom, Verblutungstod durch Gefässarrosion
24	55	M	52	175	ordentlich	Rectum-Carcinom (inop.)
25	61	W	56	153	mässig	Mamma-Carcinom mit diff. Metastasen
26	64	W	65	160	mässig	Magen-Carcinom
27	65	M	42	162	stark red.	Bronchus-Carcinom
28	67	M	50	165	kachektisch	Oesophagus-Carcinom, Arteriosclerose
29	68	W	54	155	schlecht	Metastas. Uterus-Carcinom, Anämie
30	71	M	55	172	schlecht	Blasen-Carcinom, Phlegmone
31	73	M	44	164	kachektisch	Metastas. Rectum-Carcinom, Anus praetern.

Tabelle II.

Knochenmarkproben. Aussehen, Gehalt an Wasser, Rückstand und Lipiden.

Probe Nr.	Gewicht g	Aussehen	% Rückstand	% Wasser	Lipide	
					g	%
1	12,35	fast fest, hellgelb, viel Spongiosa	3,6	55,7	5,03	40,7
2	—	gelb, wenig blutig	—	—	3,69	—
3	25,33	grösstenteils flüssig, viel Spongiosa	7,3	61,7	7,87	31,0
4	—	stark blutig	—	—	2,41	—
5	19,51	grösstenteils flüssig, hellgelb	10,8	3,3	16,77	85,9
6	27,30	teilweise goldgelb, teilweise rot	10,6	59,7	8,12	29,7
7	4,42	viel Spongiosa	45,2	4,5	2,22	50,3
8	17,82	gelbrot, fast fest	5,2	35,6	10,56	59,2
9	30,98	blassgelb	11,9	14,5	22,76	73,6
10	14,07	teilweise flüssig, fettreich	3,9	13,5	11,60	82,6
11	16,89	rot mit gelben Partien	5,6	35,8	9,90	58,6
12	14,30	rötlich	7,4	20,0	11,38	72,6
13	17,00	stark blutig	—	—	9,76	55,5
14	29,73	rot, blutig	8,6	43,4	14,30	48,0
15	16,76	stark rot	14,9	46,5	6,47	38,6
16	34,70	rot, gallertig	5,7	30,7	22,08	63,6
17	10,38	gelb	—	—	7,79	75,0
18	26,72	gelb, wenig blutig	4,8	4,7	24,13	90,5
19	15,69	flüssig, rötlich	3,8	14,4	12,33	81,8
20	13,57	gelb, gelatinös	9,0	82,9	1,10	8,1
21	29,99	gelblich, wenig blutig	4,2	26,4	20,85	69,4
22	13,93	gelblich, wenig blutig	5,4	47,1	6,60	47,5
23	12,50	hellgelb	6,1	23,3	8,83	70,6
24	22,43	rötlich, blutig	8,2	51,9	8,95	39,9
25	5,71	blass gelb	6,6	23,0	4,02	70,4
26	18,58	gelblich, blutig	5,0	60,0	6,53	35,0
27	9,37	gelb	—	—	6,96	74,3
28	18,92	gelb rötlich	8,9	12,3	14,91	78,8
29	3,97	gelb	—	—	3,14	79,0
30	32,09	hellgelb, wenig blutig	4,9	22,8	23,18	72,3
31	14,55	gelb, wenig blutig	2,8	22,5	10,87	74,7

Tabelle III.

Zusammensetzung der Lipide aus den Knochenmarkproben.

Probe Nr.	JZ	% Neutralfett + Sterine	% freie Fettsäuren	% Unverseifbares
1	68,1	95,4	4,6	0,2
2	70,9	99,7	0,3	0,3
3	68,0	98,2	1,5	0,1
4	60,4	98,9	1,1	0,8
5	70,5	98,7	0,7	0,1
6	69,5	97,2	2,6	0,5
7	63,1	99,8	0,2	0,2
8	65,6	98,2	0,9	0,7
9	74,5	99,8	0,2	0,1

Probe Nr.	JZ	% Neutralfett + Sterine	% freie Fettsäuren	% Unverscifbares
10	72,1	98,9	1,1	0,2
11	67,8	98,5	1,5	0,2
12	67,8	99,6	0,4	0,1
13	62,8	99,7	0,3	0,1
14	71,1	99,7	0,3	0,3
15	64,2	99,6	0,4	0,1
16	68,0	99,5	0,5	0,1
17	78,4	99,7	0,3	—
18	65,8	99,9	0,1	0,3
19	57,3	99,8	0,2	0,1
20	70,1	98,9	1,1	0,5
21	58,7	99,8	0,2	0,2
22	65,2	99,5	0,5	0,5
23	75,4	99,4	0,6	0,1
24	59,4	99,3	0,7	0,3
25	61,5	99,4	0,6	0,2
26	62,7	99,6	0,4	0,3
27	68,0	99,8	0,2	0,4
28	59,6	99,4	0,6	0,2
29	64,0	99,5	0,5	0,4
30	62,3	99,7	0,3	0,1
31	66,8	99,5	0,5	0,3

Tabelle IV.
Bromierungen von KM-Fettsäuregemischen.

Probe Nr.	Fettsäuren g	In Petroläther unlösliche Bromide				
		mg	Smp. ⁰	nach Umkrystallisieren aus Ligroin		
				mg	Smp. ⁰	% Br.
2	3,020	16	167			
4	1,155	16	169			
9	18,886	190	190	71	140	
13	5,149	59	170	22	114	53,61
14	12,730	108	190	34	158	
15	3,710	19	138			
17	2,807	147	114			53,91
18	20,238	364	182	224	113—114	53,24
20	0,773	12	152			
21	17,909	170	176			
22	5,600	89	161			
23	7,700	110	168			
24	6,352	224	192			
25	1,689	25	156			
26	5,570	37	145			
27	2,338	40	190	4 7	140	
29	2,534	26	158		152	
31	9,434	129	149			

Den Stearinsäuregehalt ermittelten wir nach dem Verfahren der Isotopen-Verdünnung von *Rittenberg*¹⁾.

Vom Gemisch der festen Säuren aus A wurden 6,413 g zusammen mit 0,916 g einer Deuterio-Stearinsäure, enthaltend 5,08 Atom-% D, methyliert. Die anschließende fraktionierte Destillation führte zu Stearinsäure-methylester, aus dem sich nach Verseifen und Umkrystallisieren aus Aceton-Wasser reine Stearinsäure (Smp. 69–70°, Äq.-Gew. 284, ber. 284,3) ergab. Sie wies 2,12 bzw. 2,17, im Mittel 2,14 Atom-% D auf. Daraus berechnet sich ein Gehalt von 19,6% Stearinsäure. Von den festen Säuren B wurden 6,531 g mit 1,029 g der Deuterio-Stearinsäure verestert. In der entsprechenden Weise gelangten wir zu reiner Stearinsäure mit 2,32 bzw. 2,38, im Mittel 2,35 Atom-% D. Demnach waren in den festen Säuren B 18,3% Stearinsäure vorhanden.

Tabelle V.

Mesenterial-, Netz- und subcutanes Fettgewebe. Gehalt an Rückstand, Wasser und Lipiden.

	Probe Nr.	% Rückstand	% Wasser	% Lipide
A) Mesenterialfett	1	13,1	50,3	36,6
	3	11,7	70,8	17,5
	5	10,1	46,5	43,4
	7	11,1	57,9	31,0
	8	9,5	52,4	38,1
	10	4,0	30,0	66,0
	11	10,0	46,8	43,2
	12	3,2	20,9	75,9
	16	12,8	66,3	20,9
	28	8,6	49,1	42,3
B) Netzfett	1	7,2	31,2	61,2
	3	3,3	62,6	34,1
	5	6,5	40,4	53,1
	8	4,7	42,6	52,7
	10	5,3	33,2	61,5
	11	9,8	48,4	41,8
	12	3,2	18,9	77,9
	16	12,1	74,3	12,6
	28	3,3	62,6	34,1
C) Subcutanes Fett	1	8,6	24,8	66,6
	3	9,0	51,0	40,0
	5	13,9	44,2	41,9
	6	8,8	37,7	53,5
	7	9,9	60,2	29,9
	8	6,5	41,5	52,0
	10	5,7	20,5	73,8
	11	10,1	4,7	85,2
	12	2,5	13,3	84,2
	16	8,0	41,8	50,2
	28	8,5	26,2	65,3

¹⁾ *Rittenberg, D., und Foster, G. L., J. Biol. Chem. 133, 737 (1940).*

Tabelle VI.

Zusammensetzung der Lipide aus Mesenterial-, Netz- und subcutanem Fett.

	Probe Nr.	JZ	% Neutralfett + Sterine	% freie Fettsäuren	% Unverseifbares	Aceton-Unlösliches		
						%	% P	% N
A) Mesenterialfett	1	70,0	97,6	2,4	0,3	0	—	—
	3	63,9	96,2	3,8	0,1	0	—	—
	5	70,9	97,2	1,7	0,2	1,1	0,95	1,40
	7	70,6	98,9	0,8	0,1	0,3	—	0,35
	8	63,6	94,9	2,5	0,1	2,6	1,41	0,54
	10	68,6	98,0	2,0	0,0	0	—	—
	11	65,1	98,5	1,2	0,1	0,3	—	0,52
	12	70,4	99,0	0,9	0,0	0	—	—
	16	68,5	98,1	1,3	0,3	0,6	—	0,33
	28	63,9	98,2	1,5	0,1	0,3	—	0,87
B) Netzfett	1	62,0	98,3	1,7	0,1	0,0	—	—
	3	65,5	97,6	1,2	0,2	1,2	0,22	0,20
	5	70,8	99,1	0,9	0,1	0,0	—	—
	8	63,6	99,0	1,0	0,2	0,0	—	—
	10	67,9	96,4	3,5	0,3	0,1	—	1,43
	11	69,0	98,2	1,8	0,1	0,0	—	—
	12	67,9	98,4	0,6	0,1	1,0	—	0,14
	16	72,4	95,0	3,1	0,3	1,9	—	0,31
	28	65,5	99,0	0,5	0,1	0,5	—	0,96
C) Subcutanes Fett	1	67,7	96,7	3,2	0,1	0,1	—	1,61
	3	67,1	98,1	0,9	0,7	1,0	1,09	0,65
	5	73,4	98,3	1,6	0,1	0,1	—	0,27
	6	70,7	98,8	1,1	0,3	0,1	0,36	1,73
	7	64,2	98,7	0,6	0,4	0,7	—	0,33
	8	65,4	97,6	1,0	0,1	1,4	0,87	0,44
	10	66,6	98,3	1,7	0,5	0,0	—	—
	11	67,5	98,6	1,1	0,1	0,3	0,13	0,12
	12	71,8	98,6	0,7	0,1	0,7	0,27	0,45
	16	69,2	98,4	1,4	0,1	0,2	0,16	0,01
	28	66,0	99,7	0,2	0,1	0,1	2,22	1,24

Durch fraktionierte Destillation versuchten wir Laurin- und Myristinsäure zu isolieren.

Die Methylester aus 13,4 g festen Säuren ergaben in 2 Chargen destilliert 2,615 g Vorlauf, dessen Redestillation zu 74 mg einer bei 82–84°, zu 746 mg einer bei 88–90° und zu 350 mg einer bei 92–105° unter 0,03 mm Druck siedenden Fraktion führte. Zusammen erhielten wir demnach 1,170 g Ester. Die Verseifung dieser Ester-Fractionen ergab nach Umkrystallisieren aus Aceton-Wasser 34 mg eines bei 49–50° schmelzenden Gemisches von Laurin- und Myristinsäure (Äq.-Gew. 216), 654 mg reine Myristinsäure (Smp. 52–53°, Mischschmelzpunkt mit Myristinsäure 53°, Äq.-Gew. 229, ber. 228)

und 284 mg eines Gemisches vom Schmelzpunkt 59–61° und einem Äq.-Gew. von 250 (25% Myristin- + 75% Palmitinsäure).

Die Aufarbeitung der Proben des subcutanen, mesenterialen und Netz-Fettgewebes erfolgte im wesentlichen gleich wie beim KM. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in den Tabellen V und VI dargestellt. Auch hier wurde die Trennung der Fettsäuregemische in flüssige und feste Säuren nach Vereinigung der Proben von Leichen mit gutem und mässigem bis schlechtem Ernährungszustand vorgenommen:

Fettsäuren aus	Flüssige Säuren		Feste Säuren		
	%	JZ	%	Äq.-Gew.	JZ
Mesenterialfett A	70	94,5	30	262	0
Mesenterialfett B	71	78,9	29	261	0,3
Netzfett A	69	96,3	31	263	0,1
Netzfett B	64	87,5	36	267	0,4
Subcutanes Fett A	71	79,3	29	260	0,3
Subcutanes Fett B	69	84,6	31	261	0,5

A: Proben 1, 5, 10, 11, 12 (guter Ernährungszustand).

B: Proben 3, (6), (7), 8, 16, 28 (mässiger bis schlechter Ernährungszustand).

Die Bestimmungen des Stearinsäuregehaltes nach dem Isotopen-Verdünnungsverfahren sind umstehend angeführt:

Gemische der festen Fettsäuren aus	Methylester aus			Erhaltene Stearinsäure			% Stearinsäure im Fettsäuregemisch
	g festen Fettsäuren	D-Stearinsäure		Smp.	Äq.-Gew.	Atom-% D	
		g	Atom-% D				
Mesenterialfett A	6,056	1,054	2,22	67–68°	285	1,10	17,7
Mesenterialfett B	3,327	1,082	2,30	67–68°	282	1,47	18,4
Netzfett A	6,985	1,023	5,12	68–69°	283	2,22	18,7
Netzfett B	5,593	1,024	5,12	67–68°	284	2,30	22,3
Subcutanes Fett A	6,477	1,001	5,08	67–68°	281	2,27	19,1
Subcutanes Fett B	6,346	1,011	5,12	68–68,5°	284	2,30	19,3

Auch bei diesen Fetten interessierte uns die Anwesenheit von Fettsäuren mit weniger als 16 C-Atomen. Bekannte Mengen der Gemische fester Säuren wurden mit Methanol verestert und im Vakuum destilliert. Die Vorläufe haben wir vereinigt und redestilliert. Alle diesbezüglichen Angaben enthält die folgende Zusammenstellung:

20,842 g feste Säuren des mesent. Fettes A + B gaben	4,261 g Vorlauf I
24,986 g „ „ „ Netz-Fettes A + B „	3,673 g „ II
22,755 g „ „ „ subc. Fettes A + B „	3,703 g „ III

	Redestillation der Vorläufe			
	Frakt. Nr.	mg	Siedepunkt	Druck mm Hg
I	1	516	88—91°	0,07
	2	192	98—103°	0,08
	3	882	108—120°	0,08
II	1	79	82—84°	0,03
	2	1350	88°	0,03
	3	549	90—98°	0,03
	4	909	100—108°	0,03
III	1	91	78—82°	0,15
	2	1535	94°	0,08
	3	455	100—115°	0,08

Durch Verseifung dieser Ester und anschliessendes Umkrystallisieren der Fettsäuren aus wässrigem Aceton konnte reine Myristinsäure erhalten werden. Die Isolierung der nur in geringeren Mengen vorhandenen Laurinsäure gelang nicht.

Fettsäuren aus den durch fraktionierte Destillation erhaltenen Methylestern:

	Frakt. Nr.	Fettsäuren			
		mg	Smp.	Äq.-Gew.	
Mesenterial-Fettsäuren A+B	1	370	52 —52,5°	227	Myristinsäure
	2	154	52 —53°	228	Myristinsäure
	3	764	44,5—46,5°	242	50% Myristin- + 50% Palmitin- säure
Netz-Fettsäuren A+B	1	1100	52 —53°	228	Myristinsäure
	2	440	44 —46°	232	85% Myristin- + 15% Palmitin- säure
	3	803	49 —57°	246	35% Myristin- + 65% Palmitin- säure
Fettsäuren aus sub. Fett A+B	1	65	37 —38°	—	
	2	1281	53 —53,5°	228	Myristinsäure
	3	426	53,5—55°	255	Palmitinsäure

Diskussion der Ergebnisse.

a) KM-Fett.

In der Tabelle I sind die von uns untersuchten Fälle nach dem Alter geordnet angeführt. Es ergibt sich für die erste Gruppe (Nr. 1

bis 19) eine ziemlich gleichmässige Beteiligung verschiedener Altersstufen (5 Fälle im Alter von 15—27, 4 im Alter von 31—39, 4 im Alter von 46—59 und 6 im Alter von 64—67 Jahren). Von männlichen Individuen stammen 12, von weiblichen 7, von gesunden Personen, die durch einen Unfall ums Leben kamen, 5 KM-Proben (die Nr. 2, 5, 7, 13 und 19).

Die Fettgehalte des KM schwanken innerhalb weiter Grenzen; sie betragen maximal 90,5, minimal 29,7, im Mittel 61,0%. Ein Zusammenhang zwischen KM-Fettgehalt und Ernährungszustand tritt nicht deutlich hervor, obgleich in einigen Fällen Proben von Leichen guten Ernährungszustandes höhere, sicher keine minimalen Fettwerte aufweisen. Beziehungen zum Alter sind nicht ersichtlich. Für die Jod-Zahlen der KM-Fette fanden wir 57,3—78,4, im Mittel 67,6; der Sättigungsgrad variiert also nicht stark. Der mittlere Gehalt an freien Fettsäuren beträgt 1,2%, an Unverseifbarem 0,3%. Geringe Mengen Aceton-unlöslicher Fraktionen haben wir nur im KM der Leichen jüngerer Personen angetroffen; auf Grund der P- und N-Werte des Aceton-Unlöslichen wies lediglich eine Probe etwa 0,3% Phosphatid auf. Das von uns untersuchte KM enthielt also, im Gegensatz zu den Angaben früherer Autoren, keine oder höchstens sehr geringe Phosphatid-Mengen.

Nicht wesentlich verschieden von den Proben 1—19 war das KM Krebskranker (Proben 20—31). Der mittlere Lipidgehalt dieser von kachektischen Leichen stammenden Markproben ist mit 60,0% praktisch identisch mit dem oben genannten von 61,0%. Indessen sind die Streuungen noch grösser (minimal 8,1, maximal 79,0%). Die höchste Jod-Zahl betrug 75,4, die niedrigste 59,4, das Mittel 64,5, der Gehalt an freien Fettsäuren im Mittel 0,5, an Unverseifbarem 0,3%. Der Phosphatidgehalt aller dieser Proben ist praktisch null.

Das Fettsäuregemisch beider Gruppen setzt sich aus 70% flüssigen und 30% festen Säuren zusammen. Der Stearinsäuregehalt der letzteren beträgt 19,6 bzw. 18,3, im Mittel 19%, der Gehalt an Myristinsäure 6, an Laurinsäure weniger als 0,5%. Daraus lässt sich berechnen, dass die festen Fettsäuren zu 74,5% aus Palmitinsäure bestanden. Die Gesamt-Fettsäuren des KM-Fettes haben demnach folgende Zusammensetzung, wobei vorausgesetzt wird, dass die Trennung über die Bleisalze eine befriedigende Separierung der Myristin- und Palmitinsäure von der Ölsäure ermöglicht:

flüssige Säuren (vornehmlich Ölsäure)	70 %
Laurinsäure	0,1%
Myristinsäure	1,8%
Palmitinsäure	22,4%
Stearinsäure	5,7%

Der Gehalt an stärker ungesättigten Säuren ist sehr gering; nur in drei Fällen gelang die Isolierung der bei 113—114° schmelzenden

Tetrabrom-stearinsäure und damit der Nachweis von Linolsäure. Wir haben dabei die Gesamt-Fettsäuren (ohne vorherige Trennung in feste und flüssige Anteile) in Petroläther der Bromierung unterworfen.

b) Depotfette.

Aus den mitgeteilten Analysen der Depotfett-Proben lassen sich für die prozentualen Gehalte an Rückstand, Lipiden, freien Fettsäuren und Unverseifbarem folgende Mittelwerte berechnen:

Fettgewebe	% Rückstand	Lipide		% Freie Fettsäuren	% Unverseifbares
		%	JZ		
Mesenterial	9,4	41,5	67,6	1,8	0,1
Netz	6,2	47,7	64,9	1,6	0,2
Subcutan	8,3	58,4	68,1	1,2	0,2

Der Phosphatidgehalt ist in der für Depotfette charakteristischen Weise gering.

Die Lipidmengen des mesenterialen, Netz- und subcutanen Fettgewebes sind stark schwankend. Die Fettsäuren bestehen etwa zu 30% aus festen und zu 70% aus flüssigen Säuren. Bezüglich der Anteile an freien Fettsäuren, Unverseifbarem usw. zeigt sich gegenüber dem KM-Fett kein Unterschied. Eine gewisse Übereinstimmung ergibt sich insbesondere hinsichtlich der Zusammensetzung des Fettsäuregemisches. (Vgl. untenstehende Aufstellung.)

Prozentuale Zusammensetzung der Fettsäuren aus	Feste Säuren				Gesamt-Säuren				
	C ₁₂	C ₁₄	C ₁₆	C ₁₈	flüssige Säuren (Ölsäure)	C ₁₂	C ₁₄	C ₁₆	C ₁₈
Mesenterialfett	0	5,2	76,8	18,0	70,5	0	1,5	22,7	5,3
Netzfett	0	8,1	71,4	20,5	66,5	0	2,7	23,9	6,9
Subcutanes Fett	0,2	6,2	74,4	19,2	70	0,1	1,9	22,3	5,8

Wertvolle Angaben über die Fettsäuren des menschlichen Depotfettes veröffentlichten kürzlich *Cramer* und *Brown*¹⁾. Die bei der Destillation grösserer Chargen anfallenden verschiedenen Fraktionen, die Methylester der Säuren mit 14, 16, 18 oder 20 C-Atomen enthalten, wurden durch Auskrystallisieren bei tiefer Temperatur getrennt. Für fünf verschiedene Fett-Proben resultierten Myristinsäuregehalte von 2,7, 5,9, 2,6, 2,6 und 3,9%, Palmitinsäuregehalte von 24,0, 25,0, 24,7, 25,4 und 25,7% und Stearinsäuregehalten von 8,4, 5,8, 7,7, 7,7 und 5,2%. Für die Ölsäure ergaben sich Werte von 44,8 bis 46,9%. Bemerkenswert ist ein verhältnismässig hoher Gehalt an Octadecadiensäure (8,2—11,0%) und von Hexadecensäure von 5,0 bis 7,6%.

¹⁾ *Cramer, D. L., und Brown, J. B., J. Biol. Chem. 151, 427 (1943).*

Hilditch und *Murti*¹⁾ fanden im KM-Fett des Rindes 47% feste und 53% flüssige Säuren, im einzelnen 0,1% Laurin-, 2,6% Myristin-, 32,2% Palmitin-, 15,5% Stearin-, 43,3% Öl- und 2,5% Octadecadiensäure. Ein Vergleich mit den von *Hilditch* und *Longenecker*²⁾ mitgeteilten Analysen des peripheren Fettes beim Rinde lässt weitgehende Übereinstimmung erkennen.

Unsere Untersuchungen ergaben in der Zusammensetzung des KM-Fettes und der Depotfette keine wesentlichen Unterschiede. Das menschliche KM-Fett ist ein Depotfett.

Wir danken Hrn. *Walter Traber* für geschickte experimentelle Hilfe.

Zusammenfassung.

Um festzustellen, ob sich menschliches KM-Fett in seiner chemischen Zusammensetzung von den Depotfetten des Organismus unterscheidet, haben wir Knochenmark, subcutanes, mesenteriales und Netz-Fettgewebe von zahlreichen Leichen gesammelt und durch Extraktion die Lipide gewonnen.

Diese wurden nach fettchemischen Methoden auf ihren Gehalt an Neutralfett, freien Fettsäuren, Phosphatiden und Unverseifbarem untersucht. Das durch Verseifung gewonnene Fettsäuregemisch trennten wir über die Bleisalze in feste und flüssige Säuren. In zahlreichen Fällen versuchten wir durch Bromierung die Isolierung stärker ungesättigter Fettsäuren. Im Gemische der festen Säuren bestimmten wir nach der Isotopen-Verdünnungsmethode mit Deuterium als Indikator den Gehalt an Stearinsäure und durch Destillation der Methyl-ester die Anteile an Laurin- und Myristinsäure.

Wir untersuchten 31 Proben von Knochenmark aus der Diaphyse des Femurs und je 9–11 Proben von mesenterialem, subcutanem und Netz-Fettgewebe. Es waren Fälle verschiedensten Alters und Todesursache vertreten; insbesondere lagen auch Markproben Krebskranker vor.

Im Gegensatz zu den Angaben der Literatur enthält Fettmark Erwachsener nur sehr geringe Phosphatidmengen. Seine Fettsäure-Zusammensetzung entspricht weitgehend derjenigen, die für die Lipide der Fettgewebe (Mesenterium, subcutanes und Netzfettgewebe) festgestellt wurde. Menschliches KM-Fett ist auf Grund seines chemischen Aufbaues ein Depotfett und von den übrigen Depotfetten nicht unterschieden.

Für finanzielle Unterstützung dieser Arbeit danken wir der „Astra“ Fett- und Ölwerke AG., in Steffisburg verbindlichst.

Zürich, Physiologisch-chemisches Institut der Universität.

1) *Hilditch, T. P.*, und *Murti, K. S.*, *Biochem. J.* **34**, 1299 (1940).

2) *Hilditch, T. P.*, und *Longenecker, H. E.*, *Biochem. J.* **31**, 1805 (1937).

am wenigsten Schwierigkeiten. K_3^c ist deshalb auch die genaueste der angegebenen Konstanten. K_4^c ist so klein, dass die Hydrolyse stark ins Gewicht fällt. Der bei ihrer Berücksichtigung verwendete Wert von K_w^c betrug $1,14 \times 10^{-14}$ und stammt aus einer speziellen Messung mit Hilfe derselben Apparatur in demselben Lösungsmittel.

Die Ergebnisse sind in Tabelle II zusammengestellt:

Tabelle II.

Scheinbare Ionisationskonstanten der Äthylendiamin-tetraessigsäure bei 20° in 0,1-n. KCl.

$-\lg K_1^c = 1,996$	$-\lg K_2^c = 2,672$	$-\lg K_3^c = 6,161$	$-\lg K_4^c = 10,262$
----------------------	----------------------	----------------------	-----------------------

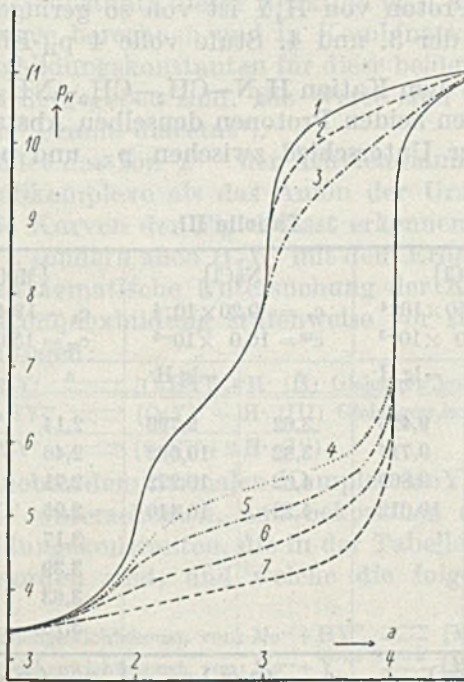


Fig. 1.

Neutralisationskurven der Äthylendiamin-tetraessigsäure ohne Zusatz (Kurve 1) und unter Zusatz von überschüssigem Na^+ (Kurve 2), Li^+ (Kurve 3), Ba^{+2} (Kurve 4), Mg^{+2} (Kurve 5) und Ca^{+2} (Kurve 7). Bei Kurve 6 sind Ca^{+2} und H_4Y in äquivalenten Mengen anwesend.

Die Tabelle II zeigt, dass zwei der vier Protonen der Säure H_4Y sehr stark sauren Charakter aufweisen, was auf die Struktur eines Doppelbetains hinweist, wie es die Formel I zeigt. Der Unterschied der beiden ersten p_K -Werte beträgt 0,67 Einheiten und entspricht somit einer solchen Dicarbonsäure, deren Carboxylgruppen sehr weit auseinander liegen. (Für Korksäure findet man für Δp_K den Wert von 1,03¹⁾).

¹⁾ Schwarzenbach, Helv. 16, 522 (1933).

Das Ion H_2Y^{-2} hat einen p_K -Wert von etwa 6, was zunächst erstaunlich erscheint, weil eine einfache Imino-diacetatgruppe $+NH_2(CH_2COO)^{-}$ erheblich schwächer acid ist (p_K etwa 10). Die zweite derartige Gruppe der Molekel übt somit, trotz ihrer negativen Gesamtladung, auf die erste einen stark acidifizierenden Einfluss aus. Wir werden in einer späteren Arbeit wieder auf diesen Punkt zurückkommen und zeigen, dass die positive Ladung auf dem N dieser Gruppe, wegen ihrer räumlichen Nähe, viel stärker ins Gewicht fällt, als die beiden negativen Ladungen auf den Carboxylgruppen.

Das vierte Proton von H_4Y ist von so geringer Acidität, dass der Unterschied der 3. und 4. Stufe volle 4 p_H -Einheiten beträgt.

Im Vergleich mit dem Kation $H_3N^+-CH_2-CH_2-NH_3^+$ ($\Delta p_K = 3,00^1$), bei dem die beiden aciden Protonen denselben Abstand voneinander aufweisen, ist der Unterschied zwischen p_{K_3} und p_{K_4} überraschend hoch.

Tabelle III.

{LiCl}		{NaCl}		{MgCl ₂ }	
$c_s = 9,50 \times 10^{-4}$		$c_s = 9,20 \times 10^{-4}$		$c_s = 12,4 \times 10^{-4}$	
$c_m = 10,0 \times 10^{-3}$		$c_m = 10,0 \times 10^{-3}$		$c_m = 15,0 \times 10^{-3}$	
a	-lg H'	a	-lg H'	a	-lg H'
3,73	9,426	3,62	9,799	2,14	4,266
3,93	9,717	3,82	10,062	2,46	4,526
4,03	9,869	4,02	10,272	2,71	4,658
4,13	10,012	4,22	10,440	2,95	4,770
				3,17	4,888
				3,39	5,026
				3,63	5,217
				3,78	5,476
{CaCl ₂ }		{SrCl ₂ }		{BaCl ₂ }	
$c_s = 12,4 \times 10^{-4}$		$c_s = 12,0 \times 10^{-4}$		$c_s = 11,8 \times 10^{-4}$	
$c_m = 15,0 \times 10^{-3}$		$c_m = 15,0 \times 10^{-3}$		$c_m = 15,0 \times 10^{-3}$	
a	-lg H'	a	-lg H'	a	-lg H'
2,13	3,534	2,20	4,349	2,25	4,773
2,45	3,677	2,53	4,582	2,41	4,923
2,70	3,776	2,77	4,771	2,58	5,034
2,94	3,872	3,01	4,830	2,82	5,172
3,16	3,983	3,23	4,952	3,06	5,311
3,38	4,122	3,45	5,110	3,28	5,450
3,62	4,321	3,66	5,260	3,50	5,631
3,86	4,957	3,78	5,572	3,71	5,832

¹⁾ Schwarzenbach, Helv. 16, 522 (1933).

2. Normale Komplexe und Hydrogenkomplexe.

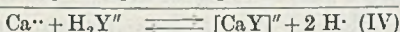
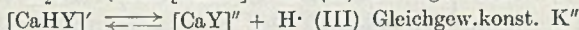
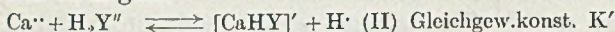
Die Zahlen der Tabelle III S. 1800 unterrichten über einige der bei Gegenwart von komplexbildenden Metallionen aufgenommenen Neutralisationskurven. $c_a = \text{Konz. von } H_4Y$. $c_m = \text{Konz. des Metallions}$. Alle Lösungen enthalten natürlich zugleich KCl, sodass die Konz. von Cl' stets 0,100 beträgt.

Wie man aus der Fig. 1 leicht erkennt, wird durch den Zusatz von Li· und Na· einzig das vierte Puffergebiet von H_4Y beeinflusst. Diese beiden Ionen reagieren also noch nicht mit dem Ion H_2Y'' , sondern erst mit HY''' , und zwar nach folgender Gleichung:



Die Gleichgewichtskonstante dieser Reaktion lässt sich leicht aus der Neutralisationskurve berechnen und in Kombination mit K_4 erhält man die Komplexbildungskonstanten für diese beiden Alkaliionen, die in Tabelle IV wiedergegeben sind. Die Werte sind erheblich kleiner als diejenigen bei Uramil-diacetat¹⁾.

Hingegen bildet das Ion Y'''' der Äthylendiamin-tetraessigsäure stabilere Erdalkalikomplexe als das Anion der Uramil-diessigsäure. Ein Blick auf die Kurven der Fig. 1 lässt erkennen, dass hier nicht nur das Ion HY''' , sondern auch H_2Y'' mit dem Erdalkalium reagiert. Eine genauere mathematische Untersuchung der Kurven zeigte sodann, dass die Komplexbildung stufenweise vor sich geht, gemäss folgenden Gleichungen:



Wir müssen also neben dem normalen Komplex MeY'' den Hydrogenkomplex $[MeHY']$ unterscheiden, und bekommen demgemäss auch zwei Komplexbildungskonstanten, die in der Tabelle IV mit K_{k1} und K_k bezeichnet worden sind, und welche die folgende Bedeutung haben:

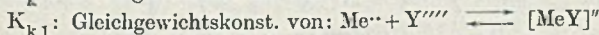
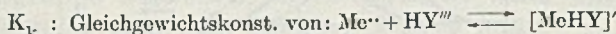


Tabelle IV.

Komplexbildungskonstanten bei 20° in 0,1-n. KCl.

Li·		$\lg K_k^c = 2,79$
Na·		$\lg K_k^c = 1,66$
Mg··	$\lg K_{k1}^c = 2,28$	$\lg K_k^c = 8,69$
Ca··	$\lg K_{k1}^c = 3,51$	$\lg K_k^c = 10,59$
Sr··	$\lg K_{k1}^c = 2,30$	$\lg K_k^c = 8,63$
Ba··	$\lg K_{k1}^c = 2,07$	$\lg K_k^c = 7,76$

¹⁾ Helv. 29, 364 (1946).

Die Berechnung der beiden Komplexbildungskonstanten K_{k_1} und K_k erfolgte natürlich über die Gleichgewichtskonstanten der beiden Reaktionen (II) und (III), also K' und K'' . Diese liegen sehr nah beieinander. Das Ion H_2Y'' verhält sich also bei Gegenwart von Endalkalitionen wie eine Säure, welche zwei Protonen nahezu in einem einzigen Schritt¹⁾ abgibt (Gleichung IV). Für die Berechnung von K' und K'' hat sich die rein rechnerische Methode günstiger erwiesen als der graphische Weg. Es wurde dabei von den folgenden 5 Gleichungen ausgegangen:

$$K' = [H^+] \cdot [MeHY] / [Me] \cdot [H_2Y] \quad (1)$$

$$c_s = [H_2Y] + [HY] + [Y] + [MeHY] + [MeY] \quad (2)$$

$$(a-2) \cdot c_s + [H^+] = [HY] + [MeHY] + 2 [MeY] + 2 [Y] \quad (3)$$

$$K'' = [H^+] \cdot [MoY] / [MeHY] \quad (4)$$

$$[Me] = c_m - [MeHY] - [MeY] \quad (5)$$

Der Hydrogenkomplex $[MeHY]'$ spielt natürlich die Rolle eines Zwischenproduktes, ähnlich dem Semichinon bei reversiblen Redoxprozessen. Beim Durchlaufen der p_{H-} -Skala entsteht dessen Ion und verschwindet dann wieder, wie es die Kurven der Fig. 2 zeigen. Aus dieser ist zu entnehmen, dass auch im Maximum nur wenige Prozente von H_4Y als Hydrogenkomplex vorkommen. Das Maximum ist um so höher, je stabiler das Ion $[MeHY]'$ gegenüber dem Ion $[MeY]''$ ist, und es tritt bei um so niedrigeren p_{H-} -Werten auf, je stabiler der normale Komplex ist.

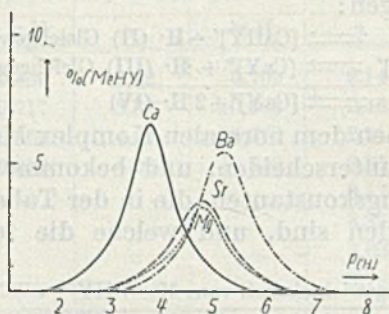


Fig. 2.

Das Auftreten des Hydrogenkomplexes $[MeHY]'$ während der Neutralisation in Prozenten der total anwesenden Menge Äthylendiamin-tetraessigsäure H_4Y .

3. Hydroxokomplexe und höhere Komplexe.

Wir haben gefunden, dass das Ion $[MeY]^{-2}$ des normalen Mg- und Ca-Komplexes gewisse geringe acide Eigenschaften aufweist.

Um dieses festzustellen, haben wir nach den Angaben von Pfeiffer²⁾ die Salze $\{Na_2[MgY]\}$ und $\{Na_2[CaY]\}$ präparativ rein dargestellt und sie sodann in verdünnter Lösung mit (KOH) titriert. Das Mg-Salz verhielt sich dabei wie eine Säure vom p_K -Wert 11,24 und das Ca-Salz wie eine solche vom p_K -Wert 11,39.

¹⁾ Schwarzenbach, Helv. 26, 418 (1943); Schwarzenbach und Sulzberger, Helv. 26, 453 (1943).

²⁾ B. 75, 1 (1942); 76, 847 (1943).

Tabelle V.

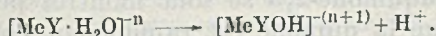
Mg-Komplex $c = 1,55 \times 10^{-3}$			Ca-Komplex $c = 1,56 \times 10^{-3}$		
a	$p_{[H]}$	$-\lg K^c$	a	$p_{[H]}$	$-\lg K^c$
0,45	10,541	11,15	0,38	10,552	11,24
0,58	10,688	11,24	0,51	10,691	11,43
0,71	10,792	11,32	0,64	10,805	11,49
Mittel =		11,24	Mittel =		11,39

Die Tabelle V gibt einige Punkte der Neutralisationskurve wieder. a hat dabei die Bedeutung: Mole KOH pro Mg bzw. pro Ca. Man beachte, dass die Konstanten einen deutlichen Gang aufweisen, der vorläufig unerklärt bleibt.

Dieses Verhalten der Komplexionen als Säure kann nur mit der Bildung eines Hydroxokomplexes interpretiert werden:



In einer späteren Arbeit werden wir zeigen, dass die Schwermetallkomplexe und der Al-Komplex der Äthylendiamin-tetraessigsäure ganz allgemein derartige Hydroxokomplexe liefern. Ihre Bildung verläuft dort in wohlausgebildeten Puffergebieten, bei deren Durchlaufen oft charakteristische Farbänderungen auftreten. Da die Bildung des Hydroxokomplexes keine langsame Reaktion ist, vermuten wir, dass in den Komplexionen $[\text{MeY}]^{-2}$ im allgemeinen doch nicht alle 6 Koordinationsstellen des Metallatoms durch Atome des Ions Y'''' belegt sind, sondern dass das Komplexion noch koordinativ gebundenes Wasser enthält, so dass der Hydroxokomplex durch einfache Abgabe eines Protons entstehen kann. Wenn diese Vermutung richtig ist, so muss das Ion $[\text{MeY}]^{-2}$ noch mindestens eine freie Carboxylatgruppe aufweisen, deren Existenz beim Chromkomplex und Co-Komplex eindeutig bewiesen werden kann.



Dass eine in der Koordinationshülle von Ca^{+2} sitzende Wassermolekel merkbare acide Eigenschaften besitzt, ist schon von *Kilde*¹⁾ gezeigt worden. Durch Löslichkeitsmessungen an Calciumjodat konnte dieser Autor feststellen, dass die Ca-Ionen bei Zugabe von OH^- zum Teil aus dem Gleichgewicht verschwinden, wobei die Partikel $[\text{CaOH}]^+$ entsteht, für welche aus den Angaben von *Kilde* bei einer ionalen Stärke von etwa 0,1 die Dissoziationskonstante von 0,125 entnommen werden kann. Dies ist gleichbedeutend mit einem p_{K^c} -Wert von 13,04 für die Säure $[\text{Ca}(\text{H}_2\text{O})_6]^{+2}$. Die Acidität von gewöhnlichem hydratisiertem Ca-Ion ist demnach wesentlich geringer als diejenige des Komplexions $[\text{CaY} \cdot \text{H}_2\text{O}]^{-2}$.

1) *Kilde*, Z. anorg. Ch. 218, 113 (1934); *Davies*, Soc. 1938, 278.

Selbstverständlich ist zu erwarten, dass das Mg-Komplexion $[\text{MgY} \cdot \text{H}_2\text{O}]^{-2}$ noch acider ist als der entsprechende Ca-Komplex. Aciditätskonstanten des $[\text{Mg}(\text{H}_2\text{O})_6]^{+2}$ sind wegen der Schwerlöslichkeit des Hydroxyds noch nicht ausgeführt worden.

Die besprochene Bildung von Hydroxokomplexen macht die Suche nach eventuell vorkommenden höheren Komplexen $[\text{MeY}_2]^{-6}$ oder $[\text{MeHY}_2]^{-5}$ schwierig. Wir können nur die Aussage machen, dass ihre Bildungskonstanten sicherlich unter 20 liegen müssen, doch kann deren Abwesenheit nicht sicher bewiesen werden.

Das verwendete Potentiometer und den Durchlauffthermostaten verdanken wir der *Stiftung für wissenschaftliche Forschung an der Universität Zürich*.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

222. Synthèse de nouveaux dérivés de l'hydroxy-2-naphtoquinone-1,4 par C. Beaudet¹⁾.

(3 IX 47)

Parmi les produits élaborés par certains champignons et bactéries, il est fréquent de rencontrer des composés qui possèdent la structure quinonique. Certains de ceux-ci ont fait l'objet d'études approfondies²⁾ et se sont révélés des bactériostatiques puissants à l'égard des microorganismes gram-positifs, aussi bien dans la série de la p-benzoquinone que dans la série des naphtoquinones. Dans une étude récente et très détaillée, *O. Hoffmann-Ostenhoff*³⁾ conclut aux possibilités d'applications thérapeutiques des quinones dans un avenir plus ou moins proche; cependant les essais effectués «in vivo» avec la diméthoxy-4,6-toluquinone-2,5 se sont montrés peu encourageants. *Glock*⁴⁾ observe que la quinone est rapidement conjuguée à l'acide glycuronique et qu'elle ne possède aucune valeur thérapeutique. *Geiger*⁵⁾ constate qu'un grand nombre de quinones sont très actives contre les bactéries gram-positives et que leur action est inhibée par les porteurs de groupes -SH.

Des nombreux travaux des biochimistes, on peut dégager quelques idées maîtresses:

¹⁾ Communication présentée à l'assemblée d'été de la Société suisse de Chimie, le 31 août 1947, à Genève; publiée avec l'autorisation du Comité de rédaction.

²⁾ *A. E. Oxford*, Chem. & Ind. **61**, 48 et 189 (1942); *Anslow*, Biochem. J. **32**, 687 (1938); *M. Kiese*, Klin. Wschr. **1943**, 505.

³⁾ *O. Hoffmann-Ostenhof*, Exper. **3**, 177 (1947).

⁴⁾ *G. Glock*, Biochem. J. **39**, 308 (1945).

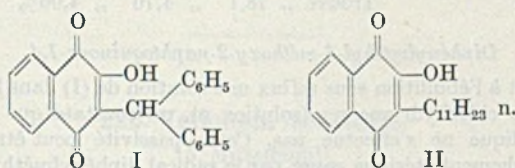
⁵⁾ *B. W. Geiger*, Arch. Biochem. **11**, 23 (1946).

1° Les quinones sont des inhibiteurs d'activité enzymatique, et cette action n'est pas proportionnelle au potentiel d'oxydo-réduction de l'inhibiteur¹). Les naphthoquinones sont plus actives que les benzoquinones.

2° Les quinones sont susceptibles de réagir avec les radicaux $-SH$ et $-NH_2$.

3° Il semble que le mécanisme d'inhibition des diastases ne soit pas identique à l'action bactériostatique. Des observations inédites effectuées avec des substances dérivées des quinones par substitution des atomes d'oxygène font penser à une action spécifique qui ne relève pas d'un phénomène d'oxydation.

Désireux d'obtenir des dérivés stables liposolubles, nous avons substitué des radicaux lourds (diphénylméthyl- et undécyl-) à un atome d'hydrogène de l'hydroxy-2-naphthoquinone-1,4, et préparé les oximes et éthers méthyliques correspondants:



Pour la synthèse du dérivé (I), nous avons condensé le diphénylcarbinol avec l'hydroxy-2-naphthoquinone-1,4 en milieu acétique en présence d'acide sulfurique comme catalyseur.

Le remplacement de l'atome d'hydrogène en ortho par rapport à l'hydroxyle par un radical aliphatique en C_{11} a été effectué par la méthode d'alcoylation décrite par *L. Fieser*²⁾ pour la préparation des dérivés penta- et heptadécylés de la méthyl-2-naphthoquinone-1,4.

Partie expérimentale.

Hydroxy-2-naphthoquinone-1,4.

Préparée au départ de β -naphтол (Org. Synth. I, XI et XXI), l'hydroxy-2-naphthoquinone-1,4 se présente sous la forme de petits cristaux jaunes fondant avec décomposition à $192,5^\circ$. Un procédé simple de purification consiste à préparer une solution aqueuse concentrée du sel sodique et à précipiter ce dernier par addition d'hydroxyde sodique à 25%. Le précipité rouge est séparé par filtration, puis redissous dans l'eau à 50° . Par acidification par l'acide sulfurique 5 n, on obtient l'hydroxy-2-naphthoquinone-1,4 pure.

Diphénylméthyl-3-hydroxy-2-naphthoquinone-1,4 (I).

A une solution de diphénylcarbinol (0,2 mole) et d'hydroxy-2-naphthoquinone-1,4 (0,1 mole) dans 500 cm^3 d'acide acétique glacial, on ajoute 10 cm^3 d'acide sulfurique 6 n. Le mélange des réactifs est maintenu pendant 6 h. 30 dans un bain d'huile à 100° , puis abandonné au refroidissement pendant 15 h. On sépare le précipité par filtration sous vide; le filtrat est dilué par 500 cm^3 d'eau glacée et maintenu à 0° pendant plusieurs heures; on obtient un second jet de cristaux. Les produits bruts sont purifiés par cristallisation fractionnée dans un mélange d'alcool méthylique (90%) et d'acide acétique glacial (10%). Le rendement de la préparation est de 50%.

¹⁾ *M. Bettolo*, Ric. Sci. e Ricostr. **16**, 303 (1946).

²⁾ *L. Fieser*, Am. Soc. **64**, 2060 (1942).

La diphénylméthyl-3-hydroxy-2-naphtoquinone-1,4 se présente sous la forme d'aiguilles orangées très solubles dans le benzène à 20°, solubles dans les alcools méthylique et éthylique à l'ébullition. P. de f.: 189,2°—189,3° (corr.).

$C_{23}H_{16}O_3$	Calculé C 81,16	H 4,74%
	Trouvé „ 80,9	„ 4,7%

Diphénylméthyl-3-hydroxy-2-naphtoquinone-1,4-oxime.

On dissout 0,5 gr. de (I) dans 5 cm³ d'hydroxyde sodique 2 n; on y ajoute une solution aqueuse de chlorhydrate d'hydroxylamine (0,25 gr.) et l'on fait réagir à 60° pendant 45 minutes. Après neutralisation par l'acide sulfurique dilué, le précipité est purifié par cristallisation dans l'acide chlorhydrique dilué.

Les cristaux jaunes d'oxime fondent avec décomposition à 228°.

$C_{23}H_{17}O_3N$	Calculé C 77,7	H 4,82	N 3,94%
	Trouvé „ 78,1	„ 4,76	„ 4,06%

Diphénylméthyl-3-méthoxy-2-naphtoquinone-1,4.

Si l'on soumet à l'ébullition sous reflux une solution de (I) dans l'alcool méthylique en présence d'acide chlorhydrique sec (solution n), on constate que la méthylation de l'hydroxyle phénolique ne s'effectue pas. Cette passivité peut être vraisemblablement attribuée à l'empêchement stérique causé par le radical diphénylméthyle voisin.

La préparation de l'éther méthylique se réalise facilement si l'on emploie le diazométhane comme agent de méthylation: on prépare une solution benzénique de (I) et on y ajoute un excès de solution 0,3 m de diazométhane dans l'éther anhydre. En moins de deux minutes, la réaction est terminée; on évapore les solvants et purifie le résidu par cristallisation dans l'alcool méthylique additionné de 1% d'eau. P. de f.: 87,4°.

$C_{24}H_{18}O_3$	Calculé C 81,3	H 5,13	CH ₃ -O- 8,75%
	Trouvé „ 81,5	„ 5,2	„ 8,68%

Peroxyde de lauroyle C₂₄H₄₆O₄.

On l'obtient en faisant réagir le chlorure de lauroyle pur (une mole) en solution dans l'éther de pétrole (p. d'éb. 45—65°) sur un excès de peroxyde sodique (3,2 moles) en présence d'eau à une température comprise entre 0° et 10°. La couche éthérée est séchée sur chlorure calcique. Après évaporation du solvant sous pression réduite à 10°, il reste des paillettes blanches de peroxyde, fondant à 49°.

Undécyl-3-hydroxy-2-naphtoquinone-1,4 (II).

On soumet à l'ébullition sous reflux pendant 5 h. 30 la solution suivante:

Hydroxy-2-naphtoquinone-1,4	0,01 mole (1,79 gr.)
Peroxyde de lauroyle	0,036 mole (7,20 gr.)
Ether de pétrole 95—105°	90 cm ³

On abandonne du jour au lendemain. Après évaporation de la majeure partie du solvant, le résidu est recristallisé dans l'alcool méthylique. On obtient de fines aiguilles jaunes (Rendement: 49%). P. de f.: 79,2°.

$C_{21}H_{23}O_3$	Calculé C 76,79	H 8,59%
	Trouvé „ 76,9	„ 8,65%

Undécyl-3-hydroxy-2-naphtoquinone-1,4-oxime.

Obtenue par réaction avec l'hydroxylamine en milieu alcalin à 60°, et purifiée par recristallisation dans l'alcool méthylique aqueux, l'oxime se présente sous la forme d'aiguilles jaune pâle fondant à 115,5°.

$C_{21}H_{23}O_3N$	Calculé C 73,4	H 8,5	N 4,08%
	Trouvé „ 72,9	„ 8,6	„ 4,05%

Undécyl-3-méthoxy-2-naphtoquinone-1,4.

La méthylation de l'undécyl-hydroxynaphtoquinone (II) s'effectue très rapidement par le diazométhane en solution benzénique. Par cristallisation dans l'alcool méthylique aqueux, on obtient des paillettes jaune pâle. P. de f. : 66,5°.

$C_{22}H_{30}O_3$	Calculé C 77,15	H 8,83	CH_3-O-	9,07%
	Trouvé „ 77,1	„ 8,88	„	9,1 %

Nous adressons nos remerciements à la *Société Belge de l'Azote et des Produits Chimiques du Marly*, qui, par son Directeur des recherches, Monsieur *G. Déchamps*, nous a permis de publier ce travail.

Laboratoire de recherches de la Société Belge
de l'Azote et des Produits Chimiques du Marly, Liège.

• 223. Veilchenriechstoffe.

15. Mitteilung¹⁾.Die Konstitution des Irons²⁾von L. Ruzicka, C. F. Seidel, H. Schinz und M. Pfeiffer³⁾.(28. VI. 46.)⁴⁾

In unserer letzten Abhandlung über Iron⁵⁾ haben wir für diese Verbindung die Formel I vorgeschlagen. Die Annahme eines Siebenringes stützte sich auf das Resultat des Abbaus mit Ozon und Nachoxydation mit Chromsäure, wobei die *d*- β , β , γ -Trimethyl-pimelinsäure (III) erhalten worden war. Die Konstitution dieser Säure wurde durch die Abbaureihe: Trimethyl-cyclohexanon, Trimethyl-adipinsäure, Trimethyl-cyclopentanon, Trimethyl-bernsteinsäure sichergestellt⁶⁾. Die Entstehung der Trimethyl-pimelinsäure aus I kann durch Kohlendioxydabspaltung der als Zwischenprodukt anzunehmenden Aldehydisäure⁷⁾ (II) und nachfolgende Oxydation der Aldehydsäure zur Dicarbonsäure erklärt werden.

Damit wurden die Sechsring-Formeln VIII bzw. IX für das α - bzw. β -Iron, welche die Bildung des Irons⁸⁾ (X) aus Iron am ein-

¹⁾ 14. Mitt. Helv. 27, 1561 (1944).

²⁾ Die in dieser Arbeit kurz zusammengefassten experimentellen Einzelheiten werden in einigen folgenden Abhandlungen eingehend beschrieben.

³⁾ Unser langjähriger Kollege auf dem Riechstoffgebiet, Dr. *Max Pfeiffer* ist im Herbst 1942 leider allzu früh verstorben.

⁴⁾ Datum der Hinterlegung des versiegelten Schreibens; von der Redaktion geöffnet, auf Wunsch des Autors, am 3. September 1947.

⁵⁾ Helv. 25, 188 (1942).

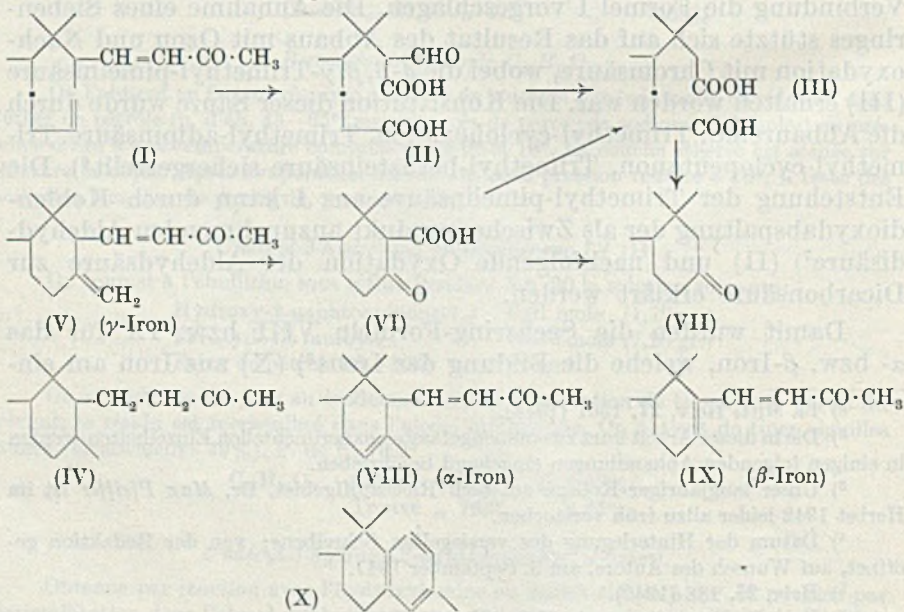
⁶⁾ Vgl. die Formulierung in Helv. 25, 191 (1942).

⁷⁾ Es wäre auch Abspaltung von Kohlendioxyd aus der entsprechenden Tricarbonsäure in Betracht gekommen.

⁸⁾ Helv. 16, 1147 (1933).

fachsten erklären würden, vorläufig ausgeschlossen. Die Sechsring-Formeln verloren weiter an Wahrscheinlichkeit, als eine von uns zur Bereitung der kernmethylierten Ionone VIII und IX durchgeführte Synthese zu einem geruchlich vom Iron deutlich verschiedenen Produkte führte¹⁾. Wir glaubten daher, dass dem Sechsringketon höchstens eine gewisse Bedeutung als Zwischenstufe bei der Umwandlung von Iron in Iren zukomme.

In der Folge haben wir die Siebenring-Formel des Irons durch verschiedene Abbaureaktionen des Tetrahydro-iron zu stützen versucht. Die dabei erhaltenen Resultate²⁾ ergaben aber eindeutig, dass sich das Tetrahydro-iron nicht von der Formel I ableitet, sondern dass ihm mit grosser Wahrscheinlichkeit Formel IV (6-Methyl-tetrahydrojonon) zukommt. Die Entstehung der Trimethyl-pimelinsäure (III) kann aus einer Sechsringformel des Irons und nur dann erklärt werden, wenn man in derselben eine semicyclische Methylen-Gruppe annimmt. Ausgehend von der so abgeleiteten Formel V für Iron kann die Bildung der Trimethylpimelinsäure (III) durch einen bisher beim Ozonabbau noch nicht beobachteten³⁾ Reaktionsmechanismus erklärt werden, nämlich durch Säurespaltung der ein normales Oxydationsprodukt von V vorstellenden Trimethyl-cyclohexanon-carbonsäure (VI). In diesem Falle wäre aber wohl — als Produkt der Ketonspaltung der β -Ketosäure VI — das Trimethyl-cyclohexanon (VII) als weiteres



¹⁾ Helv. 23, 959 (1940).

²⁾ Darüber werden wir später in ausführlichen Abhandlungen berichten.

³⁾ Verbindungen vom Typus V waren bisher nicht bekannt.

Abbauprodukt des Irons mit Ozon und Chromsäure zu erwarten. Das Keton VII konnte tatsächlich aus dem früher nicht näher untersuchten Gemisch der neutralen Oxydationsprodukte isoliert werden, und erwies sich als identisch mit dem von uns schon beschriebenen Keton, das bei der Cyclisierung der Trimethyl-pimelinsäure (III) entstand¹⁾.

Wir konnten ferner feststellen, dass bei der Ozonisation von Iron reichlich Formaldehyd gebildet wird, der grösstenteils schon während des Durchleitens von Ozon durch die Substanzlösung entweicht. Der Formaldehyd kann in einem mit Wasser gefüllten, nachgeschalteten Röhren aufgefangen und als Dimedonderivat bestimmt werden. Kontrollversuche mit Dextro-pimarsäure, welche sicher eine Methylengruppe besitzt, zeigten, dass auf diese Weise ca. 35% der theoretischen Formaldehydmenge erfasst werden. Eben diese Menge wurde erhalten, wenn man ein Iron der Ozonisation unterwarf, welches aus dem Phenylsemicarbazon vom Smp. 178° regeneriert worden war²⁾. Ein aus dem bei ca. 155° schmelzenden Derivat²⁾ bereitetes Iron gab dagegen nur noch geringe Mengen Formaldehyd.

Das Phenylsemicarbazon vom Smp. 178°, welches aus dem natürlichen Iron erhalten wird, entspricht also der annähernd reinen Methylen-Form (V), welche wir als γ -Iron bezeichnen möchten. Dieses Iron ist ferner durch die Bildung eines Thiosemicarbazons vom Schmelzpunkt bei ca. 120° charakterisiert²⁾. Das tieferschmelzende Phenylsemicarbazon wurde aus einem isomerisierten Iron erhalten, das beim Kochen des Naturproduktes mit verdünnter Schwefelsäure entstand und in welchem in der Hauptsache α -Iron (VIII) enthalten ist. Diesem Iron entspricht ein Thiosemicarbazon vom Schmelzpunkt gegen 180°²⁾.

Die beste Stütze für das Vorliegen der α - und der γ -Form in den beschriebenen Iron-Präparaten bildet — neben der beim Ozonisieren entstehenden Formaldehyd-Menge — das Absorptionsspektrum. Das α - wie das γ -Iron zeigen im U.V., analog wie das α -Jonon das für die α, β -ungesättigte Keto-Gruppierung typische Maximum bei 230 m μ , $\log \epsilon = 4,2$. Während die Absorptionskurve des natürlichen γ -Irons wie auch diejenige des reinen α -Jonons, bei ungefähr 290—300 m μ nur eine schwache Inflexion ($\log \epsilon$ höchstens 2,0) aufweist, zeigt das durch Isomerisieren von natürlichem Iron erhaltene α -Iron an dieser Stelle je nach der Vorbehandlung ein mehr oder weniger hohes Nebenmaximum ($\log \epsilon$ bis 3,5)³⁾. Dieses bei ungefähr 290—300 m μ liegende Nebenmaximum entspricht einem mehr oder weniger hohen Gehalt des α -Irons an β -Iron (IX). Das Absorptionsspektrum des

¹⁾ Helv. 25, 190—191 und 199 (1942).

²⁾ Helv. 24, 1434 (1941).

³⁾ Vgl. Fig. A und B in Helv. 24, 1436 und 1439 (1941).

reinen β -Irons weist einen ähnlichen Verlauf auf wie jenes des β -Jonons. Beide zeigen ein Maximum bei $300 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon$ ungefähr 4^1).

Das von uns früher²⁾ bereitete synthetische Ketongemisch musste, da sowohl bei der Bereitung des Methyl-cyclocitrals nach *Merling*, sowie bei dessen Kondensation mit Aceton starke Alkalien verwendet worden waren, viel β -Iron enthalten. Ferner konnten in dem Gemisch Raumisomere vorhanden sein, die sich vom natürlichen Iron konfiguratativ unterscheiden. Es ist nicht ausgeschlossen, dass auch strukturisomere Verbindungen mit einem anderen Kohlenstoffgerüst beigemischt waren. Diese Möglichkeiten erlauben den vom natürlichen Iron abweichenden Geruch des früheren synthetischen Produkts zu erklären.

In der nächsten Abhandlung wird eine Synthese beschrieben, die die Herstellung eines an d,l - α -Iron besonders reichen Präparates erlaubt, und welches auch im Gegensatz zum früher synthetisch hergestellten Produkt tatsächlich den typischen Iron-Geruch zeigt.

Der Firma *Chuit, Naef & Cie, Firmenich & Cie*, Sucers. in Genf danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

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

224. Produits à odeur de violette.

(16ème communication³)).

Synthèse de la d,l - α -irone

par H. Schinz, L. Ruzicka, C. F. Seidel et Ch. Tavel.

(28 VI 46)⁴)

Nous avons prouvé dans notre dernier mémoire que le mélange d'irones naturel contient une cétone de la formule I. Ce corps a été désigné par γ -irone. De plus, nous avons pu démontrer que la cétone régénérée de la phénylsemicarbazone de p. de f. 178—179° représente cette substance à l'état pur. A côté de ce composé I, l'irone naturelle renferme une cétone isomère de la formule II appelée α -irone. Cette dernière substance s'obtient artificiellement à partir de la cétone I sous l'influence des acides faibles tels que l'acide oxalique. Le mélange

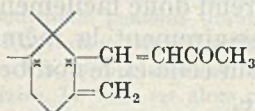
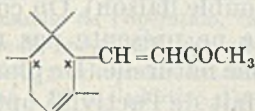
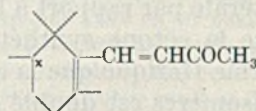
¹) Inzwischen hat auch *Köster* [B. 77, 559 (1944)] bestätigt, dass sich natürliches Iron durch Alkalien oder starke Säuren in die β -Form überführen lässt.

²) Helv. 23, 959 (1940).

³) 15ème communication, Helv. 30, 1807 (1947).

⁴) Date de dépôt du pli cacheté; ouvert par la rédaction, à la demande du déposant, M. le prof. L. Ruzicka, le 3 sept. 1947.

des cétones I et II peut en outre contenir un troisième isomère III baptisé β -irone dont la quantité varie suivant le mode de préparation. Ce composé s'obtient à partir des isomères I et II par traitement aux acides forts ou aux alcalis. On peut même le préparer à l'état pur à partir d'un mélange contenant déjà une certaine quantité de cet isomère en utilisant un dérivé approprié.

I (γ -irone)II (α -irone)III (β -irone)

Les formes α et γ possèdent l'odeur bien connue de l'irone, remarquable par sa fraîcheur. Il est intéressant de constater que les propriétés olfactives de l'isomère α sont même supérieures à celles de la forme γ . La β -irone, par contre, exhale un parfum se rapprochant plutôt de celui des ionones.

Dans notre dernier mémoire, nous avons exposé les raisons pour lesquelles le mélange des 1,1,3,6-tétraméthyl-2-(butène-2¹-ylone-2³)-cyclohexènes, que nous avons préparé par synthèse il y a une dizaine d'années déjà¹), devait se composer, en grande partie, de β -irone. On comprend maintenant pourquoi l'odeur de cette cétone ne ressemblait pas à celle de l'irone naturelle.

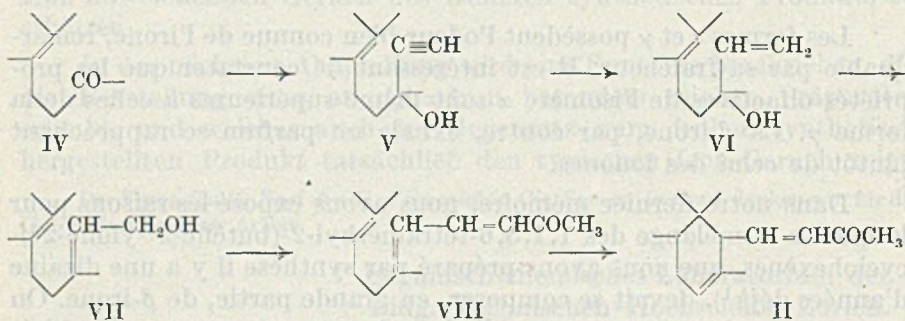
Nous venons de réussir la synthèse d'un autre mélange des cétones constitué surtout par des isomères du type de l' α -irone et qui, cette fois, possède l'odeur agréable de l'irone naturelle.

La 2,3-diméthyl-heptène-(2)-one-(6) (IV), cétone déjà décrite lors de la synthèse publiée par nous en 1940, est condensée avec de l'acétylène, en présence de butylate tertiaire de potassium. De cette opération résulte le 2,3,6-triméthyl-octène-(2)-yne-(7)-ol-(6) (V), carbinol acétylénique tertiaire que l'on soumet alors à une hydrogénation catalytique partielle en présence de palladium précipité sur du carbonate de calcium. On obtient de cette façon le carbinol éthylénique 2,3,6-triméthyl-octadiène-(2,7)-ol-(6) (VI) qui, par transposition allylique, fournit l'alcool éthylénique primaire 2,3,6-triméthyl-octadiène-(2,6)-ol-(8) (VII). Traité par de l'isopropylate d'aluminium en solution acétone-benzène, celui-ci nous conduit à la 2,3,6-triméthyl-undécatriène-(2,6,8)-one-(10) (VIII). Cette cétone que nous appellerons pseudo-irone (par analogie avec la pseudo-ionone) est ensuite transformée en une cétone cyclique constituée en majeure partie par de l' α -irone (II).

D'après le spectre d'absorption dans l'ultraviolet la cétone préparée ainsi ne contient que 15% de β -irone. Les 85% constitués par l'isomère α ne sont cependant pas uniformes au point de vue stérique,

¹) Le travail a été publié quelques années plus tard seulement, Helv. 23, 959 (1940).

car le mélange brut fournit une phénylsemicarbazone dont on n'obtient à peu près qu'un tiers sous forme cristallisée, alors que la majeure partie reste huileuse. Ceci s'explique facilement par le fait qu'une substance de la formule II peut exister sous 4 formes racémiques différentes (1° isomérisie cis-trans par rapport à l'anneau de la chaîne latérale et du groupe méthyle, 2° isomérisie cis-trans dans la chaîne latérale par rapport à la double liaison). On comprend donc facilement que la cétone synthétique ne présente pas nécessairement la même forme stérique que la cétone naturelle. De plus, pour celle-ci, le nombre d'isomères est doublé du fait de l'activité optique.



La phénylcarbazonè cristallisée (p. de f. 167°) fournit par décomposition à l'anhydride phtalique un produit qui ne contient que 7% de β -irone.

Le maximum d'absorption de la β -irone pure se trouve à la longueur d'onde de 295 $m\mu$, $\log \epsilon$ se monte à 4,10¹). L' α -irone pure devrait avoir un spectre semblable à ceux de son isomère γ et de l' α -ionone qui ne possèdent à environ 295 $m\mu$ que des inflexions insignifiantes des $\log \epsilon$ respectifs 2,25 et 2,05²). Quant à la cétone préparée selon le procédé décrit ci-devant, $\log \epsilon$ se monte à 3,28 pour le produit brut et à 2,75 pour le produit purifié. Pour la cétone obtenue d'après la synthèse de 1940 et régénérée des phénylsemicarbazones de p. de f. entre 130 et 160° $\log \epsilon$ était 3,6³). La valeur de $\log \epsilon$ pour le produit brut de l'ancienne synthèse serait plus élevée encore, étant donné que le dérivé cristallisé ne représentait que 57% de la substance.

Nous remercions la Maison *Chuit, Naej & Cie, Firmenich & Cie, Sucers, Genève* de nous avoir fourni les moyens d'exécuter ce travail.

¹) La β -irone a été préparée à partir de l'irone naturelle par isomérisation avec de l'alcali et purification par la semicarbazone. Le spectre est analogue à celui de la β -ionone publié par nous dans les *Helv.* 24, 1436 (1941). — Pour l' α -ionone, $\log \epsilon$ a cependant été trouvé un peu plus bas (3,92).

²) Ces deux spectres sont également publiés dans le mémoire précité.

³) Ce spectre n'a pas été publié.

Partie expérimentale.

2,3,6-Triméthyl-octène-(2)-yne-(7)-ol-(6) (V)¹⁾.

Dans un ballon à 3 cols muni d'un agitateur mécanique à soupape de mercure, d'une amenée d'acétylène et d'un tube à CaCl_2 , on introduit 40 cm³ d'éther absolu que l'on sature, à -15°, d'acétylène. Ce dernier est purifié par passage dans l'acide sulfurique, 2 tours à CaCl_2 et 2 spirales refroidies à la neige carbonique. L'introduction de C_2H_2 est poursuivie pendant toute la marche de l'opération. On introduit alors en 10 minutes 37,9 gr. de 2,3-diméthyl-heptène-(2)-one-(6) (IV) dissoute dans 40 cm³ d'éther absolu, puis en 1 h. 15 une dissolution de 10,6 gr. de potassium dans 160 gr. d'alcool butylique tertiaire. Le bain est alors ramené à 0° et l'addition d'acétylène poursuivie pendant 5 h. La solution est traitée, par la suite, à l'HCl dilué à 0°, en léger excès. On extrait à l'éther, lave à l'eau et au carbonate, sèche, concentre et distille. On obtient 36,9 gr. d'alcool de point d'ébullition 96-97°/11 mm. Allophanate: p. de f. 138°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2$	Calculé C 61,88	H 7,99%
	Trouvé ,, 61,98	,, 8,08%

2,3,6-Triméthyl-octadiène-(2,7)-ol-(6) (VI).

La totalité de l'alcyrol, dissous dans 120 cm³ de méthanol catalytique, est additionnée de 1,75 gr. de catalyseur au Pd sur support de CaCO_3 (2% Pd). On secoue en atmosphère d'hydrogène. L'absorption est très rapide (500 cm³ en 6 minutes). On absorbe 2% de plus que la quantité théorique d'hydrogène, puis filtre, concentre et distille. L'alcool passe à 91,5-93,5°/11 mm. et pèse 35,7 gr.

2,3,6-Triméthyl-octadiène-(2,6)-ol-(8) (VII).

30,60 gr. de méthyl-linalol mélangés à 23 gr. d'anhydride acétique et à 21 gr. d'acide acétique glacial sont chauffés pendant 6 h. à 150-155°. On distille les réactifs, puis les hydrocarbures et les acétates qui passent à:

- 1° 35-70°/0,175 mm. = 7,16 gr.
 2° 70,5°/0,175 mm. - 73,5°/0,23 mm. = 16,9 gr.

La fraction 2 est saponifiée par 9 gr. de KOH dans 45 cm³ de CH_3OH . Durée 2 h.

A la distillation, on obtient:

- 1° jusqu'à 59°/0,04 mm. = 1,8 gr.
 2° 59-72°/0,175 mm. = 3,65 gr.
 3° 72-73°/0,175 mm. = 7,96 gr.

La fraction 3 redistillée avec éloignement d'une tête, passe à 61-62°/0,009 mm.

$$n_D^{20,5} = 1,4812; d_4^{20,5} = 0,8882$$

$$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O} \left[\frac{1}{2} \text{RM}_D \right] \text{ calculé } 53,59 \text{ RM}_D \text{ trouvé } 53,84$$

Allophanate: p. de f. 108-109°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_2$	Calculé C 61,37	H 8,72	N 11,02%
	Trouvé ,, 61,54	,, 8,84	,, 11,14%

2,3,6-Triméthyl-undecatriène-(2,6,8)-one-(10) (*d,l*-pseudo-irone) (VIII).

On mélange 4,1 gr. d'alcool primaire (fraction 3) avec 5,2 gr. d'isopropylate d'aluminium distillé, 60 cm³ d'acétone absolue et 60 cm³ de benzène absolu, puis on cuit le tout à reflux à l'abri de l'humidité pendant 60 h. (temp. du bain 90-100°). On distille alors l'acétate et le benzène au bain-marie, refroidit à 0°, reprend avec un excès d'HCl

1) *Gould-Thompson*, Am. Soc. 57, 340 (1935).

dilué à 0°, en présence d'éther, extrait à l'éther, lave la solution à l'eau et au carbonate, concentre et distille.

1° 53—94°/0,012 mm. = 2,09 gr.

2° 95°/0,013 mm. = 1,98 gr.

3° Fraction de queue = 0,24 gr.

Le résidu est faible.

Les fractions 1° et 2° sont refractionnées:

1° 53—92°/0,012 mm. = 2,09 gr.

2° 91—92°/0,010 mm. = 1,64 gr.

Constantes physiques de la fraction 2:

$$n_D^{20} = 1,5338; d_4^{20} = 0,9044$$

$$C_{14}H_{22}O \sqrt[3]{M_D} \text{ calculé } 65,46 \quad M_D \text{ trouvé } 70,84$$

$$EM_D = 5,38$$

Il est fait de cette cétone la 2,4-dinitrophénylhydrazone qui fond à 148—150°.

$C_{20}H_{28}O_4N_4$ Calculé C 62,14 H 6,79 N 14,51%

Trouvé „ 62,25 „ 6,63 „ 14,63%

d,l-α-Irone.

Dans 16,5 gr. (= 10 cm³) d'acide phosphorique ($d_4^{15} = 1,65$), refroidi entre -4 et 0°, on introduit 4,18 gr. de pseudo-irone de telle façon que la température ne dépasse pas 0°. On agite mécaniquement pendant toute l'opération. La solution est maintenue à 0° pendant 20 minutes, puis chauffée à 50—55° et maintenue à cette température durant 15 minutes. On jette alors sur de la glace et reprend à l'éther, lave à l'eau et au carbonate, sèche, concentre et distille.

1° jusqu'à 69°/0,010 mm. = 0,45 gr.

2° 68—73°/0,008 mm. = 2,77 gr.

Fraction 2: $n_D^{19} = 1,5001; d_4^{19} = 0,9345$

$C_{14}H_{22}O \sqrt[2]{M_D}$ calculé $M_D = 63,73$ trouvé $M_D = 64,93; EM_D = 1,20$

$C_{14}H_{22}O$ Calculé C 81,50 H 10,75%

Trouvé „ 81,33 „ 10,58%

La thiosemicarbazone est huileuse.

La phénylsemicarbazone ne cristallise qu'à un tiers environ; p. de f. après recristallisation 166—167°.

$C_{21}H_{29}ON_3$ Calculé C 74,27 H 8,64%

Trouvé „ 74,27 „ 8,60%

Pour la détermination du spectre le dérivé est soumis à la scission au moyen de l'anhydride phthalique dans un courant de vapeur d'eau.

Zurich, Laboratoire de Chimie organique de l'Ecole polytechnique fédérale et Laboratoire de recherches de la maison *Chuit, Naef & Cie, Firmenich & Cie*, Sucers, Genève.

225. Synthèse de produits macrocycliques à odeur musquée.

(2ème communication¹⁾)Sur une amélioration de la préparation des acyloïnes cycliques²⁾

par M. Stoll et J. Hulstkamp.

(10 II 44)³⁾

La méthode de préparation des acyloïnes à partir des esters aliphatiques est due à *Bouveault et Locquin*⁴⁾. Elle a fait, par la suite, l'objet de différentes études⁵⁾. Finalement, *Hansley*⁶⁾ a indiqué les conditions de travail permettant de transformer les monoesters aliphatiques supérieurs en acyloïnes acycliques correspondantes avec des rendements de 80—95 % du rendement théorique.

*Ruzicka, Plattner et Widmer*⁷⁾ ont utilisé cette dernière méthode pour transformer les esters undécylénique et iso-undécylénique en acyloïnes acycliques correspondantes. Mais le rendement en produit pur ne dépassait pas 50 % du rendement théorique.

Tout récemment, *Hansley* lui-même a appliqué sa méthode aux *diesters* aliphatiques; en se basant sur le principe de dilution⁸⁾, il est arrivé à faire des acyloïnes cycliques.

Au cours de nos recherches sur les possibilités de synthèse des produits macrocycliques, nous nous sommes servis de la même méthode pour préparer les acyloïnes macrocycliques dont nous avons besoin pour faire les cétones macrocycliques.

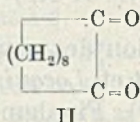
Nos résultats finaux différant considérablement de ceux indiqués par *Hansley*, il nous a semblé utile de comparer notre façon de travailler à la sienne.

En appliquant le principe de dilution⁹⁾ et en suivant, d'une part, les indications de *Corson* (l. c.), d'autre part, celles de *Hansley* (1935) au sujet des monoesters supérieurs, nous avons réussi la condensation acyloïnique interne des diesters aliphatiques. Les produits obtenus étaient jaunes, d'aspect cireux et correspondaient en tout point à la description donnée par *Hansley* dans son brevet. Mais, contrairement à l'opinion de cet auteur, ils contenaient si peu d'acyloïnes qu'il ne nous a pas toujours été possible de les isoler. Il se formait toujours

¹⁾ Communication précédente, *Helv.* **30**, 1401 (1947).²⁾ Voir *Helv.* **30**, 1741 (1947) note ²⁾.³⁾ Date de dépôt du pli cacheté; ouvert par la rédaction, à la demande du déposant, Maison *Firmenich & Cie.*, le 3 sept. 1947.⁴⁾ *Bl.* [3] **35**, 629 (1906).⁵⁾ Voir à ce sujet le résumé de *Corson, Benson et Goodwin*, *Am. Soc.* **52**, 3988 (1930).⁶⁾ *Am. Soc.* **57**, 2303 (1935).⁸⁾ Brevet U. S. A. n° 2228 268.⁷⁾ *Helv.* **25**, 604, 1086 (1942).⁹⁾ Voir *Ruggli*, *A.* **392**, 92 (1912).

beaucoup d'acides, à côté de produits huileux et de peu d' α -dicétone. Avec l'ester sébacique, par exemple, nous n'avons même pas réussi à isoler l'acyloïne cyclique correspondante, bien que la quantité des produits volatils ait représenté 18% du produit de réaction.

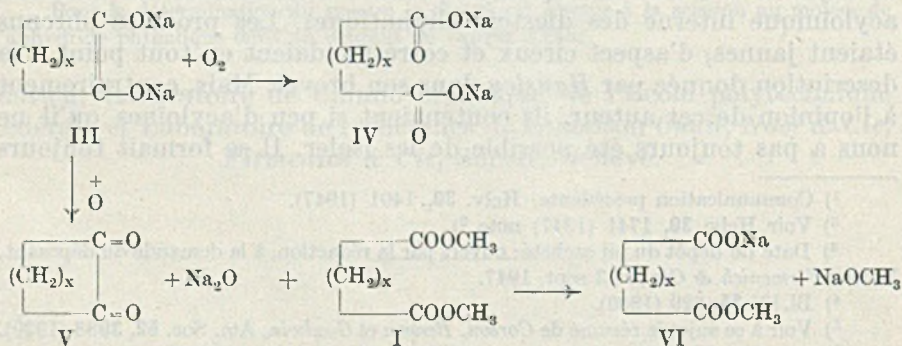
Ces produits volatils possédaient une odeur camphrée et une couleur jaune. Par cristallisation à -80° , nous avons pu les séparer en 8% de produits liquides et 10% de produits solides desquels nous avons extrait la cyclodécane-dione-1,2, ou sébacile II.



C'est cette substance qui donne au produit de réaction brut son odeur et sa couleur. Sa constitution a été déterminée par oxydation en acide sébacique et par réduction en dihydroxy-cyclodécane-1,2 suivi de déshydratation en cyclodécانون.

L'application du principe de dilution à la condensation interne des diesters aliphatiques selon la méthode améliorée de Hansley s'est donc révélée insuffisante pour atteindre le but que nous nous proposons.

En cherchant à approfondir nos connaissances du mécanisme de la réaction, nous avons été amenés à exclure l'idée de Hansley que les produits secondaires sont dûs à un effet de condensation de l'alcoolate selon Claisen. De plus, nous avons trouvé que les α -dicétones n'étaient pas des produits de réaction normaux, mais provenaient d'une oxydation secondaire. Au premier abord, cette constatation nous a semblé difficile à expliquer vu que la condensation avait toujours lieu dans une atmosphère d'azote commercial, donc à l'abri de l'air. Mais les acyloïnes se sont révélées tellement sensibles à l'oxygène lorsqu'elles se trouvent en présence d'alcoolate de sodium, que le peu d'oxygène contenu dans l'azote commercial suffit pour transformer une bonne partie du produit de réaction normal¹⁾ dans les différents produits de réaction secondaires mentionnés plus haut (IV, V, VI).



¹⁾ Et év. du produit de départ I.

En évitant soigneusement tout contact avec l'oxygène, c'est-à-dire en n'utilisant que des gaz absolument exempts d'air et en maintenant cette précaution aussi longtemps que les produits de réaction étaient en contact avec l'alcali, nous sommes parvenus à préparer les acyloïnes monocycliques avec d'excellents rendements. Même si les autres conditions, telles que la dilution, le temps d'introduction ou la quantité de sodium, sont moins favorables, les rendements en acyloïnes cycliques atteignent un multiple de ceux qu'on peut obtenir en présence de l'azote non purifié. C'est ainsi que l'acyloïne cyclique pure de l'ester sébacique (tableau I) a pu être préparée avec un rendement de 32% du rendement théorique.

Cet exemple montre donc clairement que *la présence ou l'absence de traces d'oxygène est de beaucoup la plus importante de toutes les conditions expérimentales.*

Ceci est très remarquable, car dans toutes les cyclisations étudiées jusqu'à ce jour, c'étaient toujours les facteurs réglant la dilution qui étaient essentiels.

Tableau I.

Température de 140° dans les deux essais	Azote contenant 4% O ²	Azote purifié sur Cu réduit
Mol. ester. méth. sébac. introd. . .	0,058	0,078
At. Na dans 1,5 lit. xylène . . .	0,87	0,78
Introduction: gr. par heure . . .	3,0	7,2
Durée totale en heures	4½	2½
Produit volatil %	18	52
Produit acyloïne %	<5	32
Produit dicétone %	10	trace
Produit acide %	52—62	<8
Résidus %	17	35

D'autre part, l'essai à l'ester thapsique met en évidence l'influence néfaste de l'oxygène sur les produits de réaction **après** la condensation proprement dite. Si, **après la réaction**, on laisse *refroidir* le mélange réactionnel à l'air et non dans de l'azote absolu, on n'obtient que 64% de produits distillables au lieu de 82%, et 31% de thapsoïne pure au lieu de 73%, les autres conditions restant inchangées.

Le brevet américain de *Hansley* ne mentionne même pas l'influence néfaste de l'oxygène pendant et après la réaction. Aussi ne faut-il pas s'étonner des mauvais rendements ni, surtout, de *l'impureté des produits de réaction monomères*. Ainsi l'acyloïne cyclique de l'ester sébacique, la sébaçoïne, y est décrite comme étant une huile jaune sentant fortement le camphre, alors qu'elle est en réalité une

substance bien cristallisée, incolore et presque inodore, fondant net de 38 à 39°. De même, la thapsoïne n'est nullement une cire jaune à odeur camphrée, mais une substance bien cristallisée, incolore et inodore, fondant à 58—59°.

L'augmentation considérable des rendements primitifs que nous avons obtenue grâce à cette méthode de cyclisation améliorée, nous a incités à l'étendre à d'autres diesters. Ces recherches feront l'objet d'une prochaine communication.

Partie expérimentale.

Les micro-analyses ont été effectuées par MM. *Hs. Gubser* et *W. Manser* du laboratoire micro-analytique du Prof. *Ruzicka*.

Condensation du sébacate de méthyle en présence d'azote commercial.

L'appareillage consistait en un ballon de 2 litres, muni d'un agitateur à chaîne, d'un réfrigérant et d'un introducteur¹⁾.

Après avoir introduit 1,5 litre de xylène absolu, l'appareillage fut débarrassé des dernières traces d'humidité par chauffage à reflux dans un courant d'azote et d'hydrogène secs. On introduisit ensuite 20 gr. de sodium purifié par fusion. Dans l'introducteur, on plaça une solution de 15 gr. de sébacate de méthyle contenant 0,5% de monoester dans 160 cm³ de xylène absolu, dont 144 furent introduits. Pour éliminer tout l'air contenu dans l'appareillage, on a arrêté le chauffage, sans interrompre le courant de gaz, pendant toute une nuit. Le lendemain, on a remis le chauffage en marche, supprimé le courant d'hydrogène, mais maintenu le courant d'azote. Une légère surpression de 3 à 4 mm. de xylène a été maintenue dans l'appareillage, ce qui nécessita l'introduction de 1,2 litre d'azote — contenant 48 cm³ d'oxygène — par heure. L'introducteur fut alors mis en marche. Dans l'espace de 4½ heures, on introduisit 13,5 gr. de produit d'une façon très régulière. Après avoir laissé refroidir une heure et demie, on remplaça le courant d'azote par un courant d'hydrogène ne contenant que 0,4% d'oxygène. Quand le produit eut atteint la température de 30°, on introduisit par le réfrigérant, et en agitant continuellement, 150 cm³ de méthanol distillé.

Le produit se colora passagèrement en rouge foncé et s'échauffa à 50°, puis on enleva le réfrigérant et on rinça les rodages avec 50 cm³ de méthanol. Les quelques morceaux qui formaient le produit de réaction furent prudemment dissous dans de l'eau et le tout transvasé dans un entonnoir à séparation.

Après la séparation habituelle, on concentra les solutions alcalines à 1 litre et, par acidulation à l'acide chlorhydrique et filtration, on obtint, après le séchage, 5,1 gr. d'acide. Le filtrat contenait, évidemment, encore de l'acide sébacique.

La solution neutre fut fractionnée plusieurs fois et on obtint finalement 2,4 gr. de produit distillant sous 0,1 mm. entre 35 et 85° et 1,7 gr. de résidus.

Par cristallisation dans 20 cm³ d'éther de pétrole à - 80°, on réussit à séparer 1 gr., soit 10% du rendement théorique, d'un produit solide jaune, ayant une odeur camphrée intense et qui fondait à 33—36°. Par plusieurs cristallisations, on arriva à faire monter le p. de f. à 39—43°, mais le produit restait fortement jaune et camphré et correspondait donc au sébacile II.

(II) C ₁₀ H ₁₆ O ₂	Calculé C 71,39	H 9,59%
	Trouvé „ 71,16	„ 9,48%

Les eaux-mères furent refractionnées et donnèrent 0,8 gr. soit 8%, d'une huile jaune, distillant au-dessus de 130°/12 mm.

C ₁₀ H ₁₈ O ₂	Calculé C 70,54	H 10,66%
	Trouvé „ 75,88	„ 10,31%

¹⁾ C'est le dispositif déjà décrit dans le pli cacheté du 12 mai 1943 (Date du dépôt). *Helv.* 30, 1393 (1947).

L'acyloïne se trouvait probablement dans cette huile, en si petite quantité qu'elle n'a pu être isolée.

Les parties acides furent séparées par cristallisation dans l'eau en 3,1 gr. d'acide sébacique, fondant brut à 120—128° (26%) et 2,8 gr. d'acides condensés d'un poids moléculaire d'environ 500. On a trouvé 9% d'acide sébacique dans les eaux.

Oxydation du sébacile cyclique en acide sébacique.

On a dissous 145 mgr. de sébacile, isolé des eaux-mères de cristallisation par précipitation à l'éther de pétrole à -80° et fondant à 39°, dans du méthanol. Après avoir ajouté 2,5 cm³ de peroxyde d'hydrogène, on titra l'acide formé avec 15,6 cm³ 0,1 n NaOH. Calculé: 16,8 cm³. La différence doit provenir d'une teneur en sébaçoïne qui s'oxyde beaucoup plus lentement en solution de méthanol aqueux. Dès que la moitié de la soude eut été introduite, la solution devint incolore.

Après acidulation, on obtint 140 mgr. d'acide sébacique fondant à 133°.

Réduction du sébacile cyclique en 1,2-hydroxy-cyclo-décane.

On a dissous 120 mgr. de sébacile dans 2 cm³ d'un mélange éther-alcool et on les a réduits catalytiquement en présence de 20 mgr. d'oxyde de platine. Après une séparation par chromatographie sur 4 gr. d'oxyde d'aluminium, on a recristallisé les fractions solides dans un mélange éther-acétone. Après sublimation, le p. de f. était de 139—141°. Le p. de f. ne subissait pas d'abaissement lorsqu'on mélangeait le produit au produit identique obtenu à partir de la sébaçoïne (voir plus loin).

Vitesse d'oxydation par l'air de la pélargoïne dans le xylène, en présence de butyrate de sodium à température ordinaire.

On a ajouté 1,05 gr. de pélargoïne de p. de f. 42—43° à une suspension de butyrate de sodium préparé à partir de 1,8 gr. de sodium et 10 cm³ de butanol absolu, dans 500 cm³ de xylène absolu.

L'absorption était au début, à 18°, d'1 cm³ d'air à la minute. Au bout de 3 heures, elle était tombée à 0,3 cm³ à la minute. Après ce laps de temps, 28% de la pélargoïne avaient été oxydés en acide pélargonique. Le reste du produit fut distillé et recristallisé dans l'éther de pétrole à -80°. 0,6 gr. restèrent insolubles; ils avaient un p. de f. de 45°, soit plus élevé que celui du produit de départ, ce qui indique qu'une partie a été oxydée en pélargile du p. de f. 57°.

Condensation du sébacate de méthyle en l'absence de traces d'air ou d'oxygène.

L'appareillage était le même que pour l'essai avec l'azote commercial.

On utilisa 18 gr. de sodium, 1,6 litre de xylène absolu et 18 gr. d'ester sébacique dissous dans 180 cm³ de xylène et introduits régulièrement dans l'espace de 2½ heures. Pour débarrasser l'azote de son oxygène, on l'a mélangé avec de l'hydrogène et conduit sur du cuivre chauffé au rouge. Cette opération a nécessité un séchage supplémentaire du gaz à la sortie du four de combustion.

A la fin de l'introduction du diester, on laissa refroidir le mélange réactionnel jusqu'à 40°, puis on introduisit 200 cm³ de méthanol distillé, *sans interrompre* le courant gazeux. Pour finir, on ajouta de l'eau chaude, également à travers le réfrigérant.

Après avoir séparé les eaux alcalines du xylène et lavé ce dernier à l'eau jusqu'à neutralité, on arrêta le courant gazeux. Les eaux alcalines contenaient des résines collantes qui furent séparées par filtration. Par une extraction à l'éther, on parvint à isoler encore 0,1 gr. de produit jaune à l'odeur camphrée. Après évaporation des eaux alcalines, on obtint à peine, après l'acidulation, 0,5 gr. d'acides.

La solution de xylène a été fractionnée à l'aide d'une colonne *Vigreux*. Sous 25 mm. de pression, on a recueilli 7 gr. d'une fraction distillant entre 100—170°. Les 3,5 gr. de résidus contenaient des cristaux fondant, après recristallisation dans l'acétone, entre 118 et 120° (cl. 126°). Le distillat cristallisait à -20° et restait alors cristallisé à température ordinaire. Après plusieurs cristallisations dans un mélange éther sulfurique-éther de

pétrole à -80° , on a pu isoler 4,6 gr. d'un produit incolore, sentant très faiblement le camphre, ayant un p. de f. de $38-39^{\circ}$ (= 32% du rendement théorique).

$C_{10}H_{18}O_2$	Calculé C 70,54	H 10,66%
	Trouvé „ 70,48	„ 10,68%

Réduction catalytique de la sébaçoïne en 1,2-dihydroxy-cyclodécane.

On a réduit catalytiquement 3,4 gr. de cyclo-sébaçoïne dans un mélange éther-alcool, en présence de 0,17 gr. de PtO_2 . La réduction a été très lente et difficile. Nous avons été obligés de rajouter encore 0,17 gr. de catalyseur et, malgré cela, l'absorption d'hydrogène ne fut que de 50% de la quantité théoriquement nécessaire à la saturation complète. Après cristallisation dans un mélange alcool-acétone, on a obtenu 1,2 gr. de cristaux, fondant à $138-141^{\circ}$.

$C_{10}H_{20}O_2$	Calculé C 69,72	H 11,70%
	Trouvé „ 69,10	„ 11,92%

Après sublimation dans le vide absolu, l'analyse correspondait aux valeurs théoriques:

Trouvé C 69,75	H 11,86%
----------------	----------

Transformation du 1,2-dihydroxy-cyclodécane en cyclodécانونe.

On a chauffé 1 gr. de 1,2-dihydroxy-cyclodécane pendant 2 heures sur le bain-marie, avec 3 gr. de chlorure de tosylo et 5 cm³ de pyridine. Après le traitement habituel, on a obtenu 0,1 gr. d'un produit cristallisé, fondant à $95-105^{\circ}$ et 0,9 gr. d'une huile composée par moitié de mono-toluène-sulfonate du 1,2-dihydroxy-décane et de cyclodécانونe. Cette dernière, séparée par chromatographie sur 25 gr. de Al_2O_3 , dans de l'éther de pétrole, a été transformée en sa semicarbazone qui fondait à $198-199^{\circ}$. Le p. de f. ne subissait pas d'abaissement lorsqu'on mélangeait cette semicarbazone à celle de la cyclodécانونe d'une autre provenance.

Condensation du thapsiate de méthyle.

a) En limitant l'emploi de gaz exempt de toute trace d'oxygène à la durée de la condensation.

On a dissous 40 gr. de thapsiate de méthyle (p. de f. $52-53^{\circ}$, IA. 1,4, IE. 356) dans 200 cm³ de xylène absolu et on les a introduits dans l'espace de 4 heures dans une suspension de 18 gr. de sodium, purifié par fusion et décantation, dans 1,5 litre de xylène en ébullition et agité par un agitateur à chaîne tournant à une vitesse de 400 tours à la minute. Avant et pendant la réaction, l'appareillage a été soigneusement purgé avec un courant de gaz sec d'azote et d'hydrogène réduit sur du cuivre chauffé au rouge.

Une fois l'introduction terminée, on a laissé refroidir le produit à l'air, sans l'agiter, pendant une nuit. Puis on décomposa les combinaisons sodiques au moyen de 200 cm³ de méthanol, dont 100 cm³ ont été utilisés pour rincer l'appareillage après le transvasage du produit dans un entonnoir à séparation. Après 3 extractions successives avec chacune 400 cm³ d'eau, on chauffa les extraits réunis à $40-50^{\circ}$ pour détruire les émulsions. La solution xylénique fut lavée à neutralité, puis le xylène distillé et les résidus fractionnés dans un vide de 0,1 mm.

1 ^o 150—180 ^o	20,5 gr. (64%)
2 ^o Résidu	2,8 gr. (9%)

Des eaux, on a récupéré 9,3 gr. (27%) d'acides. IA. 243.

Le distillat fut cristallisé dans 5 fois son poids d'éther de pétrole léger à -80° . On obtint 13 gr. de produit encore passablement collant, qui nécessitèrent une seconde cristallisation dans l'éther également à -80° . On obtint finalement 10 gr. (31%) de thapsioïne en fines aiguilles, incolores et inodores, fondant à $58-59^{\circ}$.

$C_{16}H_{30}O_2$	Calculé C 75,53	H 11,86%
	Trouvé „ 75,47	„ 11,78%

b) En évitant les traces d'oxygène pendant toute la durée de l'opération et jusqu'après la séparation des parties alcalines.

On a traité 40 gr. de thapsiate de méthyle exactement de la même façon que sous a), sauf en ce qui concerne le courant d'azote purifié qui a été maintenu jusqu'au moment où le produit a été complètement débarrassé de toute alcalinité.

L'essai donna 26,4 gr. d'une fraction neutre distillant sous un vide de 0,1 mm. à 160—180° (82%), 2,4 gr. de résidus (8%) et 3,5 gr. d'acides (10%). IA = 240. Par cristallisation dans un mélange éther sulfurique-éther de pétrole à -80°, on sépara 23,3 gr. de thapsoïne incolore et inodore et fondant à 58—59°.

Le rendement en produit pur avait donc atteint ici 73% du rendement théorique.

Réduction de la thapsoïne en 1,2-dihydroxy-hexadécane.

On a dissous 850 mgr. de thapsoïne dans 20 cm³ d'éthanol et on les a réduits en présence de 50 mgr. de PtO₂. Filtrée et diluée avec un peu d'eau, la solution cristallisa à -10° et abandonna 750 mgr. de glycol (88%) fondant à 115—116°.

C₁₆H₃₂O₂ Calculé C 74,94 H 12,58%
 Trouvé „ 74,88 „ 12,70%

Préparation de l'acyloïne cyclique de l'octadécane-1,18-dioate de méthyle.

Pour permettre une comparaison directe avec l'exemple contenu dans le brevet américain de *Hansley* (l. c.), nous avons encore fait la condensation avec l'octadécane-1,18-dioate de méthyle, en présence d'azote commercial et d'azote purifié. L'appareillage était toujours le même.

Pour les deux essais, nous avons utilisé 13 gr. de sodium dans 1,5 litre de xylène absolu. Le temps d'introduction des 15,5 gr. de diester dans 160 cm³ de xylène a été dans les deux essais de 2½ heures et la température de 140°.

Tableau II.

	Azote commercial avec 4% O ₂ 4,2 lit. p. heure	Azote purifié 4,2 lit. p. heure
1° Acyloïne cyclique mono- mère 2 fois cristallisée p. de f. 59—60°	32%	64%
2° Produits neutres liquides p. d'éb. 0,1 mm. 150-180°	15%	11%
3° Résidus de distillation	8%	13%
4° Acides (I. A.)	43% (245)	11% (190)

Hansley indique un rendement de 44% en produit distillable 1 et 2, pour un temps d'introduction de 2 heures¹⁾, et une durée de réaction de 6 heures. Nous étions donc bien dans ses conditions d'expérience, puisque nous avons obtenu 47% du même produit et que la réaction est exceptionnellement peu sensible à la dilution (Tableau I). Il est donc certain que *Hansley* avait également travaillé soit en présence d'azote commercial, soit avec un appareillage non étanche à l'air²⁾.

Genève, le 10 février 1944.

Laboratoires de chimie générale et analytique de l'E. P. F. à Zurich et
 Laboratoires de la Maison *Firmenich & Cie*, sucres de *Chuit, Naef & Cie*.

¹⁾ Brevet U. S. A. n° 2228268, page 1, ligne 8 à droite.

²⁾ Comme il a travaillé à 110° C, les vapeurs de xylène n'ont pas pu déployer leur effet protecteur.

226. Synthèse de produits macrocycliques à odeur musquée.

(3ème communication¹⁾)Sur les acyloïnes cycliques²⁾

par M. Stoll et A. Rouvé.

(27 V 47)³⁾

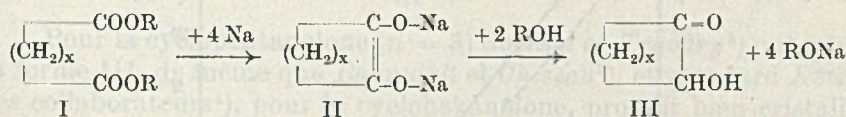
Dans un travail précédent⁴⁾, nous avons décrit une méthode de préparation des acyloïnes macrocycliques qui donne d'excellents rendements. Ces acyloïnes étant facilement transformables⁵⁾ en cyclopolyméthylène-cétones, elles sont devenues d'une très grande importance pour la chimie macrocyclique et représentent aujourd'hui la meilleure voie de synthèse des cyclopolyméthylène-cétones. Nous avons donc étendu nos recherches à toute la série des acyloïnes cycliques de 9 à 18 atomes de carbone dans le cycle. Nous avons également commencé l'étude des acyloïnes méthylées.

Préparation.

Les acyloïnes ont été préparées selon la méthode décrite précédemment⁴⁾ (voir aussi partie expérimentale). Contrairement à toutes les autres méthodes de préparation de substances macrocycliques par cyclisation directe, la préparation des cycloacyloïnes ne nécessite ni l'emploi de *grandes* dilutions, ni une introduction très lente du produit initial. Les rendements atteignent jusqu'à 85% du rendement théorique. La cyclodécanoïne elle-même peut facilement être préparée avec un rendement de 30 à 40% du rendement théorique, soit environ 100 fois plus facilement que la cyclodécane préparée selon d'autres procédés⁶⁾ et en dilutions extrêmes. Le minimum d'accessibilité rencontré généralement dans la préparation du cycle décanique⁷⁾ se trouve ainsi fortement effacé et l'on pourrait en déduire que notre explication de ce minimum par une résistance stérique provoquée pendant la cyclisation par une sorte de limitation de l'espace intracyclique⁸⁾, est erronée. Tel n'est toutefois pas le cas. D'une part, la très grande vitesse de la réaction monomoléculaire mise en évidence par l'absence d'obligation de travailler en grande dilution⁷⁾ masque

¹⁾ 2ème communication, Helv. 30, 1815 (1947).²⁾ Voir Helv. 30, 1741 (1947) note 2).³⁾ Date de dépôt du pli cacheté; ouvert par la rédaction, à la demande du déposant, Maison *Firmenich & Cie*, le 3 sept. 1947.⁴⁾ Helv. 30, 1815 (1947).⁵⁾ Voir un prochain travail.⁶⁾ K. Ziegler, B. 67, Abt. A., 139 (1934).⁷⁾ Stoll et Rouvé, Helv. 17, 1283 (1934), points 1 et 2.⁸⁾ Stoll et Stoll-Comte, Helv. 13, 1190 (1930). Au sujet de l'idée des sphères de *van der Waal*, voir Craig, Soc. 1946, 537.

facilement le minimum d'accessibilité. En travaillant en des concentrations plus élevées, on peut le faire ressortir aisément¹⁾. D'autre part, il ne faut pas perdre de vue que la cyclisation acyloïnique passe d'abord par un cycle non saturé II, dont deux atomes de carbone ne portent pas d'atomes d'hydrogène. Nous nous trouvons donc ici dans des conditions analogues à celles que *K. Ziegler* et ses collaborateurs²⁾ avaient rencontrées dans la cyclisation de l' ω -bromohexylène-monoéther du pyrocatechol. Cet hétérocycle décannique, qui contient, outre les 2 atomes de carbone sans hydrogène du noyau benzénique, 2 atomes d'oxygène, se prépare avec un rendement encore plus élevé, soit 90%.



Des conditions semblables ont été trouvées par *Scott*³⁾ dans la série des cyclométhyl-polysiloxanes. L'accessibilité des cycles moyens (8 à 11 chaînons) semble donc bien être en relation avec le rapport entre l'espace intracyclique et le nombre d'atomes d'hydrogène qui doivent y prendre place. L'extrême difficulté rencontrée dans la réduction de la sébaçoïne en glycol correspondant confirme cette thèse.

Points de fusion.

Le graphique des p. de f. des cycloacyloïnes (fig. 1) donne une image assez semblable à celui des cyclopolyméthylène-cétones⁴⁾. Jusqu'à la cyclopentadécanolone on trouve une forte oscillation entre les p. de f. des cycles à nombre de chaînons pair et impair. Par suite d'une certaine autoxydation (voir plus loin) les produits non fraîchement cristallisés ont souvent un p. de f. peu net.

Densité.

Le graphique des densités (fig. 1) se rapporte aux densités à 55° C. Nous avons choisi cette température moyenne parce qu'elle demandait relativement peu de corrections. Pour effectuer ces dernières, nous avons pris un coefficient de dilatation qui variait de 0,0009 à 0,0005 par 1° C de la sébaçoïne à la cyclo-octadécanoïne. L'allure générale de la courbe est semblable à celle de la courbe des lactones⁵⁾, dont les acyloïnes sont des isomères, mais les densités des

¹⁾ Une certaine dilution modérée est précisément encore nécessaire pour les cyclisations stériquement gênées. Voir préparation de la cyclononanolone et de la cyclodécanolone.

²⁾ A. 528, 162 (1937).

³⁾ Donald W. Scott, Am. Soc. 68, 2294 (1946).

⁴⁾ Ruzicka, Stoll, Huyser et Boekenoogen, Helv. 13, 1155 (1930).

⁵⁾ Ruzicka et collab., l. c.

acyloïnes sont plus élevées que celles des lactones. Nous avons également inscrit dans le graphique la courbe des densités calculées selon la formule

$$D_4^{55} = \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \times \frac{P.M.}{M_D} \quad (\text{Voir section suivante}).$$

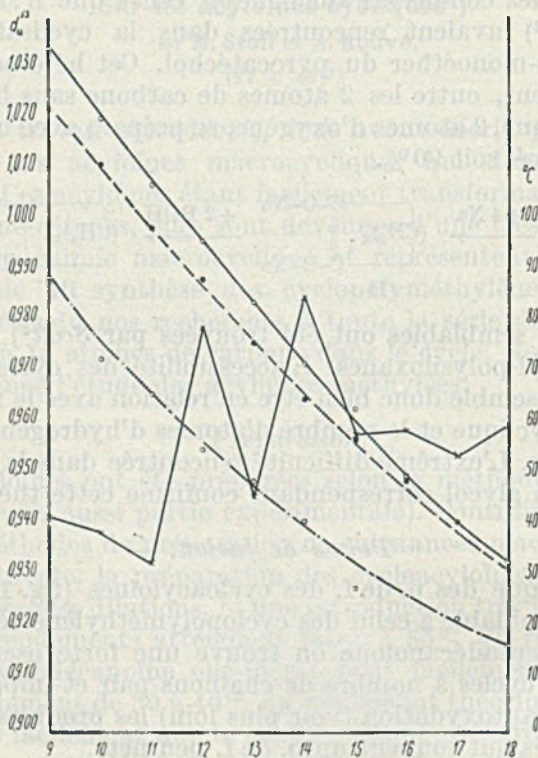


Fig. 1.

- densités des cyclanolones à 55° C.
- densités à 55° calculées d'après la formule $\frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \times \frac{P.M.}{M_D}$.
- - -○- - - densités des lactones à 55°.
- x—x— points de fusion des cyclanolones.

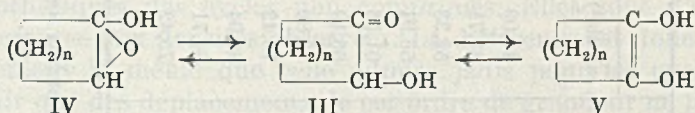
Réfraction moléculaire M_D .

Tautomérisme et structure des cycloacyloïnes.

Les réfractions ont été déterminées avec le réfractomètre d'Abbé à des températures aussi proches que possible de celles observées pour la détermination des densités. Pour calculer les réfractions moléculaires, nous avons corrigé les densités comme indiqué ci-dessus. Les valeurs des réfractions citées dans le Tableau I ont été calculées à partir des valeurs expérimentales en utilisant le coefficient de 0,00035

par 1° C, déterminé avec la cyclononanolone. Ce coefficient est identique à celui utilisé précédemment par *Ruzicka* et ses collaborateurs pour les autres produits macrocycliques¹⁾. La dispersion est la même pour toutes les grandeurs de cycles étudiées; $n_F - n_C = 0,0084$. Pour les cyclanones elle est de 0,00825.

Théoriquement, les acyloïnes peuvent exister sous 3 formes tautomères.



Pour la cyclopentanolone ($n = 3$) *Godchot* et *Taboury*²⁾ ont admis la forme III, de même que *Bouveault* et *Cheseau*³⁾, et plus tard *Kötz* et ses collaborateurs⁴⁾, pour la cyclohexanolone, produit bien cristallisé et fondant net à 113° ($n = 4$). *Hansley*⁵⁾ a admis pour les termes $n > 9$ la forme V ou encore un mélange des formes III et V. Toutefois, ses conclusions ayant été basées sur des substances cireuses et non définies, elles doivent être considérées comme de pures spéculations. La forme IV n'a été trouvée que dans le cas de quelques acyloïnes aliphatiques en solution dans l'eau⁶⁾.

Les réfractions moléculaires des cycloacyloïnes ($n = 8, 10, 11, 12, 13$) sont en moyenne de 0,14 plus élevées que les valeurs correspondantes calculées pour la forme IV d'après les tables de *Roth* et *Eisenlohr*. Par rapport à celles calculées pour la forme III, elles accusent par contre une différence de 0,44 en moins; par rapport à celles de la forme V, une différence de 1,46 en moins. Or, si nous faisons le même calcul pour les cyclanones de 10, 11, 12, 14 et 15 chaînons⁷⁾, nous trouvons que les réfractions moléculaires sont en moyenne de 0,46 plus basses que les valeurs théoriques calculées avec les mêmes tables. L'abaissement de la M_D est donc du même ordre que pour les cycloacyloïnes de la forme III. On peut en conclure que les cycloacyloïnes sont fort probablement constituées selon la forme III⁸⁾. Aussi ne donnent-elles pas de réaction avec le FeCl_3 ni ne décolorent-elles immédiatement une solution de brome. La forme tautomère V ne semble être possible qu'en présence d'agents énoliseurs.

Il reste à expliquer pourquoi les M_D sont parfois inférieures à leur valeur théorique. Nous supposons que c'est encore un effet de la limitation de l'espace intracyclique, car la différence s'observe

¹⁾ *Helv.* **13**, 1163 (1930).

³⁾ *C. r.* **142**, 1086 (1906).

²⁾ *Bl.* [4] **13**, 545 (1913).

⁴⁾ *J. pr.* [2] **80**, 473 (1909); *A.* **400**, 63 (1913).

⁵⁾ *U. S. P.* 2228268.

⁶⁾ *Kling*, *Bl.* [3] **31**, 16 (1904); [3] **33**, 755 (1905); [3] **35**, 212 (1906).

⁷⁾ D'après les valeurs du tableau 3, *Helv.* **13**, 1159 (1930).

⁸⁾ Voir aussi *J. C. Speck, Jr.* et *R. W. Bost*, *J. org. Chem.* **11**, 788 (1946).

Tableau I.

Substance	Nombre de C dans le cycle	P. de f.	Oxime P. de f.	d_4^{55}	n_D^{55}	M_D		
						calculé ¹⁾	trouvé	EM
cyclononanol-1-one-2, azéloïne ²⁾ . . .	9	40—42°	117—118°	1,0340	1,4767	43,09	42,66	-0,43
cyclodécanol-1-one-2, sébaçoïne	10	38—39°	100—102°	1,0200	1,4794	47,71	47,26	-0,45
cyclo-undécanol-1-one-2 ²⁾	11	30—33°	119—120°	1,0071	1,4797	52,33	51,93	-0,40
cyclododécanol-1-one-2	12	78—79°	131—131,5°	0,9959	1,4803	56,94	56,54	-0,40
cyclotridécanol-1-one-2, brassyloïne . .	13	45—46°	98—99°	0,9840	1,4786	61,56	61,04	-0,52
cyclotétradécanol-1-one-2	14	84—85°	123—124°	0,9723	1,4771	66,19	65,94	-0,25
cyclopentadécanol-1-one-2, exaltoïne .	15	57—58°	110—111°	0,9632	1,4765	70,80	70,34	-0,46
cyclohexadécanol-1-one-2, thapsoïne . .	16	58—59°	110—111°	0,9498	1,4756	75,42	75,41	-0,01
cycloheptadécanol-1-one-2	17	53—54°	119—120°	0,9410	1,4740	80,04	80,05	0,01
cyclo-octadécanol-1-one-2	18	59—60°	112—112,5°	0,9330	1,4720	84,71	84,70	-0,01
1-méthyl-cyclopentadécanol-3-one-2 . .	15	< 0°	—	$d_4^{17,5} = 0,9743$	$n_D^{17,4} 1,4874$	75,42	75,02	-0,40

¹⁾ La réfraction moléculaire M_D a été calculée pour la forme cétole III. Les valeurs qui correspondent à la forme énolique V sont de 1,04 plus élevées et celles qui correspondent à la forme IV de 0,56 plus basses.

²⁾ La pureté de ces produits n'étant pas assurée, les constantes ne peuvent pas être garanties.

avant tout pour les cycles ayant 8 à 15 chaînons¹⁾, et cela aussi bien dans la série des 1,2-cyclanolones que dans la série des cyclanones²⁾. L'augmentation de la densité résultant de la limitation de l'espace ne serait pas entièrement contrebalancée par une augmentation correspondante de la réfraction. En admettant que celle-ci ne soit pas touchée par la compression intracyclique, on peut calculer à l'aide des valeurs théoriques des réfractions moléculaires, les densités hypothétiques des cycles non comprimés. Elles sont d'environ 0,01 inférieures aux densités observées. La différence est donc approximativement la même que celle admise jadis pour les cyclanes³⁾. Il est clair que des déplacements de cet ordre de grandeur ne peuvent plus produire des maxima dans des courbes de densité fortement descendantes¹⁾. L'absence de maxima dans ces courbes ne prouve donc nullement l'absence d'une augmentation de la densité et d'une compression⁴⁾.

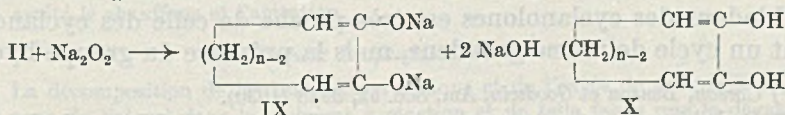
Propriétés chimiques des 1,2-cyclanolones.

Autoxydation.

Les cyclanolones réagissent aussi bien comme cétones que comme alcools et forment des semicarbazones, des oximes, etc., ainsi que des combinaisons chlorocalciques.

En solution neutre et acide, la réduction catalytique sur du nickel ou du PtO₂ mène à deux glycols stéréoisomères.

Les cyclanolones sont sensibles à l'oxygène. Au cours de la préparation, une oxydation a lieu par l'entremise du peroxyde de sodium qui réagit avec le 1,2-cyclène-diol sodé II pour former le diénolate sodé IX de la 1,2-cyclane-dione X. La soude caustique qui en résulte saponifie deux molécules du diester initial en deux molécules de monoester inaptés à la cyclisation, mais susceptibles de fixer une seconde molécule de diester en formant un acide-acyloïne-ester XI HOOC(CH₂)_nCOCHOH—(CH₂)_nCOOC₂H₅. Une molécule d'oxygène est donc capable d'éliminer 5 molécules de diester, ce qui explique en partie la grande nocivité des traces d'oxygène *pendant* la cyclisation; elles produisent simultanément des acides à poids moléculaire élevé et des produits cycliques non acyloïniques⁵⁾.



¹⁾ Fig. 3, Helv. 13, 1197 (1930).

²⁾ Ce sont les 2 séries dans lesquelles les produits sont le plus facile à purifier et les constantes les plus exactes.

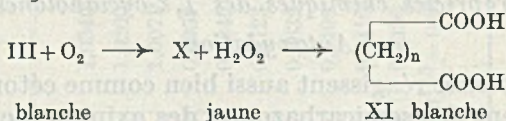
³⁾ Ruzicka, Helv. 20, 128 (1937).

⁴⁾ Ruzicka et Giacomello, Helv. 20, 548 (1937).

⁵⁾ Les produits IX et X sont susceptibles de donner des produits d'isomérisation en présence du sodium.

D'autre part, les cyclanolones, aussi bien cristallisées que dissoutes, subissent facilement une autoxydation. A l'air et à l'ombre, les substances passent du blanc au jaune-vert dans l'espace d'une semaine à quelques mois, et augmentent de poids. A la forte lumière et par réduction catalytique, la coloration jaune disparaît tandis que le poids continue à augmenter. *Corson*¹⁾ et collaborateurs, qui avaient déjà observé ce phénomène dans la série des acyloïnes aliphatiques, supposent qu'il s'agit là d'une autoxydation avec production d' α -dicétones comme agents porteurs de la couleur jaune. La décoloration ultérieure serait due à une autoxydation photolytique avec élimination des dicétones. Nos observations sur les cyclanolones semblent confirmer cette hypothèse.

Le produit principal de l'autoxydation est toujours l'acide dicarboxylique qui a servi à la synthèse de la cyclanolone. Selon l'hypothèse de *Corson* et collaborateurs, l'oxydation pourrait donc être formulée de la façon suivante:



La cyclanolone III donnerait d'abord 1 molécule d'eau oxygénée et 1 molécule de cyclane-dione X²⁾ de couleur jaune³⁾. Sous l'effet de la lumière, cette dernière serait oxydée par l'eau oxygénée en diacide XI blanc.

A côté de ce diacide XI, on observe encore la formation de substances neutres et acides ayant un poids moléculaire environ double de celui de la cyclanolone. Le perhydrol les oxyde en les transformant en acide α, ω -dicarboxylique XI. Nous supposons qu'une molécule d'oxygène arrive à souder ensemble deux molécules de cyclanolone en les oxydant simultanément. Il ne nous a cependant pas été possible d'établir avec certitude de quelle manière la réaction se produit.

Dans des tubes scellés, sous un vide absolu, les substances semblent être stables.

Odeur.

L'odeur des cyclanolones est très proche de celle des cyclanones ayant un cycle de même grandeur, mais la présence du groupe hydro-

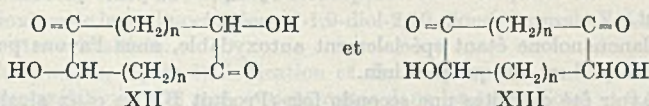
¹⁾ *Corson, Benson et Goodwin, Am. Soc. 52, 3988 (1930).*

²⁾ Probablement présente sous sa forme énolique (voir *G. Schwarzenbach*). C'est peut-être une des raisons pour lesquelles les cyclane-1,2-diones se réduisent plus facilement que les cyclane-1,2-olones.

³⁾ Les dicétones du genre de la sébacile sont jaunes. Voir notre dernier travail à ce sujet. Dans l'autoxydation de la sébaçoïne en solution alcoolique, nous avons pu isoler la sébacile comme produit d'oxydation à côté de l'acide sébacique. Malgré cela, il n'est pas encore établi avec certitude que la dicétone soit nécessairement le produit intermédiaire.

xyle diminue fortement son intensité. C'est ainsi qu'à froid, la cycloheptadécanolone ne sent plus le musc, ou plus que très faiblement. La cyclopentadécanolone, par contre, accuse une forte odeur musquée.

Cyclane-diol-diones.



Ces produits XII et XIII pourraient se former d'une façon analogue aux cyclane-diones¹). Mais comme la cyclisation monomoléculaire se produit généralement avec d'excellents rendements, les produits de cyclisation bimoléculaire sont peu accessibles et n'ont pas encore été étudiés à fond. Le problème est d'ailleurs passablement compliqué du fait que les deux produits XII et XIII forment chacun deux diastéréomères.

Dans la cyclisation de l'ester azélaïque, nous avons essayé de travailler d'une façon très concentrée pour obtenir beaucoup de produit polymère. Mais à la place de ce dernier, nous avons retrouvé environ 70% de l'ester initial sous forme de monoester, de diester et d'acide azélaïque. Il faut croire qu'une trop grande concentration provoque sur la surface du sodium une couche de produit polymère qui empêche l'ester d'entrer complètement en réaction. La concentration ne joue donc un rôle important que dans les cyclisations stériquement gênées. Dans ce cas, la réaction bimoléculaire empêche simplement la réaction de se poursuivre, mais sans étouffer la réaction monomoléculaire aussi complètement que dans les autres cyclisations. Nous reviendrons sur ce problème dans un prochain travail.

Partie expérimentale²).

Cyclisation.

La méthode employée pour la préparation des acyloïnes cycliques a été la même que celle que nous avons déjà décrite précédemment. Mais à la place d'un ballon de verre, nous avons utilisé un récipient de 8 litres en fer parkérisé, chauffé électriquement et muni d'un turbo-agitateur rapide en acier inox avec presse-étoupe refroidi à l'eau. L'introduction du diester s'est faite dans le reflux du xylène. Une fois l'ester introduit, on a arrêté le chauffage et l'agitation.

Traitement des produits de réaction.

La décomposition de la combinaison sodique et de l'excès de sodium a eu lieu à froid avec de l'alcool dans le récipient à réaction et de telle façon que le dégagement d'hydrogène ne devienne pas trop fort et que la température ne dépasse pas 30—40° C. Le produit de réaction fut alors transvasé dans un entonnoir à séparation avec agitateur et lavé à neutralité en évitant tout contact avec l'air. L'azote a été mélangé à un peu d'hydrogène, passé à travers un long tube de cuivre contenant du cuivre réduit et chauffé

¹) Ruzicka, Brugger, Seidel et Schinz, Helv. II, 496 (1928).

²) Les points de fusion ne sont pas corrigés.

à 600°, puis séché dans une série de flacons laveurs sur KOH, H₂SO₄ et CaCl₂. Le produit de réaction neutre (A) a été libéré du xylène et distillé dans le vide. Le distillat a été dissous dans 3 à 5 fois son poids d'éther sulfurique et refroidi à -80°, puis filtré dans une «nutsche» refroidie avec de la neige carbonique. Le produit solide a tout de suite été dissous dans l'éther et recristallisé, etc. Le produit cristallisé et filtré encore froid a été placé dans un dessiccateur et l'on a répété cette manipulation jusqu'à ce que le p. de f. de l'acyloïne reste constant.

La cyclanonanолone étant spécialement autoxydable, nous l'avons purifiée différemment, ainsi qu'il est indiqué plus loin.

Après avoir été extraites une seconde fois (Produit B), les eaux alcalines ont été acidulées et extraites à l'éther. La quantité d'acide (C) ainsi mise en liberté peut servir de critère pour estimer la quantité d'oxygène présente pendant la cyclisation. Plus il y a d'acide, plus il y a eu d'oxygène pendant la réaction (à condition que la réaction ait été complète et la concentration pas trop élevée).

Pour obtenir des rendements maxima, il importe d'utiliser des diesters purs.

La réaction étant relativement peu influencée par la concentration, nous avons utilisé des concentrations différentes les unes des autres, suivant l'accessibilité du diester.

Cyclanonanолone-1,2 (Azéloïne).

Produits utilisés: 244 gr. d'ester azélaïque éthylique (1 mol.), I.A. 0,2, I.E. 463, calc. 458; P. d'éb.₁₂ mm 159-160°; 100 gr. (4,35 mol.) sodium; 6,5 litres xylène absolu. Temps d'introduction de l'ester non dissous: 1 h. 23.

Produits de réaction: 79,0 gr. de produits neutres dans le xylène (A); 5,04 gr. de produits neutres extraits à l'éther (B); 85,7 gr. de produits acides (C) extraits de 7 litres d'eau de lavage contenant 200 gr. d'éthanol et 35 gr. d'acide azélaïque.

Distillation des 79,0 gr. dans une colonne à hélice en verre sous 9 mm. de pression: 1° 90-109°, 0,64 gr.; 2° 109-114°, 9,0 gr.; 3° -152°, 50 gr. Cette dernière fraction avait $d_4^{18,5} = 0,971$ et I.E. 450 (Ester azélaïque). Résidu 17,0 gr.

Cyclanonanолone: La fraction 2 a tout de suite cristallisé. Elle a été traitée avec 10 gr. de CaCl₂ anhydre en poudre (non alcalin). Echauffement à 28° C. Ajouté 25 cm³ de benzène absolu. Température 32° C. Ajouté encore 50 cm³ de benzène et laissé reposer 15 h. Obtenu 15,2 gr. de combinaison chlorocalcique bien lavée au benzène et 2,8 gr. de produit non combiné de couleur jaune et d'odeur camphrée, qui ne cristallisait pas. Par hydrolyse et extraction répétée de la combinaison à l'éther de pétrole, on a obtenu 6 gr. de cyclanonanолone qui distillaient sous 10 mm. entre 110-112° C. Elle était incolore et cristallisait comme le camphre. Le p. de f. pris immédiatement après la distillation était à (38°)-40°-42° C. Rendement total environ 0,054 mol. La cristallisation dans l'éther ne nous a pas réussi.

0,1299 gr. de subst. ont donné 0,3296 gr. CO₂ et 0,1202 gr. H₂O

C₉H₁₆O₂ Calculé C 69,18 H 10,31%

Trouvé ,, 69,18 ,, 10,35%

$d_4^{18,5} = 1,0394$; $d_4^{54,5} = 1,0344$; $d_4^{55} = 1,034$; $\Delta d/1^\circ = 0,00088$

$n_D^{46} = 1,4798$; $n_D^{53} = 1,4773$; $n_D^{55} = 1,4767$; $\Delta n_D/1^\circ = 0,00035$

Oxime: Cristallisé dans l'ester acétique. P. de f. 116-117° C.

3,646 mgr. de subst. ont donné 8,436 mgr. CO₂ et 3,269 mgr. H₂O

3,326 mgr. de subst. ont donné 0,245 cm³ (17°/729)

C₉H₁₇O₂N Calculé C 63,12 H 10,00 N 8,18%

Trouvé ,, 63,14 ,, 10,04 ,, 8,31%

Autoxydation: En 2 jours, le produit devient jaune et se liquéfie partiellement. I.A. 101.

3,850 mgr. de subst. ont donné 9,678 mgr. CO₂ et 3,433 mgr. H₂O

Trouvé C 68,60 H 9,98%

Oxydation: On a ajouté à 0,2805 gr. de cyclononanolone 10,08 cm³ de NaOH 0,5 n. et 0,5 cm³ de H₂O₂ à 30%. Chauffé pendant 2 h. à 60° et titré avec 3,115 cm³ HCl 0,5 n. I.A. calculé pour C₉H₁₆O₂ 717, trouvé 695. Acidulé à l'HCl et cristallisé dans l'eau: 0,26 gr. d'acide azélaïque de p. de f. 106—107° C.

Produit dimère: Les 17 gr. de résidus ont été distillés sous 0,12 mm. de pression. 5,05 gr. distillaient entre 200 et 230°.

La dioxime de la cyclo-octadécanol-1,9-diol-2,10-dione (Formule XII et XIII, n = 7) n'a pas pu être cristallisée.

Produits acides: Après étherification et distillation, on a pu isoler 0,32 mol. sous forme d'ester azélaïque, 0,18 mol. étaient restés dans les eaux. Total = 0,5 mol. Ajoutés aux 0,2 mol. d'ester azélaïque neutre trouvé dans les parties neutres, cela fait 0,7 mol. d'ester qui n'a pas réagi avec le sodium.

Les rendements par rapport au produit entré en réaction s'établissent comme suit: cyclononanolone 18%, produits polymères neutres 22% et produits polymères acides 60%.

Cyclodécanolone-1,2 (Sébaçoïne).

Produits utilisés: 129 gr. (½ mol.) de sébaçate d'éthyle I.A. 0,3, I.E. 428,6 calculé 434. P. d'éb._{0,4 mm} 133° C. 6,5 litres de xylène absolu, 48,3 gr. (2,1 mol.) de sodium. Durée d'introduction de l'ester non dilué: 1er essai, 2 h. 48' (+ 32' chauffage supplémentaire); 2ème essai: 7 h. 55' (+ 31').

Produits de réaction: 1er essai, 52,5 gr. de produits neutres A, 7,62 gr. de produits neutres B, 22,03 gr. de produits acides C. 2ème essai: 56,5 gr. de produits neutres A, 6,2 gr. de produits neutres B et 20,5 gr. de produits acides C. Distillation 1er essai, 44,1 gr.; 2ème essai, 45,7 gr.

Sébaçoïne: Les 2 essais ensemble nous ont donné 76,1 gr. de produit bien cristallisé. P. de f. 38—39°. P. d'éb._{10 mm} 124—127°; n_D²⁰ = 1,4800; d₄²⁰ = 1,020; d₄¹⁷ = 1,026; Δ d/1° = 0,00088.

Oxime: Recristallisée dans l'ester acétique. P. de f. 100—102° C.

3,722 mgr. subst. ont donné 8,855 mgr. CO₂ et 3,437 mgr. H₂O

3,306 mgr. subst. ont donné 0,229 cm³ N₂ (19°, 717 mm.)

C₁₀H₁₈O₂N Calculé C 64,83 H 10,34 N 7,56%

Trouvé „ 64,93 „ 10,33 „ 7,70%

Autoxydation: 76 gr. de sébaçoïne cristallisée ont été dissous dans 760 cm³ d'éthanol et agités avec de l'hydrogène en présence de 0,5 gr. de PtO₂. En 4 jours la solution n'avait absorbé que 180 cm³ d'hydrogène à 18° et 810 mm. de pression. La solution, légèrement colorée en jaune au début, était devenue incolore. Après filtration du catalyseur, on a laissé séjourner cette solution dans un ballon bouché, à environ 15°, pendant 11 mois. La solution a fortement jauni. Une partie aliquote en fut distillée, lavée au carbonate et cristallisée. Elle contenait 31% d'acide sébacique; p. de f. 132—133°, I.A. 544. Les parties neutres étaient jaunes; elles contenaient, à côté de la sébaçoïne, de la sébacéine, produit fortement coloré en jaune, p. de f. 40—42°¹⁾, disemicarbazone insoluble dans l'alcool. P. de f. 257—259° C (brut). Par réduction catalytique avec 0,3 gr. de Pt, le reste de la solution fut de nouveau décoloré. Absorption environ 14,3% d'une molécule d'hydrogène. L'autoxydation avait donc produit 23,4 gr. d'acide sébacique et 11 gr. de sébacéine. La réduction catalytique ne fait que réduire la dicétone en acétoïne. La réduction de cette dernière est très difficile et lente¹⁾.

Etude des produits non cristallisables.

Les produits non cristallisables de différents essais ont été séparés en 3 fractions distillant sous 9 mm. de pression à 1) 99—103°, 10,7 gr.; 2) 102—119°, 4,9 gr.; 3) 124—132°, 10,5 gr. Ces produits, fortement colorés en jaune, furent ensuite réduits catalytiquement sur les mêmes 0,5 gr. de PtO₂ avec successivement 1) 1330 cm³ (1 mol.); 2) 400 cm³

¹⁾ Voir à ce sujet Stoll et Hulstkamp, Helv. 30, 1815 (1947).

(0,62 mol.) et 3) 1830 cm³ (1,3 mol.) d'hydrogène. Cette saturation à l'hydrogène a été accompagnée d'une décoloration complète des solutions. Celles-ci redevenaient légèrement jaunes lorsqu'on distillait le dissolvant. Par fractionnement dans un petit ballon à spirale, nous en avons isolé 5 fractions, donnant les constantes et analyses suivantes:

Tableau II.

	Poids gr.	P. d'éb. 10 mm	d ₄ ¹⁸	n _D ¹⁶	C %	H %	CO oximation %
1.	0,6	91,5—95°	0,962	1,488	—	—	—
2.	1,9	99—102°	1,000	1,488	73,92	10,24	—
3.	1,4	123—127°	1,034	1,492	70,57	10,68	—
4.	2,7	125—127°	1,040	1,492	71,15	10,81	101
5.	5,4	126—128°	1,045	1,493	71,01	10,96	89
	Sébaçoïne	124—126°	1,052	1,493	70,6	10,6	100

L'oxime reste pâteuse. Les fractions 1, 2 et 3 contiennent des produits solides insolubles dans l'éther de pétrole. P. de f. 116—122°. Ce sont probablement des produits d'oxydation qui se sont partiellement isomérisés en acide sébacique. Ils possèdent une certaine acidité bien marquée.

$$\text{Rendement: } \frac{76,1 \text{ gr.}}{170 \text{ gr.}} \times 100 = 45,5\% \text{ de la théorie.}$$

Cyclo-undécanolone-1,2.

P. d'éb._{0,12 mm} 100—105° C. Après cristallisation et distillation, le p. de f. n'était pas net entre 29 et 33° C. Comme l'analyse le montre, le produit a déjà dû être légèrement autoxydé.

3,680 mgr. de subst. ont donné 9,562 mgr. CO₂ et 3,544 mgr. H₂O

C₁₁H₂₀O₂ Calculé C 71,69 H 10,94%
 Trouvé „ 70,91 „ 10,78%

$$d_4^{54,5} = 0,9945; n_D^{54,3} = 1,4799$$

Oxime cristallisée dans l'ester acétique: P. de f. 119—120° C.

3,689 mgr. de subst. ont donné 8,946 mgr. CO₂ et 3,538 mgr. H₂O

C₁₁H₂₁O₂N Calculé C 66,29 H 10,62%
 Trouvé „ 66,18 „ 10,73%

Cyclododécanolone-1,2.

Produits utilisés: 53,25 gr. de dodécane-dioate de méthyle (I.A. 0, I.E. 431,8. Calculé 434,1) dissous dans 200 gr. de xylène absolu; 6 litres de xylène absolu; 21 gr. de sodium. Temps d'introduction de l'ester 1 h. 30.

Produits de réaction: Extrait neutre: A 36,05 gr.; B 0,5 gr. Extrait acide C 1,4 gr. A cristallise tout de suite très bien. 31,1 gr. distillent sous 0,09 mm. entre 106—110°. Le distillat fond à 75—77°. Recristallisé, il fond à 78—79°. Produit bien cristallisé et incolore.

0,1214 gr. de subst. ont donné 0,3222 gr. CO₂ et 0,1211 gr. H₂O

C₁₂H₂₂O₂ Calculé C 72,66 H 11,20%
 Trouvé „ 72,40 „ 11,16%

$$d_4^{87} = 0,9761; d_4^{81} = 0,9800; \Delta d/1^0 = 0,00061; n_D^{82} = 1,4709$$

Ozime: Recristallisée dans l'ester acétique. P. de f. 131—132°.

3,716 mgr. de subst. ont donné 9,154 mgr. CO₂ et 3,514 mgr. H₂O

2,741 mgr. de subst. ont donné 0,164 cm³ N₂ (22°, 730 mm.)

C₁₂H₂₃O₂N Calculé C 67,56 H 10,87 N 6,57%

Trouvé „ 67,23 „ 10,67 „ 6,65%

Oxydation: On a agité pendant 24 h. 0,4 gr. de cyclododécanolone dissous dans 3 cm³ d'éthanol avec une suspension de Ag₂O faite avec 1 gr. de AgNO₃ dans 6 cm³ d'eau et 22 cm³ de KOH 0,5 n. alcoolique. On a distillé l'alcool à sec, décomposé le sel d'argent avec de l'acide nitrique dilué et filtré. L'acide dodécane-dioïque a été recristallisé dans du benzène. P. de f. 128—129° I.A. 484,6; Calculé 487,0.

Titration au brome: 0,2 gr. ont été dissous dans 2 cm³ de CS₂. La solution parfaitement incolore fut ensuite colorée avec 1 goutte d'une solution de brome dans CS₂ à 2%. La coloration est restée inchangée pendant 4 secondes. Puis elle a disparu instantanément. Dans les mêmes conditions, la sébacile (V, x = 8) décolore immédiatement la solution.

Réaction au FeCl₃: négative.

Rendement: $\frac{31,1 \text{ gr.}}{40,8 \text{ gr.}} = 76,2\%$ de la théorie.

Cyclotridécanolone-1,2 (Brassyloïne).

Produits utilisés: En 2 essais 172,7 gr. (P. de f. 17—18°, I.A. 0,3, I.E. 363,6, calculé 373) et 142,9 gr. (P. de f. 18—19°) de tridécane-dioate d'éthyle; 6,2 et 6,2 litres de xylène absolu; 56,55 gr. et 45,4 gr. de sodium. Durée de l'introduction de l'ester non dilué 2 h. 52' et 1 h. 49'.

Produits de réaction: Produits neutres A 111,08 gr. et 93,9 gr.; B 4,4 gr. et 2,8 gr.; produits acides C 7,65 gr. et 7,2 gr. Les produits A cristallisent même bruts. 150,3 gr. (des 2 essais réunis) distillent sous 0,2 mm. entre 126—139°. P. de f. 42—44°. Recristallisés, ils fondent à 45—46°. Produits incolores et bien cristallisés.

0,1186 gr. de subst. ont donné 0,3191 gr. CO₂ et 0,1218 gr. H₂O

C₁₃H₂₄O₂ Calculé C 73,52 H 11,40%

Trouvé „ 73,35 „ 11,49%

$d_4^{55} = 0,9840$; $n_D^{55} = 1,4786$

Ozime: P. de f. 98—99° C.; crist. dans l'alcool. Prismes.

0,1274 gr. de subst. ont donné 0,3204 gr. CO₂ et 0,1280 gr. H₂O

C₁₃H₂₆O₂N Calculé C 68,66 H 11,09%

Trouvé „ 68,57 „ 11,24%

La chaleur de dissolution est fortement négative.

Autoxydation: En 2 mois, 111,6 gr. de brassyloïne ont absorbé 1,8 gr. d'oxygène de l'air. Le p. de f. est tombé de 45° à 38—43°. Le carbonate avait extrait en solution d'éther 13,96 gr. d'acide. Après cristallisation dans de l'alcool et dans le benzène, il fondait à 110—111°. Mélangé à l'acide brassylique, le p. de f. restait le même.

0,1186 gr. de subst. ont donné 0,2784 gr. CO₂ et 0,1050 gr. H₂O

C₁₃H₂₄O₄ Calculé C 63,87 H 9,91% I. A. 458

Trouvé „ 63,98 „ 9,90% „ 449,6

Dans les eaux-mères, nous avons trouvé un acide soluble dans l'éther de pétrole léger. I.A. 264. Son sel benzylhuronique fondait à 125—126° C et contenait 4,26% d'azote.

Rendement: $\frac{150,3 \text{ gr.}}{223 \text{ gr.}} \times 100 = 67,5\%$ de la théorie.

Cyclotétradécanolone-1,2.

Produits utilisés: 30,15 gr. de tétradécane-dioate-1,14 de méthyle (p. de f. 40—42°, I.A. 1, I.E. 396,3, calculé 400), dissous dans 100 cm³ de xylène absolu, 6 litres de xylène absolu, 11 gr. de sodium (10% excès). Durée d'introduction de l'ester 1 h. 24'.

Produits de réaction: Extrait neutre A 22,1 gr.; B 0,5 gr.; produits acides C 1,05 gr. 19,6¹/₁₀ gr. ont distillé sous 0,15 mm. entre 116—124°. Les têtes étaient légèrement jaunes. Le produit cristallise très rapidement. P. de f. 58—62°. Recristallisé dans l'éther à -2°, le produit est totalement incolore et fond à 84—85° C (belles aiguilles très fines).

0,1310 gr. de subst. ont donné 0,3553 gr. CO₂ et 0,1352 gr. H₂O

C₁₄H₂₆O₂ Calculé C 74,27 H 11,58%

Trouvé „ 73,96 „ 11,54%

$d_4^{84,8} = 0,9541$; $n_D^{84,5} = 1,4682$

Oxime: Cristallisée dans l'ester acétique. P. de f. 123—124° C.

3,785 mgr. de subst. ont donné 9,642 mgr. CO₂ et 3,858 mgr. H₂O

3,694 mgr. de subst. ont donné 0,192 cm³ N₂ (20°, 730 mm.)

C₁₄H₂₇O₂N Calculé C 69,66 H 11,28 N 5,82%

Trouvé „ 69,52 „ 11,41 „ 5,82%

Oxydation: Avec l'oxyde d'argent comme décrit plus haut, 0,45 gr. d'acyloïne ont donné 0,42 gr. d'acide tétradécane-dioïque-1,14. P. de f. 125—127°, I.A. 433,9, calculé 434,1.

Rendement: $\frac{19 \text{ gr.}}{23,8 \text{ gr.}} \times 100 =$ environ 79% de la théorie (en produit pas très pur).

Cyclopentadécanolone-1,2 (Exalloïne).

Produits utilisés: 40,9 gr. de pentadécane-dioate-1,15 d'éthyle (p. de f. 30°, p. d'éb. 0,12 mm 166—172° C) dissous dans 60 cm³ de xylène absolu; 6,2 litres de xylène absolu; 13,15 gr. de sodium. Durée d'introduction de l'ester 40'.

Produits de réaction: Neutre A 28,06 gr. crist.; B 1,81 gr.; acides 1,05 gr. 22,9 gr. ont distillé sous 0,02 mm. entre 123—139°. Après recristallisation, on a obtenu un produit bien cristallisé et incolore, fondant à 57—58° C.

0,1455 gr. de subst. ont donné 0,4010 gr. de CO₂ et 0,1540 gr. H₂O

C₁₅H₂₈O₂ Calculé C 74,94 H 11,74%

Trouvé „ 75,15 „ 11,84%

$d_4^{55} = 0,9632$; $n_D^{55} = 1,4765$

Oxime: Cristallisée dans l'alcool, elle fondait à 110—111° C.

0,1162 gr. de subst. ont donné 0,3001 gr. CO₂ et 0,1188 gr. H₂O

C₁₅H₂₉O₂N Calculé C 70,55 H 11,45%

Trouvé „ 70,41 „ 11,44%

Rendement: En produit distillé 77% de la théorie. En utilisant 5 fois plus de pentadécane-dioate d'éthyle, on obtient un rendement de 85% du rendement théorique. (Diminution des pertes lors du traitement des produits de réaction).

Cyclohexadécanolone-1,2 (Thapsoïne).

Produits utilisés: 300 gr. d'hexadécane-dioate-1,16 de méthyle (P. de f. 51—52°, I.A. 2,2, I.E. 350,4, calculé 356,4) dissous dans 300 cm³ de xylène absolu, 6,2 litres de xylène absolu, 92,5 gr. de sodium propre. Durée de l'introduction 1 h. 17'.

Produits de réaction: 236,2 gr. (97,2%) de produit neutre A, 2,6 gr. de produit B et 10,2 gr. d'acide C. P. de f. du produit A avant la distillation 40—43° C. 204 gr. distillent sous 0,1 mm. entre 143—146° C. P. de f. du produit distillé 56—58° C. Analyse: voir travail précédent, p. 1820.

$d_4^{60} = 0,9468$; $d_4^{67} = 0,9423$; $\Delta d/1^\circ = 0,0006$; $n_D^{60} = 1,4739$

Oxime: Recristallisée dans l'ester acétique, P. de f. 110—111° C.

3,713 mgr. de subst. ont donné 9,710 mgr. CO₂ et 3,851 mgr. H₂O

C₁₆H₃₁O₂N Calculé C 71,32 H 11,60%

Trouvé „ 71,37 „ 11,62%

Rendement: En produit distillé presque pur, 84% de la théorie.

Cycloheptadécanolone-1,2.

Produits utilisés: 177 gr. ($\frac{1}{2}$ mol.) heptadécane-dioate-1,17 d'éthyle (P. d'éb. 0,01 mm 187—191°; P. de f. 40—41°; I.A. 1; I.E. 312, calculé 314,8) dans 100 cm³ de xylène absolu, 6,2 litres de xylène absolu, 48,4 gr. de sodium (5,44% excès). Durée de l'introduction 1 h. 16'.

Produits de réaction: 126,5 gr. de produits neutres A (94,5%), 2,96 gr. de produits B et 5,93 gr. de produits acides C (ces derniers avaient I.A. 118, I.E. 37,4. Calculé pour C₅₁H₉₈O₈ I.A. 134,0). 113,36 gr. du produit A ont distillé sous 0,1 mm. entre 173—185° C. P. de f. de 107,6 gr. de cœur (P. d'éb. 0,1 mm 168—170°) 46—47° C. Recristallisé, le produit fondait à 53—54° C. Incolore et bien cristallisé.

0,1351 gr. de subst. ont donné 0,3771 gr. CO₂ et 0,1456 gr. H₂O

C ₁₇ H ₃₂ O ₂	Calculé C	76,07	H	12,00%
Trouvé „	„	76,12	„	12,06%

$d_4^{55} = 0,9410$; $n_D^{55} = 1,4710$

Oxime: Cristallisée dans l'ester acétique. P. de f. 119—120° C.

0,1405 gr. de subst. ont donné 0,3705 gr. CO₂ et 0,1472 gr. H₂O

C ₁₇ H ₃₃ O ₂ N	Calculé C	72,00	H	11,75%
Trouvé „	„	71,93	„	11,72%

Rendement: En produit distillé 85% de la théorie.

Autoxydation: On a laissé 25,3 gr. de cycloheptadécanolone pure reposer à l'air pendant 2 mois. Après ce laps de temps, la couleur avait passé du blanc au jaune. Le poids avait atteint 26,6 gr., soit 5% d'augmentation. Le p. de f. était devenu très peu net et passablement plus élevé, 82—97°. Le produit ne se dissolvait pas clairement dans 500 cm³ d'éther. Un lavage au carbonate à 2% entraîna la formation de fortes couches intermédiaires qu'il fallut séparer par filtration. Après qu'on eut enlevé toutes les parties acides, il restait 8,4 gr. de parties neutres jaune-vert. Les eaux alcalines et les sels filtrés qui contenaient encore un peu des parties neutres furent acidulées avec HCl dil. et filtrés. Les acides furent alors dissous et séchés dans du benzène en ébullition. En refroidissant, on cristallisa d'abord 16 gr. fondant à 106—107°, puis 2 gr. fondant à 102—105°. Les 2 portions réunies furent chauffées avec 300 cm³ de méthanol. 3,2 gr. restèrent insolubles et 2,5 gr. cristallisèrent tout de suite après la filtration. Concentrées à 100 cm³, les eaux-mères ont abandonné 9,2 gr. d'acide blanc du p. de f. 112—113°. La coloration se trouvait dans les produits insolubles. Recristallisé, l'acide fondait finalement à 116,5—117,5°¹⁾ (6 gr.).

3,734 mgr. de subst. ont donné 9,259 mgr. CO₂ et 3,625 mgr. H₂O

C ₁₇ H ₃₄ O ₄	Calculé C	67,96	H	10,74%	I. A.	373,1
Trouvé „	„	67,66	„	10,86%	„	358

Les produits insolubles sont aussi insolubles dans l'acétone. On les a recristallisés dans 300 cm³ d'ester acétique. 0,7 gr. ne se sont pas dissous du tout. 3,9 gr. cristallisèrent à 40° et 1 gr. à 25°. Les I.A. étaient 91, 101, 150. Après le titrage à chaud, les solutions furent évaporées à sec et extraites en continu et à chaud avec du benzène. En tenant compte des produits solubles dans le benzène, les I.A. étaient 118, 105 et 157.

Les 3,9 gr. ont été analysés plus à fond: P. de f. 116—122°.

0,1110 gr. de subst. ont donné 0,2922 gr. CO₂ et 0,1096 gr. H₂O

C ₃₄ H ₆₂ O ₆	Calculé C	72,02	H	11,04%
Trouvé „	„	71,80	„	11,05%

Poids moléculaire: 1,995 mgr. subst., 20,162 mgr. camphre (p. de f. 177,8° et dépr. mol. 39,0°), abaissement du p. de f. de 7° C. P.M. Calculé 566. Trouvé 551.

Oximation: 0,9755 gr. de substance dispersés dans 30 cm³ d'éthanol à chaud ont été mélangés à 10 cm³ d'une solution alcoolique de chlorhydrate d'hydroxylamine à 5%.

¹⁾ *Ph. Chuit* indique 118°, *Helv.* 9, 275 (1926).

Dans un essai parallèle, on a traité de la même façon une quantité égale d'acide 1,17-heptadécane-dioïque et titré en présence de bleu de bromophénol avec KOH 0,5 n. alcoolique. Après 48 h., l'écart entre les 2 essais était de 2,89 cm³ KOH 0,5 n. Pour finir, on a encore chauffé les deux solutions pendant 30 minutes, ce qui a pris encore 1,25 cm³ de KOH 0,5 n. Total 4,15 cm³ = 1,4 groupe CO par molécule.

Oxydation: 0,8595 gr. de substance ont été dispersés dans 50 cm³ d'alcool fin et neutralisés avec 3,1 cm³ de KOH 0,5 n. alcoolique à chaud. On a alors ajouté 10 cm³ de perhydrol; chauffé et constamment neutralisé avec KOH 0,5 n. Laisse encore 48 h. à froid. Ajouté 20 cm³ d'eau et chauffé au reflux pendant 1 h. Utilisé 6,3 cm³ KOH 0,5 n. pour la neutralisation des produits d'oxydation. I. A. avant l'oxydation 99 et après 308. Evaporé l'alcool, acidulé puis cristallisé dans du benzène (720 mgr.). P. de f. (112)—117°.

3,778 mgr. de subst. ont donné 9,401 mgr. CO₂ et 3,591 mgr. H₂O

C₁₇H₃₂O₄ Calculé C 67,96 H 10,74% I. A. 373

Trouvé „ 67,91 „ 10,64% „ 366

Cyclo-octadécanolone-1,2.

Produits utilisés: 47 gr. d'octadécane-dioate-1,18 de méthyle (I. A. 0, I. E. 324, calculé 333, p. de f. 62,5—64°) dissous dans 200 cm³ de xylène absolu, 14 gr. de sodium. Durée d'introduction 1 h. 30'.

Produits de réaction: 38,63 gr. de parties neutres A et 0,37 gr. de produit B, 1,36 gr. de produits acides C. 32,7 gr. distillaient sous 0,15 mm. entre 155—160°. P. de f. 58—59°. Après cristallisation, le produit incolore fondait à 59—60°.

0,1220 gr. de subst. ont donné 0,3426 gr. CO₂ et 0,1315 gr. H₂O

C₁₈H₃₄O₂ Calculé C 76,52 H 12,15%

Trouvé „ 76,58 „ 12,06%

$d_4^{63,8} = 0,9287$, $d_4^{77} = 0,9232$, $n_D^{65} = 1,4690$, $\Delta d/1^\circ = 0,0005$

Oxime: Cristallisée dans l'ester acétique, p. de f. 112—113° C.

3,456 mgr. de subst. ont donné 9,188 mgr. CO₂ et 3,644 mgr. H₂O

4,852 mgr. de subst. ont donné 0,200 cm³ N₂ (18°, 732 mm.)

C₁₈H₃₅O₂N Calculé C 72,67 H 11,86 N 4,66%

Trouvé „ 72,54 „ 11,80 „ 4,66%

Oxydation: 1 gr. de cyclo-octadécanolone a été oxydé comme décrit plus haut avec Ag₂O et a donné 1 gr. d'acide du p. de f. 125—128°. Reeristallisé, il fondait à 128—129°.

3,674 mgr. de subst. ont donné 9,262 mgr. CO₂ et 3,591 mgr. H₂O

C₁₈H₃₄O₄ Calculé C 68,75 H 10,90% I. A. 356,7

Trouvé „ 68,81 „ 10,94% „ 359,8

Les micro-analyses ont été exécutées par M. W. Manser de la section micro-analytique du Laboratoire de chimie analytique de l'E.P.F.

Genève, Laboratoire de la Maison *Firmenich & Cie*
(Successors de *Chuit, Naef & Cie*).

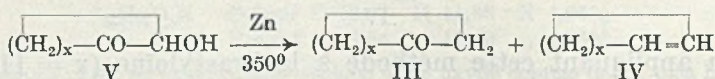
bonne partie du produit ne réagit pas. L'acide β -naphthalène-sulfonique déshydrate les cyclanolones presque quantitativement. Malheureusement, 50% du produit est en même temps résinifié.

La déshydratation catalytique sur de l'oxyde d'aluminium, par contre, nous conduisit d'emblée à des résultats très satisfaisants pour toutes les grandeurs de cycle. Par un choix judicieux des conditions d'expérience, on peut effectuer cette déshydratation avec des rendements excellents. Ce fait nous a permis d'utiliser directement les produits bruts de la cyclisation, contenant encore les produits provenant de réactions polymoléculaires.

Par une réduction catalytique facile et rapide, les cyclénones ont été réduites en cyclanones.

Cette méthode peut offrir quelques avantages sur les suivantes, car les cyclénones α, β non saturées sont susceptibles de différentes transformations intéressantes. Nous n'en rappellerons que deux: la préparation de la muscone¹⁾ et les condensations diéniques selon *Diels et Alder* dont nous parlerons dans un prochain mémoire.

La vieille méthode de la distillation sur de la poussière de zinc de *Baeyer* donne également de bons rendements en cétone. Malheureusement, elle fournit toujours aussi un peu d'hydrocarbure non saturé, ce qui semble indiquer qu'une partie de la cyclanolone subit d'abord une déshydratation et ensuite une réduction du groupe carbonyle. Il se peut que l'hydrocarbure contienne aussi un peu de produit saturé provenant d'une réduction du groupe carbonyle de la cyclanone III.



Une autre vieille méthode de réduction de 1,2-cétols en cétones saturées est celle de *Zinin*²⁾. Appliquée avec quelques modifications au problème qui nous occupe, elle nous a permis d'obtenir de bons résultats. *Zinin* avait réduit la benzoïne en désoxybenzoïne par un traitement avec une solution alcoolique saturée d'acide chlorhydrique, suivi d'une réduction au zinc. En appliquant cette méthode telle quelle à la thapsoïne, nous avons bien obtenu un produit à odeur de musc, mais la réaction principale consistait dans une résinification de la thapsoïne. La modification de la méthode suivant *Stobbe*³⁾ aboutit à des résultats un peu meilleurs. Nous les avons attribués au fait que l'acide chlorhydrique gazeux était introduit dans la solution alcoolique de la thapsoïne en présence du zinc et qu'on évitait ainsi une trop grande concentration en HCl dont nos essais avec des chlorures d'acide pour préparer les esters stéariques avaient mis en évidence l'action résinifiante. En poursuivant nos recherches sur la base de cette idée, nous

¹⁾ Helv. 17, 1308 (1934).

²⁾ A. 119, 180 (1861).

³⁾ B. 35, 912 (1903).

Comme la méthode de *Zinin* réduit également les α -dicétones en cétols¹⁾, elle se prête spécialement bien à la réduction des 1,2-cyclanones brutes qui contiennent toujours encore plus ou moins de produits d'oxydation, c'est-à-dire d' α -dicétones²⁾, et de produits acides. En la combinant avec une méthode de préparation des 1,2-cyclanones simplifiée³⁾, qui utilise directement les vapeurs de xylène absolu⁴⁾ à la place du gaz d'azote absolu pour empêcher l'accès de l'oxygène, on peut en tirer une méthode de laboratoire simple et effective pour la transformation des diesters des acides α, ω -polyméthylène-dicarboxyliques en cyclanones du même nombre d'atomes de carbone.

Nous avons également projeté de mettre au point la réduction à l'acide chlorhydrique et au zinc en milieu d'acide acétique, lorsque *V. Prelog* nous fit savoir qu'il avait exécuté ce travail. Nous renvoyons donc le lecteur à la communication de cet auteur⁵⁾.

Nous avons aussi vérifié la possibilité d'appliquer aux 1,2-cétols la méthode de réduction de *Wolff-Kishner*. Cette méthode, dont nous espérons pouvoir nous servir pour la réduction des cyclocétols α -méthylés, nous a fourni surtout des hydrocarbures saturés. Nous reviendrons sur ce point dans une prochaine communication au sujet de la préparation de cyclopolyméthylène-cétones méthylées.

¹⁾ *Zinin*, A. 119, 177 (1861).

²⁾ Voir communication précédente: exemple sébaçoïne.

³⁾ Après avoir démontré que, dans la réaction de *Hansley*, grâce à la très grande vitesse de la réaction hétérogène, le principe de dilution ne jouait justement pas le rôle prépondérant que lui avait attribué son auteur, et qu'on pouvait facilement, sans dommage pour le rendement, augmenter la concentration et surtout diminuer la durée de la réaction (nous sommes arrivé à introduire 6,5 gr. de heptadécane-dioate de méthyle dans 100 cm³ de xylène en $\frac{1}{2}$ h), nous disposions de deux moyens pour diminuer l'effet de l'oxygène sur la réaction. Puisque cet effet est déterminé par le produit du rapport oxygène/quantité de substance par la durée de la réaction, on peut ou bien travailler en milieu très dilué, selon les indications de *Hansley* et éliminer l'oxygène par l'emploi de gaz (N₂, H₂, etc.) ou de vapeurs (toluène, benzène, etc.) absolus, ou bien travailler avec des concentrations en ester aussi élevées et des durées de réaction aussi courtes que le permet la limite relativement élevée qu'impose la réaction bimoléculaire. L'application des deux mesures à la fois (élimination de l'oxygène et rapidité de la réaction) donne forcément les meilleurs rendements (ces constatations forment l'objet d'une demande de brevet), tandis que la simplification qui résulte de l'inobservation de l'une des deux, entraîne naturellement une baisse de rendement plus ou moins prononcée.

⁴⁾ Les vapeurs saturées de xylène constituent un des moyens les plus efficaces pour protéger la réaction contre les infiltrations d'oxygène de l'air. Nous lui donnons depuis longtemps la préférence pendant la période d'introduction de l'ester et n'utilisons l'azote que pendant la période de décomposition et en quantité aussi petite que possible. Dans ces conditions, l'azote commercial ou le CO₂ peuvent également suffire. L'action de l'oxygène croît avec la dispersion du sodium. Dans les essais de laboratoire avec des agitateurs courants, où la dispersion du sodium n'est pas très grande, l'action de l'oxygène se fait moins sentir. Mais on paye cet avantage par une plus grande sensibilité des rendements envers la vitesse d'introduction de l'ester.

⁵⁾ *Helv.* 30, 1741 (1947).

Partie expérimentale.

(Les p. de f. ne sont pas corrigés.)

Cyclodécانون III (x = 8).*a) Par déshydratation-réduction catalytique de la sébaçoïne.*

30,9 gr. de sébaçoïne ont été distillés 2 fois sur de l'oxyde d'aluminium chauffé à 328—330° dans un vide de 10 mm. On a recueilli 2,9 gr. d'eau (ce qui correspond à 26,5 gr. de sébaçoïne) et 18,5 gr. de produit déshydraté. Ce dernier distillait entre 106—114° sous 14 mm. de pression. Il absorba environ 70% d'une molécule d'hydrogène, puis la réduction s'arrêta complètement, la cyclodécانون ainsi que la cyclodécانون ne se réduisant que beaucoup plus lentement.

Par un traitement au CaCl₂ anhydre en poudre, on a réussi à éliminer 2,1 gr. de produit initial. Les 15 gr. restants donnèrent 15,7 gr. de semicarbazone fondant brute à 198—200°. Colorée légèrement en jaune. Rendement d'environ 40% du rendement théorique. Recristallisée deux fois dans 600 cm³ d'éthanol, la semicarbazone fondait à 200—202°.

C ₁₁ H ₂₁ ON ₃	Calculé C 62,52	H 10,02%
	Trouvé „ 62,50	„ 10,14%

Cyclotridécانون III (x = 11).*a) 1-Hydroxycyclotridécانون-2-amine II.*

8 gr. de 1-hydroxycyclotridécانون-2-oxime I ont été dissous dans 150 cm³ d'alcool absolu et réduits avec 26 gr. de sodium ajouté en une fois en 3 morceaux. Après 4 h. d'ébullition à reflux, on a encore ajouté 100 cm³ d'alcool pour dissoudre complètement le sodium. Après le traitement habituel, on a recueilli 6,1 gr. de base et 1,0 gr. de parties neutres. La base se présentait sous forme d'un liquide brun.

Désamination.

Sans purifier la base, on la mélangea à 10 cm³ d'acide acétique et on refroidit le mélange à la glace. L'acétate était peu soluble. On ajouta alors peu à peu une solution de 10 gr. de NaNO₂ dans 25 cm³ d'eau. Il se produisit une fine mousse et un peu de vapeur nitreuse. Après avoir laissé réagir 3 h. ½ en agitant la solution fréquemment, on reprit le produit de réaction à l'éther, puis on le lava à la soude et à l'eau. On obtint finalement 5,5 gr. d'une huile jaune presque inodore. Par 2 distillations fractionnées, on sépara le produit en 1,7 gr. qui distillaient sous 18 mm. entre 129—143° et 1,9 gr. qui distillaient entre 162—167° (1,9 gr. de résidus).

Redistillée sur sodium, la première fraction distillait sous 10 mm. entre 122—126°, $d_4^{19} = 0,870$.

C ₁₃ H ₂₁	Calculé C 86,58	H 13,42%
	Trouvé „ 86,22	„ 13,15%

La deuxième fraction donna une semicarbazone qui fondait, après une cristallisation dans l'alcool, à 200—201,5° et ne montrait pas d'abaissement du p. de f. lorsqu'on la mélangeait avec la semicarbazone de la cyclotridécانون, fondant à 205—206°.

b) Déshydratation et réduction catalytique de la cyclotridécانون-1,2(brassyloïne).

5 gr. de cyclotridécانون du p. de f. 44—45° ont été distillés dans un vide de 10 mm. et les vapeurs conduites sur de l'amiante saupoudré d'oxyde d'aluminium et chauffé à 540—560° C. Le distillat fut rectifié 2 fois; 3,3 gr. distillaient sous 17 mm. de pression entre 157—158°:

$d_4^{21} = 0,951$, 0,1223 gr. de subst. ont donné 0,3617 gr. CO₂ et 0,1256 gr. H₂O

C ₁₃ H ₂₂ O	Calculé C 80,34	H 11,44%
	Trouvé „ 80,65	„ 11,49%

Réduit sur 0,1 gr. de Pd/CaCO₃ (4%) dans 30 cm³ d'éthanol, le produit absorba sous 830 mm. et à 18° 320 cm³ d'hydrogène (calculé 336 cm³). La solution alcoolique filtrée du catalyseur fut ensuite mélangée à une solution alcoolique d'acétate de semicarbazide. Après recristallisation, on obtint 3,8 gr. de semicarbazone du p. de f. 198—199°. Après hydrolyse de la semicarbazone à l'acide oxalique, la cétone distillait sous 16 mm. de pression entre 150—151° C et fondait de 29—30° C. Lorsqu'on la mélangenait à la cyclohexadécane du p. de f. 33°, ce dernier ne subissait aucun abaissement.

Rendement, environ 60% du rendement théorique.

Dans un autre essai, on a utilisé 70 gr. de cyclohexadécane. En traitant le produit de déshydratation au chlorure de calcium avant de le réduire, on a pu séparer 9,9 gr. de produit non déshydraté. De ce fait, le rendement monta à 73%.

Cyclohexadécane III (x = 14).

a) Par déshydratation-réduction catalytique de la thapsoïne brute.

49,55 gr. de thapsoïne brute préparée à partir de l'ester thapsique avec un rendement de 98,4% du rendement théorique (voir communication précédente) ont été distillés sur de l'oxyde d'aluminium chauffé à 350°. Le catalyseur avait été préparé en saupoudrant de l'amiant purifié avec de l'oxyde d'aluminium en poudre de *Schering-Kahlbaum*. Il se trouvait dans un tube vertical de 25 cm. de long et de 2,5 cm. de diamètre. L'appareillage permettait de travailler dans le vide sans risquer d'introduire de l'oxygène. Avant la distillation, le vide était de 0,08 mm. au-dessus et en-dessous du tube catalyseur. Pendant la distillation, le vide baissa jusqu'à 3 mm. dans le ballon à distiller. La durée de la catalyse fut de 5 h. La température dans le ballon à distiller varia entre 180—190° et monta finalement à 211, puis à 262°.

Le distillat cristallisait et pesait 37,4 gr.; dans les tubes *Dewar* il s'était condensé 3,45 gr. d'eau (= 106% de la valeur théorique) et 1,8 gr. de xylène contenu dans le produit brut initial; il restait dans le ballon 5,25 gr. de résidus.

Le produit distillé fut dissous dans 300 cm³ d'éthanol et réduit catalytiquement avec 3035 cm³ de H₂ (soit 87% de la valeur calculée) en présence de 0,2 gr. de catalyseur Pd/BaSO₄ à 6%. (Vitesse finale = 1/40 de la vitesse initiale). Après filtration et distillation de l'alcool, nous avons distillé le produit sous une pression de 0,1 mm.

31,9 gr. distillèrent entre 125—127° et 3,6 gr. distillèrent entre 127—135°. 1,5 gr. de résidus restèrent dans le ballon.

La fraction 1) cristallisait complètement et fondait entre 56—59°. La fraction 2) était molle et donna 3,2 gr. de semicarbazone fondant entre 179—180° et 0,9 gr. d'huile. D'après la quantité d'hydrogène utilisée pour la réduction, nous aurions dû avoir 32,5 gr. de cyclohexadécane pure. La fraction 2) en contenant 75%, la première devait en contenir 94%. Le rendement était donc de 72,5% du rendement théorique. Multiplié par le rendement en thapsoïne brute (déduction faite du xylène resté dedans), le rendement était de 68,8% du rendement théorique, calculé à partir du thapsiate de méthyle.

b) Par distillation sur de la poussière de zinc.

10 gr. de la même thapsoïne brute ont été distillés lentement dans un ballon *Claisen* qui portait à la place du tube de distillation un tube horizontal à la façon d'un ballon banane rempli d'amiant et de poudre de zinc de *Schering-Kahlbaum*. Ce tube était plongé dans un bain métallique chauffé à 345—355°. La sortie de ce tube portait un tube de dégagement relié à un ballon receveur. En 1 h. 30, 7 gr. de produit avaient distillé, 1,3 gr. de résidus restaient dans le ballon. Le distillat cristallisait en partie comme la cyclohexadécane. Il donna 5,5 gr. de semicarbazone qui fondait entre 178—180°. Après recristallisation dans de l'alcool, il fondait à 179—181°.

0,1117 gr. de subst. ont donné 0,2828 gr. CO₂ et 0,1128 gr. H₂O

C ₁₇ H ₃₉ ON ₃	Calculé C 69,10	H 11,28%
Trouvé ..	69,05	.. 11,30%

Le rendement en cyclohexadécanone était de 46,5% du rendement théorique.

2,3 gr. de produit n'avaient pas donné de semicarbazone. Nous les avons distillés 2 fois sur sodium. P. d'éb. 0,1 mm 103—104°. Forte coloration au $C(NO_2)_4$ et décoloration au Br_2 .

0,1000 gr. de subst. ont donné 0,3155 gr. CO_2 et 0,1205 gr. H_2O

$C_{16}H_{30}$	Calculé C	86,40	H	13,60%
	Trouvé „	86,04	„	13,48%

Nous avons encore réduit une série d'autres cyclanolones à peu près avec le même résultat.

c) Par la réduction selon Zinin.

Pour réussir cette réduction, *Stobbe* (l. c.) prescrit l'emploi de zinc pur. Nous nous sommes servis de zinc frais en poudre de *Schering-Kahlbaum* (Zinkstaub).

4 gr. de thapsoïne distillés une fois ont été dissous dans 80 cm³ d'éthanol ordinaire. Après avoir ajouté 30 gr. de poussière de zinc, on a chauffé la solution à ébullition et introduit un rapide courant d'acide chlorhydrique gazeux séché dans de l'acide sulfurique (env. 1 gr. HCl par $\frac{1}{4}$ h.), jusqu'à ce que le zinc soit presque entièrement consommé. (Il restait 1 gr. Zn). La réduction a été terminée en 8 h. Après extraction à l'éther, etc., on a obtenu 3,85 gr. de parties neutres, cristallisées, qui distillaient sous une pression de 0,05 mm. entre (110)—120—125° (130), 3,15 gr. Résidus 0,7 gr. Les 3,15 gr. cristallisaient complètement, $d_4^{20} = 0,901$. 2,87 gr. de cette fraction ont donné 3,31 gr. de semicarbazone fondant brute entre 171—174°. Rendement (calculé avec la semicarbazone brute): $(2,93/3,78) \times 100 = 77\%$ du rendement théorique, 66% calculé sur la thapsoïne brute et 62% sur l'ester thapsique.

La même réduction faite avec 4 gr. de thapsoïne brute (la même que sous a)) et de l'alcool à 95% qu'on a dilué à 90% au bout de 2 heures, nous a donné, à côté de 0,85 gr. de résidus, 2,75 gr. de cyclohexadécanone brute, fondant peu net entre 47—54° C., distillant sous 0,1 mm. à 115—127° et donnant 2,95 gr. de semicarbazone brute. Recristallisée une fois, celle-ci fondait net à 182—183° C. 0,4 gr. de produit n'avaient pas donné de semicarbazone. Résidus 0,85 gr.

0,1201 gr. de subst. ont donné 0,3027 gr. CO_2 et 0,1211 gr. H_2O

$C_{17}H_{33}ON_3$	Calculé C	69,08	H	11,27%
	Trouvé „	68,74	„	11,28%

Rendement: environ 57% du rendement théorique. Calculé sur l'ester thapsique, le rendement en cyclohexadécanone était de 55% du rendement théorique.

Dans le dioxane: 4 gr. de la même thapsoïne ont été dissous dans un mélange de 76 cm³ de dioxane et 4 cm³ d'eau. Après avoir ajouté 20 gr. de tournure de zinc, on a chauffé la solution à ébullition et introduit un courant d'acide chlorhydrique gazeux à raison de 7 gr. par heure. Au fur et à mesure que le zinc fut dissous, on diminua le courant jusqu'à 4 gr. d'HCl par heure. Après 2 h. $\frac{1}{2}$, le dioxane commençait à jaunir et à se couvrir d'une couche d'huile. Après 3 h. 40 on arrêta la réaction. 6,4 gr. de zinc n'avaient pas été utilisés. Après le traitement habituel, on obtint les 3 fractions suivantes:

1) 0,1 mm. 120—133°, 1,97 gr.; 2) 133—150°, 0,71 gr.; 3) 150—180° (surchauffé) 0,33 gr.; Résidus: 0,84 gr.; Fr. 1) p. de f. 56—59°; Fr. 2) idem.

Les fractions 1), 2) et 3) donnent tout de suite 3,45 gr. de semicarbazone, fondant brute à 168—172° C. Recristallisée et en mélange avec la semicarbazone de la cyclohexadécanone, son p. de f. de 176—179 ne subissait pas d'abaissement. 0,33 gr. de produit ne s'étaient pas combinés à la semicarbazide.

d) Préparation simplifiée des 1,2-cyclopolyméthylène-cétols.

L'appareillage consistait en un ballon d'un litre à 3 tubulures avec rodages normalisés, celle du centre portant un agitateur en fil d'acier en forme de boucle ovale, la

seconde un bouchon rodé pour l'introduction du sodium et la troisième une tête de colonne avec rétrogradateur et robinet pour régler la vitesse d'écoulement du distillat. Un entonnoir à séparation muni d'un compte-gouttes et d'un tube pour l'introduction d'un gaz était relié au rétrogradateur de façon que le produit fût bien mélangé au reflux. L'agitateur était guidé par un tube capillaire sur une distance de 30 cm. et tournait à une vitesse de 6 à 800 tours à la minute¹⁾. Ce capillaire, ajusté à un tube avec rodage, était évasé dans sa partie supérieure pour recevoir un petit bouchon en caoutchouc servant de presse-étoupe et qu'on lubrifiait avec une goutte de glycérine. Le réfrigérant du rétrogradateur était refroidi par un système thermo-siphon au carbitol. Pour éviter l'entrée d'air pendant la période de refroidissement, nous avons fait passer à travers l'entonnoir à séparation et le rétrogradateur un courant de gaz carbonique ordinaire séché par de l' H_2SO_4 concentré.

29,4 gr. d'ester méthylique de l'acide thapsique de p. de f. 51—52° ont été dissous dans 100 cm³ de xylène absolu et introduits régulièrement en 2 h. $\frac{1}{4}$ dans un fort reflux²⁾ de 600 cm³ de xylène absolu contenant 9,3 gr. de sodium fondu et finement divisé. Avant de mettre le sodium propre dans le xylène en ébullition, nous avons distillé 50 cm³ de xylène pour en enlever toute trace d'eau. Peu après le début de l'introduction, le liquide prit une couleur jaune citron qu'il garda jusqu'à la fin. Le CO_2 changea la couleur en gris-verdâtre. Une fois le produit refroidi, on y ajouta lentement 20 cm³ d'éthanol, puis 40 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. Le produit s'échauffa et redevint jaune citron. Le xylène fut bien lavé à l'eau jusqu'à neutralité envers le papier congo, puis distillé. On obtint ainsi 24,2 gr. de parties cyclisées fortement colorées en jaune brun qui ne cristallisaient pas et avaient un indice d'acidité de 83. Elles se distinguaient donc nettement des produits cyclisés dans de meilleures conditions (voir travail précédent), dont l'indice d'acidité variait généralement entre 6 et 7. Sous 0,1—0,2 mm. de pression, 16,7 gr. distillèrent entre 145 et 175°. Ils avaient une forte couleur jaune et cristallisèrent immédiatement.

En traitant ce produit par une des méthodes de transformation d'acyloïnes en cétones (déjà décrites), on peut facilement obtenir la cyclohexadécaneone.

Formation et réduction de l'éther VI de la thapsoine.

4 gr. de thapsoine distillée ont été dissous dans 20 cm³ d'éthanol et ajoutés à 20 gr. de zinc en poussière. Après avoir chauffé la solution à ébullition, on y a ajouté, en 10 minutes, 5 cm³ d'une solution alcoolique d'HCl à 23%. Puis, on a continué à ajouter régulièrement 7, 11, 15, 20 et 30 cm³ de la même solution, chaque fois en 10 minutes. Dans les mêmes laps de temps, il s'est successivement dégagé 40, 195, 610, 735, 1220 et 1425 cm³ d' H_2 (710 mm./27°), ce qui a permis d'évaluer la conc. d'HCl à environ 6—8%. On a laissé réagir le zinc jusqu'à ce qu'il n'en reste plus que 1,6 gr. Le produit de réaction fut ensuite extrait, etc., et donna finalement les deux fractions suivantes:

- 1) 0,04 mm. 125—129°, 1,6 gr. 2) 128—134 (144), 1,9 gr.

Résidus 0,65 gr.; total 4,15 gr. (augmentation du poids). La fraction 2) fut soumise à un dosage d'éthoxyle selon Zeisel. Trouvé $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ 7,4%. La semicarbazone fondait entre 168—178°.

Les deux fractions restaient liquides. 4,0 gr. de ces deux fractions (provenant de deux essais parallèles) furent réduits une seconde fois avec 20 gr. de zinc dans 20 cm³ d'éthanol, mais en ajoutant l'acide plus rapidement. On laissa couler 15 cm³ de la solution alcoolique d'HCl à 23% d'un seul coup dans la solution du produit, puis on ajouta 8 cm³ de la même solution chaque fois que la réaction avait développé 350 cm³ d'hydro-

1) Une grande dispersion du sodium augmente la vitesse de la réaction.

2) Pour éviter une surconcentration en ester à l'endroit où celui-ci tombe dans le mélange réactionnel, il est important d'utiliser un reflux d'autant plus grand que la durée de l'introduction est plus courte et la dispersion du sodium plus faible.

gène. On introduisit, en tout, 99 cm³ de solution alcoolique d'HCl et, après le traitement habituel, on recueillit les fractions suivantes:

0,12 mm. 1) 103—118°, 1,31 gr. 2) 115—127°, 1,43 gr. 3) 140—160°, 0,32 gr.

Résidus 0,16 gr.; total 3,22 gr. (forte diminution). Les trois fractions étaient bien cristallisées. La première ne contenait plus d'éthoxyle, la seconde en contenait 1,8% et la troisième 4,5%.

Les deux premières fractions donnèrent 1,43 gr. de semicarbazone du p. de f. net 183—183,5° et 1,50 gr. d'hydrocarbures cristallisés. La troisième fournit 0,16 gr. de semicarbazone du p. de f. 182—183°. La production de tant d'hydrocarbures provenait du fait que, pendant la moitié de la réaction, l'acide chlorhydrique tombait sur le zinc qui surnageait; il en résultait une concentration en HCl trop élevée.

Genève, Laboratoires de la maison *Firmenich & Cie.*
(successeurs de *Chuit, Naef & Cie.*)

228. Über Derivate von m-Xylylen-diamin

(59. Mitteilung über Stickstoff-Heterocyclen¹⁾)

von Paul Ruggli †, Esther Leupin und Hans Dahn.

(4. IX. 47.)

m-Xylylen-diamin (I), das wir in anderem Zusammenhang benötigten²⁾, wurde bisher nur von *R. Brömme*³⁾ beschrieben. Er gewann die Verbindung nach einer praktisch nicht geeigneten Methode; daher musste ein anderes Verfahren ausgearbeitet werden. Dazu bewährte sich die Methode von *R. Posner*⁴⁾, das Phtalimid-Derivat zunächst alkalisch zur Phtalaminsäure zu verseifen und diese mit Salzsäure in das Amin-hydrochlorid zu verwandeln.

Die Base (I) wurde durch eine Reihe neuer Derivate gekennzeichnet; ausser dem schon von *R. Brömme*⁵⁾ beschriebenen Di-acetat stellten wir ein Di-benzoat, Di-harnstoff- und Di-phenylthioharnstoff-Derivat und Di-hydrobromid her. Das Di-benzal-m-xylylen-diamin (III) liess sich durch katalytische Hydrierung mit *Raney-Nickel* in Alkohol in Di-benzyl-m-xylylendiamin (IV) überführen. Diese Substanz konnte auch auf einem schon früher eingeschlagenen Wege⁶⁾ aus Isophtalaldehyd und Benzylamin und nachfolgende katalytische Hydrierung des Kondensationsproduktes (V) gewonnen werden. Erwartungsgemäss war bei keiner dieser Hydrierungen eine weitergehende Wasserstoffaufnahme unter Benzylaminspaltung festzu-

¹⁾ 58. Mitteilung: *P. Ruggli †, B. Prijs*, *Helv.* **29**, 1684 (1946).

²⁾ Vgl. Diss. *J. Nordmann*, Basel 1945. Die dort beschriebene Base besitzt nicht die Konstitution von m-Xylylen-diamin.

³⁾ *B.* **21**, 2705 (1888).

⁴⁾ *B.* **26**, 1858 (1893).

⁵⁾ loc. cit.

⁶⁾ Vgl. Diss. *Nordmann*, Basel 1945.

stellen: nur von tertiär gebundenen Stickstoffatomen werden Benzylgruppen unter den angewandten Bedingungen abgespalten¹⁾.

Um die Möglichkeit von Isochinolin-Ringschlüssen zu prüfen, stellten wir weitere Derivate des Xylylen-diamins (I) her. Es ist bisher nur ein System mit Benzylamin-Gerüst bekannt, das Isochinolin-Ringschlüsse geben kann: Benzylaminoacetal²⁾ bei Anwesenheit milder Oxydationsmittel. Zahlreiche Versuche³⁾ mit anderen Systemen hatten nicht zum Ziel geführt, oft jedoch ohne Prüfung, ob das Ausbleiben der Reaktion auf mangelnde Reaktionsfähigkeit des aromatischen Kerns oder der andern Komponente zurückzuführen ist.

Für eine solche Untersuchung schienen uns die *Friedel-Crafts*'schen Reaktionen mit α -Halogen-carbonyl-Verbindungen des Benzylamin-Typus geeignet. Doch war das Halogen im Di-chloracetyl-m-xylylen-diamin (VI) für die Reaktion nicht beweglich genug. Dieses Ergebnis bestätigte die früher gemachte Beobachtung⁴⁾, dass einzelne Halogenatome neben Carbonylgruppen zu *Friedel-Crafts*'schen Umsetzungen nur dann befähigt sind, wenn sie zugleich einem Benzolkern benachbart sind.



I R = H

II R = $\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$

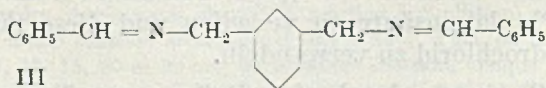
IV R = $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$

VI R = $\text{CO}-\text{CH}_2\text{Cl}$

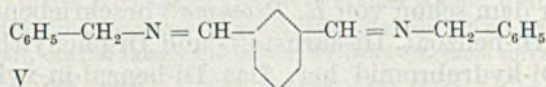
VII R = $\text{CO}-\text{CHX}-\text{C}_6\text{H}_5$

X = Cl, Br

VIII R = $\text{CO}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$



III



V

IV

Um ein solches System zu untersuchen, stellten wir Di-chlorphenacetyl-m-xylylen-diamin (VII) sowie die analoge Bromverbindung aus Xylylen-diamin (I) und den entsprechenden Säurehalogeniden her. In diesen Verbindungen reagiert das Halogen mit Benzol und Aluminiumchlorid normal; um die Struktur des so erhaltenen Bis-[diphenylacetyl]-m-xylylen-diamins (VIII) zu beweisen,

¹⁾ L. Birkofer, B. 75, 429 (1942).

²⁾ E. Fischer, B. 26, 764 (1893); 27, 168 (1894); L. Rügheim. P. Schön, B. 42, 2374 (1909).

³⁾ Literaturzusammenstellung vgl. Diss. E. Leupin, Basel 1947, S. 12.

⁴⁾ P. Ruggli †, H. Dahn und J. Wegmann, Helv. 29, 113 (1946).

bereiteten wir es noch direkt aus m-Xylylen-diamin und Di-phenylacetyl-chlorid. Ringschlussversuche mit diesen Halogenverbindungen (VII) verliefen jedoch negativ: unter Bedingungen, unter denen die Substanzen mit Benzol reagiert hatten, wurde beim Ringschlussversuch nur Ausgangsmaterial zurückerhalten; bei höheren Temperaturen trat Zersetzung ein.

Zur Kontrolle wurden analoge Versuche auch mit Benzylamin durchgeführt: α -Chlor- und α -Brom-phenacetyl-benzylamin liessen sich zwar mit Benzol und Aluminiumchlorid leicht in Diphenylacetylbenzylamin überführen, das auch aus Benzylamin und Diphenylacetylchlorid bereitet werden konnte. Ringschlussversuche gaben jedoch entweder Ausgangsmaterial oder harzige Zersetzungsprodukte.

Diese Tatsachen zeigen, dass die Ringschlussreaktion ausbleibt, weil es dem Benzolkern des Benzylaminteils, nicht dagegen dem Halogen an Reaktionsfähigkeit fehlt.

Die Trägheit des Benzolkerns im Benzylamin und Xylylen-diamin lässt sich in Beziehung setzen zu den Substitutionseigenschaften des Benzylamins: ein Ringschluss unter den Bedingungen einer *Friedel-Crafts*'schen Reaktion stellt ja eine (kationische) Benzol-Substitution in o-Stellung dar. Von Substitutionsreaktionen am Benzylamin ist bisher einzig die (ebenfalls kationische) Nitrierung bekannt; am Benzylamin selbst und zahlreichen seiner am Stickstoff substituierten Derivate wurde sie gründlich untersucht¹⁾. In allen Fällen wurde gefunden, dass o-Substitution nur in ganz verschwindendem Maße auftritt. Die m-Substitution überwiegt; daneben ist in einigen Beispielen auch p-Substitution zu beobachten. Dies lässt den Schluss zu, dass die kationische Substitution in o-Stellung behindert ist; d. h. die Aminomethylgruppe ist kein Substituent 1. Ordnung im Sinne der klassischen Theorie. Das würde es verständlich machen, dass auch die *Friedel-Crafts*'sche Reaktion in o-Stellung, wie sie beim Ringschluss verlangt wurde, stark gehindert war.

Wir danken der CIBA-Stiftung für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil.

m-Xylylen-diamin (I).

Bis-(phtalimido)-m-xylo²⁾. 32 g ω, ω' -Dibrom-m-xylo²⁾ und 40 g Phtalimid werden in einem Weithalskolben auf dem *Babo*-Trichter auf 200° Innentemperatur erhitzt; innerhalb 15 Minuten werden unter Rühren mit dem Thermometer 40 g gepulvertes, wasserfreies Kaliumcarbonat zugegeben. Darauf wird unter öfterem Umrühren noch 1½ Stunden auf 200–220° erhitzt, die festgebackene Masse nach dem Erkalten in eine Reibschale übergeführt, fein pulverisiert und mit 150 cm³ Wasser verrieben. Nach einer halben Stunde wird abgesaugt, die Masse noch mit 150 und 60 cm³ 10-proz. Natronlauge übergossen und einige Zeit stehen gelassen. Abgenutscht und auf Ton getrocknet zeigt

¹⁾ Nölting, Bl. [4] 19, 336 (1916); C. K. Ingold und Mitarbeiter, Soc. 1925, 1800; 1926, 2440; 1927, 810; 1930, 431.

²⁾ R. Brömme, B. 21, 2705 (1888).

die Substanz den Smp. 232—235°. Durch Auskochen mit je 150 cm³ Eisessig, Absaugen und Trocknen kann der Smp. auf 235—237° gesteigert werden. Ausbeute 33 g (69% der Theorie).

Verseifung. 33 g m-Xylylen-di-phthalimid (ca. 0,1 Mol) werden mit 120 cm³ 10-proz. Kalilauge (ca. 0,2 Mol) übergossen und auf dem Wasserbad erwärmt. In 4 Stunden tritt Lösung ein. Von einer minimalen Trübung wird filtriert und die Phtalaminsäure mit 40 cm³ konz. Salzsäure als honigartige Masse ausgefällt. Mit kaltem Wasser übergossen wird sie hart und körnig, so dass sie gepulvert und mit Wasser verrieben werden kann. Nach Absaugen und Trocknen erhält man 38 g (Th. 38 g). Diese werden im Erlenmeyerkolben mit 350 cm³ konz. Salzsäure 8 Stunden auf dem Drahtnetz mit aufgesetztem Kühlrohr gekocht; darauf ist der körnige Niederschlag flockig geworden. Nach Abkühlen wird der Niederschlag (Phtalsäure und zurückgebildetes m-Xylylen-di-phthalimid) durch ein Glasfrittenfilter abgesaugt. Das Filtrat wird auf 70 cm³ eingedampft, nach dem Erkalten nochmals von Phtalsäure filtriert und hierauf völlig zur Trockne eingedampft. Rückstand 12 g m-Xylylen-diamin-hydrochlorid. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ, wenn man das unveränderte Xylylen-di-phthalimid von der Phtalsäure durch Ausziehen mit verdünnter Natronlauge befreit. Zurück bleiben 9 g m-Xylylen-di-phthalimid.

Zur Reinigung werden 12 g des rohen Hydrochlorids in wenig Wasser gelöst, mit Äther im Scheidetrichter überschichtet und mit ca. 12 cm³ 4-n. Natronlauge versetzt, wobei sich ein Öl abscheidet, das mit insgesamt 500 cm³ Äther aufgenommen wird. Die Ätherlösung wird mit Natriumhydroxyd getrocknet und filtriert; dann wird in die Ätherlösung trockenes Salzsäuregas eingeleitet, wobei das Hydrochlorid rein weiss ausfällt. Es wird von der Ätherlösung getrennt und im Vakuumexsikkator getrocknet. Ausbeute an reinem Produkt 7 g (55% der Theorie).

Das m-Xylylen-diamin-hydrochlorid bildet in reinem Zustand ein weisses krystallines Pulver. 0,1 g lösen sich bei Zimmertemperatur in 0,4 cm³ Wasser.

Freie Base (I). 12 g m-Xylylen-diamin-hydrochlorid werden in wenig Wasser gelöst, unter 100 cm³ Chloroform mit 75 cm³ 5-n. Natronlauge versetzt und viermal mit insgesamt 300 cm³ Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wird mit Kaliumhydroxyd getrocknet, das Chloroform abdestilliert und das zurückbleibende Diamin im Vakuum destilliert. Sdp._{14 mm} 139—141°. Das Amin ist in Äther, Benzol und Wasser schwer, in Chloroform leicht löslich.

Derivate.

Di-hydrobromid. Aus dem Diamin (I) nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Äthanol-Essigester, gelbliche Nadelchen vom Smp. 266°.

4,441; 4,242 mg Subst. gaben 5,271; 4,999 mg CO₂ und 1,958; 1,723 mg H₂O
4,978 mg Subst. gaben 0,395 cm³ N₂ (15,5°, 743 mm)
5,744 mg Subst. gaben 7,176 mg AgBr

C₈H₁₄N₂Br₂ Ber. C 32,29 H 4,73 N 9,40 Br 53,64%
Gef. „ 32,37; 32,14 „ 4,93; 4,54 „ 9,81 „ 53,44%

Di-acetyl-Derivat. 0,5 g m-Xylylen-diamin-hydrochlorid (0,005 Mol), 0,8 g wasserfreies Natriumacetat (0,01 Mol) und 5 cm³ Essigsäure-anhydrid (0,04 Mol) werden unter zeitweiligem Rühren zwei Stunden im Wasserbad erwärmt. Darauf wird in 150 cm³ Wasser gegossen, über Nacht gerührt, mit Ammoniak alkalisch gemacht (es scheidet sich dabei entgegen den Angaben von R. Brömme¹⁾ kein Öl ab) und in insgesamt 200 cm³ Chloroform aufgenommen. Nach Entfernen des Lösungsmittels bleibt eine weisse, strahlige krystalline Masse zurück, die nach dreimaligem Umkrystallisieren aus viel Benzol unter Zusatz von wenig Methanol den Smp. 134—135° zeigt.

4,040 mg Subst. gaben 9,703 mg CO₂ und 2,631 mg H₂O
3,268 mg Subst. gaben 0,372 cm³ N₂ (22°, 738 mm)

C₁₂H₁₆O₂N₂ Ber. C 65,43 H 7,32 N 12,72%
Gef. „ 65,54 „ 7,29 „ 12,42%

¹⁾ loc. cit.

Di-benzoyl-Derivat. 1 g Amin (I) wird mit 0,5 cm³ Benzoylchlorid versetzt, wobei zur Milderung der heftigen Reaktion in Eiswasser gekühlt wird. Dann werden 0,5 cm³ Pyridin zugesetzt und $\frac{3}{4}$ Stunden im Wasserbad erwärmt, in 50 cm³ Salzsäure gegossen und abgesaugt. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Methanol Smp. 172°.

4,612 mg Subst. gaben 13,091 mg CO₂ und 2,427 mg H₂O

C₂₂H₂₀O₂N₂ Ber. C 76,62 H 5,85%

Gef. ,, 77,46 ,, 5,88%

m-Xylylen-di-harnstoff. 2 g reines Amin-hydrochlorid (ca. 0,01 Mol) werden in 4 cm³ Wasser gelöst, mit einer Lösung von 1,7 g (ca. 0,02 Mol) Kaliumcyanat in 2 cm³ Wasser versetzt und auf 60° erwärmt. Nach ca. 5 Minuten fällt ein weisser Niederschlag aus, welcher filtriert und mit warmem Wasser nachgewaschen wird. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Äthanol liegt der Smp. bei 203°.

4,560 mg Subst. gaben 9,145 mg CO₂ und 2,185 mg H₂O

C₁₀H₁₄O₂N₂ Ber. C 54,05 H 6,35%

Gef. ,, 54,73 ,, 5,36%

Die Substanz ist selbst in der Siedhitze schwer in Äthanol, Methanol, Isopropylalkohol, Amylalkohol, Anisol, in Wasser etwas leichter löslich.

m-Xylylen-bis-phenylthioharnstoff. 2 Tropfen Xylylen-diamin werden auf dem Uhrglas mit Phenylsenföl verrieben, worauf sofort Krystallisation eintritt; mehrmals aus Äthanol und Methanol umkrystallisiert schmilzt die Substanz bei 170°.

3,631 mg Subst. gaben 0,444 cm³ N₂ (26°, 740 mm)

C₂₂H₂₂N₄S₂ Ber. N 13,79 Gef. N 13,59%

ω, ω'-Bis-(p-toluolsulfamido)-m-xylyl (II).

2,3 g (0,1 Mol) Natrium werden in 70 cm³ absolutem Äthanol gelöst und während einer Stunde auf eine Mischung von 10,56 g (0,04 Mol) *ω, ω'*-m-Dibrom-xylyl und 19,3 g (0,1 Mol) p-Toluol-sulfamid-natrium getropft. Dann wird unter Rühren auf dem Wasserbad acht Stunden unter Rückfluss im Sieden gehalten. Vom Rückstand (hauptsächlich Natriumbromid) wird abgesaugt und der Alkohol abdestilliert. Der Rückstand wird dreimal mit je 60 cm³ schwefelsäurehaltigem Wasser ausgekocht zur Entfernung des unumgesetzten p-Toluolsulfamids; der harzige Rückstand wird mit Benzol verrieben, wobei er pulvrig und weiss wird, dann auf Ton gestrichen und die gesamte Menge 6 g = 33% der Theorie dreimal aus Methanol umkrystallisiert. Die Substanz sintert bei 147° und zeigt den Smp. 150–151°.

6,379 mg Subst. gaben 0,344 cm³ N₂ (14°, 745 mm)

C₂₂H₂₄O₄N₂S₂ Ber. N 6,30 Gef. N 6,29%

Durch Lösen in konz. Schwefelsäure und Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde die Substanz nicht verändert; bei 50° trat bei längerer Einwirkungsdauer teilweise Verharzung ein.

Dibenzal-m-xylylendiamin (III).

1 g Amin (I) und 2 g Benzaldehyd (frisch destilliert) werden in benzolischer Lösung eine Stunde im Wasserbad erwärmt und über Nacht stehen gelassen. Nach Entfernen des Lösungsmittels werden die zurückbleibenden Krystalle mit Sodalösung verrieben, abgenutscht und auf Ton gestrichen. Zur Analyse wurde dreimal aus Methanol umgelöst; 1,4 g reine Substanz vom Smp. 67°.

4,413 mg Subst. gaben 13,732 mg CO₂ und 2,591 mg H₂O

4,894 mg Subst. gaben 0,401 cm³ N₂ (24°, 742 mm)

C₂₂H₂₀N₂ Ber. C 84,58 H 6,45 N 8,96%

Gef. ,, 84,91 ,, 6,57 ,, 9,19%

N, N'-Dibenzyl-m-xylylen-diamin (IV).

1,7 g Dibenzal-m-xylylendiamin wurden in 35 cm³ Äthanol bei Raumtemperatur mit ca. 2 g *Raney*-Nickel hydriert. Es wurden 248 cm³ H₂ (korr.) aufgenommen. Das Produkt, ein zähes Öl, gab bei Zusatz von verdünnter Salzsäure ein krystallisiertes Hydrochlorid.

Perchlorat. 0,2 g Hydrochlorid werden in 3 cm³ Wasser gelöst und die klare Lösung mit 0,5 cm³ 60-proz. Perchlorsäurelösung versetzt; der bei 0° erhaltene Niederschlag bildet nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Wasser unter Zusatz von Perchlorsäure farblose Nadeln vom Smp. 217–218°.

3,920 mg Subst. gaben 7,309 mg CO₂ und 1,791 mg H₂O

6,113 mg Subst. gaben 0,306 cm³ N₂ (23°, 741,5 mm)

C₂₂H₂₆O₈N₂Cl₂ Ber. C 50,93 H 5,06 N 5,42%

Gef. „ 50,88 „ 5,11 „ 5,63%

Isophthalal-dibenzylamin (V).

2,6 g Isophthalaldehyd (20 mMol) werden mit 5 cm³ (48 mMol) Benzylamin in 10 cm³ Äther 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Die Ätherlösung wird mit sehr verdünnter Salzsäure gewaschen. Nach Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels wurde ein Teil direkt hydriert und der Rest im Vakuum destilliert. Bei 0,001 mm ging das Öl bei 200° stossweise über.

Hydrierung zu (IV). Das Kondensationsprodukt (V) wurde wie oben beschrieben in Alkohol mit *Raney*-Nickel bei Zimmertemperatur hydriert. Das erhaltene farblose Öl wurde in ein krystallisiertes Perchlorat verwandelt, das nach Analyse, Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit dem aus (III) gewonnenen Dibenzyl-xylylendiamin-perchlorat (IV) identisch war.

N, N'-Di-chloracetyl-m-xylylendiamin (VI).

10 g m-Xylylendiamin-hydrochlorid (50 mMol) werden in 70 cm³ Benzol suspendiert, mit 13 g Chlor-acetyl-chlorid (100 mMol) versetzt und 20 Stunden unter Rühren am Rückfluss gekocht. Nach Erkalten wird filtriert und der Rückstand (10,4 g) mit 100 cm³ Wasser ausgekocht und wieder filtriert. Aus der wässrigen Mutterlauge lassen sich 7,0 g Ausgangsmaterial zurückgewinnen; der Rückstand (1,2 g = 30% der Theorie) wird zweimal aus Äthanol umkrystallisiert; danach liegt der Smp. bei 149–150°.

4,504 mg Subst. gaben 8,255 mg CO₂ und 1,938 mg H₂O

C₁₂H₁₄O₂N₂Cl₂ Ber. C 49,83 H 4,84%

Gef. „ 50,00 „ 4,81%

Ringschlussversuche. Beim Verreiben des Di-chloracetyl-m-xylylendiamins (VI) mit der gleichen Menge Aluminiumchlorid und Erhitzen im Ölbad auf 205° verkohlte die Substanz; bei niedrigeren Temperaturen blieb das Ausgangsmaterial mit Aluminiumchlorid unverändert.

Umsetzungsversuch mit Benzol und Aluminiumchlorid. 0,5 g Di-chloracetyl-m-xylylen-diamin (VI) wurden in 10 cm³ Benzol gelöst und mit 1 g Aluminiumchlorid unter Rühren auf 70° erhitzt. Die wie üblich aufgearbeitete Masse erwies sich als Ausgangsmaterial.

N-α-Chlor-phenylacetyl-benzylamin.

1,2 cm³ Benzylamin (11 mMol) und 2 g Natriumhydroxyd in 15 cm³ Wasser und 2 cm³ Äther werden mit 4 cm³ α-Chlor-phenylacetylchlorid (bereitet aus Mandelsäure und Phosphorpentachlorid¹⁾) versetzt. Anfangs wird mit Eis gekühlt; eine halbe Stunde wird unter gelegentlichem Schütteln stehen gelassen bei etwa 20°. Der dicke gelbe Niederschlag wird abgesaugt. Aus 10 cm³ Methanol und 2 cm³ Wasser unter Zusatz von Tier-

¹⁾ H. Staudinger, B. 44, 536 (1911).

kohle, dann zweimal aus 5 cm³ Methanol umkrystallisiert zeigt die Substanz den Smp. 96—97°.

5,774 mg Subst. gaben 0,297 cm³ N₂ (20°, 741 mm)

C₁₅H₁₄ONCl Ber. N 5,40 Gef. N 5,84%

N- α -Brom-phenacetyl-benzylamin.

1,1 g Benzylamin (10 mMol) werden nach und nach unter Kühlung mit 5 g (22 mMol) Brom-phenacetylchlorid (Sdp. 15mm 117—118°; hergestellt aus Phenacetylchlorid und Brom) in 5 cm³ Benzol und 30 cm³ 2-n. Natronlauge versetzt. Es wird bis zum Verschwinden des Säurechloridgeruchs noch auf der Schüttelmaschine geschüttelt. Nach Aufnehmen in Benzol und Äther wird die org. Schicht mit Wasser gewaschen, über Nacht mit Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Beim Anreiben des Rückstandes mit 5 cm³ Methanol erfolgt reichliche Krystallisation. Ausbeute 1,7 g (57% der Theorie). Es wird dreimal aus Methanol-Wasser umkrystallisiert. Smp. 97—98°.

3,948 mg Subst. gaben 8,534 mg CO₂ und 1,525 mg H₂O

5,905; 5,691 mg Subst. gaben 0,256; 0,255 cm³ N₂ (22°, 735 mm; 24,5°, 741 mm)

C₁₅H₁₄ONBr Ber. C 59,20 H 4,64 N 4,61%

Gef. „ 53,99 „ 4,32 „ 4,85; 5,00%

Umsatz mit Benzol und Aluminiumchlorid. 0,7 g Brom-phenacetyl-benzylamin werden mit 10 cm³ absolutem Benzol und 1,2 g Aluminiumchlorid zwei Stunden bei 60° gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung und Abdestillieren des Lösungsmittels ergibt sich ein rotes Öl, das über Nacht krystallisiert. Aus Methanol und Wasser unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert, farblose Nadelchen vom Smp. 125—126° = Di-phenylacetyl-benzylamin.

4,594 mg Subst. gaben 14,023 mg CO₂ und 2,617 mg H₂O

6,926 mg Subst. gaben 0,291 cm³ N₂ (23,5°, 743 mm)

C₂₁H₁₉ON Ber. C 83,68 H 6,36 N 4,65%

Gef. „ 83,30 „ 6,37 „ 4,73%

N-Di-phenylacetyl-benzylamin.

2,9 (12,5 mMol) Di-phenylacetyl-chlorid, in Äther gelöst und mit 15 cm³ 2-n. Natronlauge vermischt, werden zu 0,92 g (9 mMol) Benzylamin in 12 cm³ 2-n. Natronlauge gegeben. Der weisse Niederschlag wird abgesaugt und aus Methanol-Wasser umkrystallisiert. Smp. 125°. Der Mischschmelzpunkt mit dem auf *Friedel-Crafts'schem* Wege aus Brom-phenacetyl-benzylamin und Benzol gewonnenen Produkt ergab keine Erniedrigung.

Ringschlussversuche.

Sowohl beim trockenen Erhitzen von Brom-phenacetyl-benzylamin mit Aluminiumchlorid (3 Stunden bei 110—120°) als auch in Nitrobenzol (2 Stunden Wassertemperatur) oder Tetrachlorkohlenstoff (1 Stunde bei 70°) wurden nur ölige oder harzige Produkte erhalten. Ebenso wenig eignet sich Chlor-phenacetyl-benzylamin zu derartigen Versuchen.

N,N'-Di- α -chlor-phenacetyl-m-xylylendiamin (VII).

2,85 g α -Chlor-phenacetyl-chlorid (15 mMol) und 1,04 g m-Xylylen-diamin-hydrochlorid (5 mMol) werden unter Schütteln und Eiskühlung innerhalb 5 Minuten mit 20 cm³ 2-n. Natronlauge und Äther vermischt. Der flockige gelbe Niederschlag wird noch eine weitere halbe Stunde auf der Schüttelmaschine geschüttelt und nach Filtrieren mit Natronlauge, Salzsäure und Wasser gewaschen. 2,2 g (99% der Theorie). Aus Methanol umkrystallisiert schmilzt die Substanz bei 145—148°.

3,892 mg Subst. gaben 9,354 mg CO₂ und 1,864 mg H₂O

5,901 mg Subst. gaben 0,359 cm³ N₂ (22°, 744 mm)

C₂₁H₂₂O₂N₂Cl₂ Ber. C 65,29 H 5,27 N 6,35%

Gef. „ 65,59 „ 6,74 „ 6,89%

N, N'-Di- α -brom-phenacetyl-m-xylylendiamin (VII).

1,04 g m-Xylylen-diamin-hydrochlorid (5 mMol) werden in 10 cm³ 2-n. Natronlauge kalt gelöst und innerhalb 5 Minuten mit 5 g Brom-phenacetyl-chlorid (22 mMol) in 5 cm³ Äther und 25 cm³ 2-n. Natronlauge unter Eiskühlung versetzt. Beim Schütteln bildet sich ein weisser Niederschlag, der sich rasch zusammenballt. 2,6 g (98% der Theorie). Nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Methanol-Wasser liegt der Smp. bei 160—163°.

4,630 mg Subst. gaben 0,239 cm³ N₂ (20°, 742 mm)

C₂₄H₂₂O₂N₂Br₂ Ber. N 5,29 Gef. N 5,87%

Umsatz mit Benzol und Aluminiumchlorid. 1,1 g Di- α -bromphenacetyl-m-xylylen-diamin (VII) werden mit 1,1 g Aluminiumchlorid und 15 cm³ Benzol zwei Stunden bei 80° gehalten. Die schwarze Lösung wird auf Eis gegossen, wobei sie sich braun färbt. Nach üblicher Aufarbeitung können 0,8 g Niederschlag abgesaugt werden. Sie werden mehrmals aus Äthanol unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert; farblose Nadelchen vom Smp. 178° = N, N'-Bis-[di-phenylacetyl]-m-xylylen-diamin (VIII).

4,382 mg Subst. gaben 13,162 mg CO₂ und 2,586 mg H₂O

5,899 mg Subst. gaben 0,267 cm³ N₂ (23°, 743,5 mm)

C₃₆H₃₂O₂N₂ Ber. C 82,40 H 6,15 N 5,34%
Gef. „ 81,96 „ 6,55 „ 5,11%

N, N'-Bis-[di-phenylacetyl]-m-xylylen-diamin (VIII).

1,4 g Xylylen-diamin-hydrochlorid (67 mMol) werden in 50 cm³ 2-n. Natronlauge (100 mMol) suspendiert und abwechselnd mit 20 cm³ 2-n. Natronlauge und 4 g (30% Überschuss) Di-phenylacetyl-chlorid¹⁾, in Äther gelöst, allmählich versetzt. Zuerst wird unter Kühlung, dann bei etwa 20° bis zur Beendigung der Reaktion geschüttelt. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt, mit Salzsäure gewaschen und aus Äthanol umkrystallisiert. Der Mischschmelzpunkt mit dem auf *Friedel-Crafts*'schem Wege gewonnenen Produkt ergab keine Erniedrigung.

Ringschlussversuche mit N, N'-Di-chlorphenacetyl-m-xylylen-diamin (VII) ergaben Ausgangsmaterial.

Die Mikroanalysen wurden im analytischen Laboratorium unseres Institutes ausgeführt.

Universität Basel, Anstalt für organische Chemie.

¹⁾ E. Fournau, V. Nicolitch, Bl. [4] 43, 1239 (1928).

229. Zur Kenntnis der Diterpene.

(56. Mitteilung¹⁾)Überführung des Manools in ein Umwandlungsprodukt
der Abietinsäure

von O. Jeger, O. Dürst und G. Büchi.

(6. IX. 47.)

Das vor mehreren Jahren von *Hosking* und *Brandt* aus dem Holz des *Dacrydium biforme* isolierte Diterpen Manool (I)²⁾ besitzt das gleiche Kohlenstoffgerüst wie das Diterpen-diol *Sclareol* (II)³⁾, da die beiden Verbindungen ein identisches Trihydrochlorid liefern²⁾. Mit dem Manool nahe verwandt sind weitere Diterpene, das tricyclische *Manoyloxyd* (III)⁴⁾ und das *Keto-manoyloxyd* (IIIa)⁵⁾, welche von diesen Forschern aus dem Holz des *Dacrydium Colensoi* isoliert wurden.

Wir haben nun im Zusammenhang mit anderen Untersuchungen⁶⁾ das Manool in unser Arbeitsgebiet aufgenommen⁷⁾. In der vorliegenden Abhandlung berichten wir über Versuche, die zur Verknüpfung der bicyclischen Diterpene *Manool-Sclareol* mit der tricyclischen *Abietinsäure* (VII) führten.

Bei der Ozonisation des Manools in Tetrachlorkohlenstoff-Lösung entsteht nach *Hosking* eine neutrale Diketo-Verbindung $C_{17}H_{28}O_2$ (IV), die auf verschiedenem Wege zum tricyclischen Oxy-keton (V) umgewandelt wurde⁸⁾. Die Verbindung V ist ein geeignetes Ausgangsmaterial zur Verknüpfung des Manools mit der *Abietinsäure*, weil sie an der gleichen Stelle des Kohlenstoffgerüsts, an der in der *Abietinsäure* die *Isopropyl-Seitenkette* sitzt, eine *Carbonyl-Gruppe* enthält.

Das wichtige Umwandlungsprodukt V wurde nun auf einem teilweise abgeänderten Wege in grösserer Menge gewonnen, indem das Manool mit *Osmiumtetroxyd* zum *Pentol* (VI) umgesetzt und dieses anschliessend mit *Blei(IV)-acetat* zu IV gespalten wurde. Die Verbindung IV liess sich weiter nach der früheren Vorschrift durch Behandlung mit *Alkali* zum Oxy-keton (V) cyclisieren.

¹⁾ 55. Mitt. Helv. 26, 2136 (1943).

²⁾ *J. R. Hosking* und *C. W. Brandt*, B. 68, 1311 (1935).

³⁾ *L. Ruzicka* und *M. M. Janot*, Helv. 14, 645 (1931).

⁴⁾ *J. R. Hosking* und *C. W. Brandt*, B. 67, 1173 (1934).

⁵⁾ *J. R. Hosking* und *C. W. Brandt*, B. 68, 286 (1935).

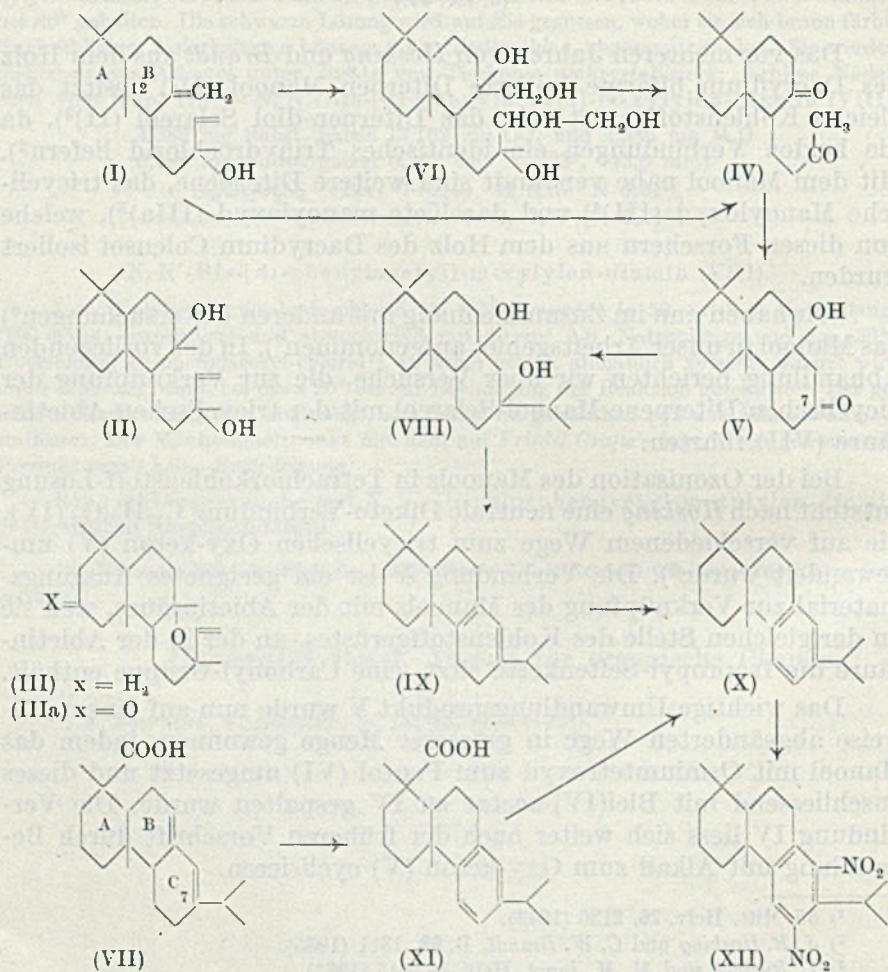
⁶⁾ *L. Ruzicka*, *O. Dürst* und *O. Jeger*, Helv. 30, 353 (1947).

⁷⁾ Mrs. Dr. *Alida Hosking-Wind* danken wir bestens für das uns zur Verfügung gestellte Manool.

⁸⁾ *J. R. Hosking*, B. 69, 780 (1936).

Durch Umsetzung mit Isopropyl-magnesiumbromid entstand aus der Verbindung V ein in reiner Form nicht isoliertes, amorphes Reaktionsprodukt, dem offenbar die Struktur (VIII) zukommt. Daraus wurde Wasser abgespalten und der so gewonnene Kohlenwasserstoff (IX) durch nacheinander folgende Behandlung mit 1 Mol N-Bromsuccinimid und Natriumacetat zum amorphen Trien (X) dehydriert.

Ein Kohlenwasserstoff der Struktur X wurde schon früher aus Dehydro-abietinsäure (Pyro-abietinsäure) ^{1) 2)} (XI) bereit³⁾ und als Krystalle vom Smp. 41—44° beschrieben. Wir haben nun X



¹⁾ Vgl. L. Ruzicka, R. G. R. Bacon, L. Sternbach und H. Waldmann, Helv. 21, 591 (1938).

²⁾ Im experimentellen Teil dieser Arbeit beschreiben wir eine neue Variante der Herstellung der Dehydro-abietinsäure, durch welche diese Verbindung in guter Ausbeute mühelos zugänglich ist.

³⁾ W. P. Campbell und D. Todd, Am. Soc. 64, 928 (1942).

ebenfalls aus Dehydro-abietinsäure hergestellt, konnten jedoch das Präparat, ähnlich wie das oben angeführte Umwandlungsprodukt des Manools, nicht in kristalliner Form gewinnen.

Die beiden aus Manool und Abietinsäure erhaltenen Präparate liefern aber bei der Umsetzung mit Salpetersäure in guter Ausbeute ein kristallines, in allen Eigenschaften identisches Derivat $C_{20}H_{28}O_4N_2$ (XII).

Durch die Überführung des bicyclischen Diterpens Manool in ein Umwandlungsprodukt der tricyclischen Abietinsäure wurde die Konstitution des Selareols und Manools, insbesondere der Sitz der quaternären Methyl-Gruppe am Kohlenstoffatom 12¹⁾ des Gerüsts, vollständig gesichert. Ferner ist die Tatsache bemerkenswert, dass die tricyclischen Diterpene Abietinsäure, Dextro-pimarsäure und Lävopimarsäure, die schon früher in den Ringen sterisch verknüpft werden konnten²⁾, gleichen räumlichen Bau dieser Ringe besitzen wie die vier Vertreter der bicyclischen Manool-Untergruppe.

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

Experimenteller Teil³⁾.

A. Umsetzungen des Manools.

Umsetzung des Manools mit Osmiumtetroxyd zum Pentol $C_{20}H_{38}O_5$ (VI).

6 g Manool wurden in Ansätzen zu 1 g Substanz und je 1,8 g Osmiumtetroxyd in je 25 cm³ absolutem Äther gelöst und während 3 Tagen bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dem Abdampfen des Äthers wird dann der Rückstand mit einer Lösung von 12 g Mannit in 25 cm³ Alkohol, 25 cm³ 2-n. wässriger Kalilauge und 25 cm³ Benzol 4 Stunden lang am Rückfluss gekocht. Nach der Aufarbeitung der einzelnen Ansätze werden die Reaktionsprodukte vereinigt (5,2 g) und nach der Durchlaufmethode über 100 g Aluminiumoxyd (Aktivität IV–V, neutral) chromatographiert. Äther-Essigester-Gemisch (2:1) eluiert 2,6 g Krystalle vom Smp. 181°. Der braun gefärbte Rest der Reaktionsprodukte wird mit Methanol herausgelöst und nochmals, wie oben beschrieben, mit Mannit behandelt. Nach der üblichen Aufarbeitung wird der Rückstand wiederum an 50 g Aluminiumoxyd (Aktivität IV–V, neutral) adsorbiert. 1500 cm³ Äther-Essigester-Gemisch (2:1) eluieren noch 2,4 g Krystalle, die mit den entsprechenden Eluaten des ersten Chromatogramms vereinigt und aus Methanol-Aceton bis zum konstanten Smp. 184–185° umkristallisiert werden. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 100° während 48 Stunden getrocknet.

3,794 mg Subst. gaben 9,252 mg CO₂ und 3,635 mg H₂O

$C_{20}H_{38}O_5$	Ber. C 67,00	H 10,68%
	Gef. „ 66,55	„ 10,72%

$[\alpha]_D = +5^{\circ}$ (c = 0,959 in Feinsprit)

Es liegt die Verbindung (VI) vor.

¹⁾ Die Numerierung der Kohlenstoffatome der Ringe A und B ist gleich wie in der Abietinsäure.

²⁾ L. Ruzicka, G. B. R. de Graaff, M. W. Goldberg und B. Frank, *Helv.* **15**, 915 (1932); L. Ruzicka und R. G. R. Bacon, *Helv.* **20**, 1542 (1937).

³⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert. Die optischen Drehungen wurden in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen.

Herstellung des Oxy-ketons $C_{17}H_{28}O_2$ (V)¹⁾.

5 g Pentol werden in 5 gleichen Ansätzen in je 125 cm³ Eisessig gelöst und mit je 5,2 g Blei(IV)-acetat (90-proz.), gelöst in wenig Chloroform, versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3 Tage stehen gelassen und anschliessend noch 1 Stunde auf 40° erwärmt. Nach der Aufarbeitung erhält man 4 g amorphe Substanz, die in Petroläther gelöst und durch eine Säule aus 120 g Aluminiumoxyd (Aktivität II, neutral) filtriert wurde. 3000 cm³ Petroläther eluieren 1,6 g einer noch nicht näher untersuchten Substanz vom Smp. 117—118°. Benzol eluiert dann 1,6 g eines farblosen Öls, das mit wenig 2-proz. alkoholischer Natriumhydroxyd-Lösung verrührt wird. Nach wenigen Minuten erstarrt das Reaktionsgemisch zu farblosen, plattenähnlichen Krystallen. Nach mehrmaligem Umlösen aus Aceton schmilzt das Produkt konstant bei 202—203°²⁾. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 100° Blocktemperatur sublimiert.

3,692 mg Subst. gaben 10,439 mg CO₂ und 3,530 mg H₂O

$C_{17}H_{28}O_2$ Ber. C 77,22 H 10,68%

Gef. „ 77,24 „ 10,70%

$[\alpha]_D = +36^\circ$ ($c = 1,0$ in Chloroform)

Es liegt die Verbindung (V) vor.

Überführung des Oxy-ketons (V) in das Dinitro-dehydro-abietan (XII).

Zu einer siedenden Isopropylmagnesiumbromid-Lösung, hergestellt aus 1,12 g Magnesium und 5,7 g Isopropylbromid in 30 cm³ trockenem Äther, wird innert 20 Minuten eine Lösung von 1 g Oxy-keton (V) in 100 cm³ trockenem Äther eintropfen gelassen. Nach 1 Stunde Kochen am Rückfluss tropft man noch 50 cm³ absolutes Benzol zu und lässt durch Abstellen des Kühlwassers im Rückflusskühler den Äther langsam abdestillieren. Die verbleibende schwach trübe Benzol-Lösung wird noch über Nacht am Rückfluss erhitzt. Nach dem Zerlegen des Reaktionsgemisches mit eiskalter, gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung wird in Äther aufgenommen und mit Wasser, 2-n. Thiosulfat-Lösung und wieder mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Der Rückstand wird nun mit 20 cm³ Eisessig und 4 cm³ Acetanhydrid 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung werden die neutralen Reaktionsprodukte an 31 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II, neutral) chromatographiert. Petroläther eluiert 430 mg farbloses Öl, das mit Tetranitromethan eine hellbraune Färbung gibt. Die mit Lösungsmitteln von steigendem Elutionsvermögen gewonnenen Eluate wurden verworfen.

430 mg dieses Öles werden anschliessend in 50 cm³ absolutem Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Nach Zugabe von 600 mg Bariumcarbonat wird am Rückfluss zum Sieden erhitzt und mit 290 mg N-Brom-succinimid (99-proz.) versetzt. Nach einer Stunde Kochen am Rückfluss wird abgekühlt und vom Succinimid und Bariumcarbonat abfiltriert. Das Lösungsmittel wird nun abdestilliert und der stark bromhaltige Rückstand (510 mg) zur Weiterverarbeitung in 50 cm³ Eisessig gelöst, die Lösung mit 3 g wasserfreiem Natriumacetat versetzt und 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Darnach saugt man den Eisessig im Vakuum ab, der Krystallbrei wird in Wasser gegossen und in Äther aufgenommen. Nach je dreimaligem Waschen mit Wasser, 2-n. Soda-Lösung und Wasser wird getrocknet und der Äther verdampft. Der ölige Rückstand wird in Petroläther durch eine Säule aus 10 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II, neutral) filtriert. Petroläther eluiert 100 mg eines farblosen Öles, das mit Tetranitromethan eine braune Färbung gibt.

Zur Nitrierung wird dieses Öl in einem Rundkolben auf 0° abgekühlt und dazu eine eiskalte Mischung von 0,6 cm³ konz. Schwefelsäure und 0,4 cm³ konz. Salpetersäure zugegeben. Nach einstündigem Belassen bei 0° wird noch 3 Stunden bei Zimmertemperatur geschüttelt. Zur Aufarbeitung giesst man das Reaktionsgemisch in eisgekühltes Wasser,

¹⁾ Das Oxyketon $C_{17}H_{28}O_2$ wurde auch noch nach den Angaben von *J. R. Hosking*, B. 69, 782 (1936) durch Ozonisierung von Manool zum Diketon $C_{17}H_{28}O_2$ (IV) und nachfolgender Cyclisation mit 2-proz. alkoholischer Natriumhydroxyd-Lösung hergestellt.

²⁾ *J. R. Hosking*, B. 69, 782 (1936) gibt den Smp. 198—199° an.

nimmt in Äther auf und wäscht neutral. Nach dreimaligem Umlösen aus Methanol erhält man lichtempfindliche, schwach gelb gefärbte Nadelchen, die bei 189–190° schmelzen. Zur Analyse wurde das Präparat im Hochvakuum bei 120° Blocktemperatur sublimiert.

3,670 mg Subst. gaben 8,932 mg CO₂ und 2,590 mg H₂O

$C_{20}H_{23}O_4N_2$ Ber. C 66,64 H 7,83%
Gef. „ 66,42 „ 7,89%

$[\alpha]_D = +58^{\circ}$ (c = 0,675 in Chloroform)

Das Präparat ist nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung mit einem aus Abietinsäure gewonnenen und weiter unten beschriebenen Dinitro-dehydro-abietan (XII) identisch.

B. Herstellung des Dinitro-dehydro-abietans (XII).

Dehydro-abietinsäure (XI). In einem Dreihalskolben, der mit Rührer und Rückflusskühler versehen ist, gibt man 42 g (0,134 Mol) frischdestillierten Abietinsäure-methylester, gelöst in 350 cm³ absolutem Tetrachlorkohlenstoff. Nach Zugabe von 55 g fein gesiebttem Bariumcarbonat wird zum Sieden erhitzt. Nun versetzt man portionenweise mit 24 g (0,135 Mol) trockenem N-Brom-succinimid und hält das ganze Reaktionsgemisch während 3 Stunden bei Siedetemperatur. Die Lösung wird anschliessend filtriert, um das Bariumcarbonat und das Succinimid zu entfernen, mit 2-n. Soda-Lösung und Wasser gewaschen und eingedampft. Man erhält so 47,0 g eines dickflüssigen, gelben Öls, das stark bromhaltig ist. Dieses wird in 250 cm³ Eisessig gelöst, dazu 50 g wasserfreies Natriumacetat zugesetzt und anschliessend 6 Stunden am Rückfluss gekocht. Nachher wird der Eisessig im Vakuum abdestilliert, der Krystallbrei in Wasser gegossen und in Äther aufgenommen. Nach der Aufarbeitung wird der ölige Rückstand in Petroläther-Benzol-Mischung (1:1) gelöst und durch eine Säule aus 100 g Aluminiumoxyd (Aktivität I) filtriert. 300 cm³ dieses Lösungsmittels eluieren 36,7 g gelbes Öl. Die späteren Fraktionen wurden verworfen, da sie beim Verseifen keine krystallisierte Dehydrosäure lieferten.

36,7 g des Esters werden mit 34 g Kaliumhydroxyd, gelöst in 200 cm³ Methanol und 10 cm³ Wasser (16,5-proz. Kalilauge), während 30 Stunden am Rückfluss gekocht. Nachdem das Methanol im Vakuum grösstenteils abgesogen worden war, wurde in Wasser gegossen und in Äther aufgenommen. Das Natriumsalz der Dehydro-abietinsäure bildet dabei eine ölige Zwischenschicht, die nach mehrmaliger Extraktion mit Wasser verschwindet. Bei der üblichen Aufarbeitung der Ätherschicht erhält man 3,2 g Unverseiftes. Der alkalische Auszug wird nun mit verdünnter Schwefelsäure kongosauer gemacht und ausgeäthert. Nach dem Verdampfen des vorher mit Natriumsulfat getrockneten Äthers verbleiben 28,6 g rohe Säure im Kolben. Zur Reinigung wurde die Substanz viermal aus Methanol-Wasser umkrystallisiert, wobei man 12,5 g Säure vom Smp. 174–176° erhielt. Ausbeute 32%. Zur Analyse wurde ein Präparat vom Smp. 176–178° im Hochvakuum bei 140° Blocktemperatur sublimiert.

3,646 mg Subst. gaben 10,674 mg CO₂ und 3,065 mg H₂O

$C_{20}H_{22}O_2$ Ber. C 79,95 H 9,39%
Gef. „ 79,89 „ 9,41%

$[\alpha]_D = +61^{\circ}$ (c = 1,269 in Chloroform)

Dehydro-abietinsäurechlorid. 5 g Säure (0,017 Mol) werden in 30 cm³ absolutem thiophenfreiem Benzol zusammen mit 10 cm³ (0,14 Mol) Thionylchlorid während 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel und das überschüssige Reagens werden darauf am Vakuum abgesogen und der Rückstand, ein hellgelbes Öl, aus einem *Hickman*-Kolben im Hochvakuum destilliert. Bei 0,1 mm Druck destillieren zwischen 153–155° 3,7 g Substanz. Eine Mittelfraktion wurde im Kragenkolben nochmals destilliert. Badtemperatur bei 0,1 mm Druck 164°.

4,585 mg Subst. gaben 12,657 mg CO₂ und 3,500 mg H₂O

$C_{20}H_{27}OCl$ Ber. C 75,33 H 8,54%
Gef. „ 75,33 „ 8,54%

Dehydro-abietinal. Zur Aufschwemmung von 800 mg 10-proz. Palladium-Bariumsulfat-Katalysator in 20 cm³ absolutem, thiophenfreiem Xylol werden 2,77 g frisch destilliertes Dehydro-abietinsäurechlorid, gelöst in 10 cm³ Xylol, zugegeben.

Durch eine Glasfilternutsche wird nun ein kräftiger Strom von trockenem Wasserstoff geleitet und die Lösung zum Sieden erhitzt. Die Reaktion wird durch Titration des frei werdenden Chlorwasserstoffs kontrolliert. Nach 40 Minuten waren 83 cm³ 0,1-n. Kalilauge neutralisiert, was einem Umsatz von 95% entspricht. Es wird vom Katalysator abfiltriert, zur Trockene verdampft, in Äther aufgenommen und mit Hydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Es konnten dabei keine sauren Produkte abgetrennt werden. Die Ätherschicht wird mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers erhält man 2,0 g ölige Substanz, die in Petroläther-Lösung durch eine Säule aus Aluminiumoxyd (Aktivität I) filtriert und aus Petroläther umkrystallisiert, Nadeln vom Smp. 53—55° liefert¹⁾. Zur Herstellung des Semicarbazons kann das Reduktionsprodukt direkt verwendet werden.

Semicarbazon des Dehydro-abietinal. 500 mg Dehydro-abietinal werden in 2 cm³ Äthylalkohol und 5 cm³ Pyridin gelöst. Darauf gibt man 6 cm³ einer Semicarbazid-acetat-Lösung aus 500 mg Semicarbazid und 700 mg Natriumacetat zu. Nach 24-stündigem Stehen wird aufgearbeitet. Beim Umkrystallisieren aus Ligroin erhält man 320 mg feine Nadeln die bei 225—226° schmelzen²⁾.

3,656 mg Subst. gaben 9,860 mg CO₂ und 2,925 mg H₂O

C₂₁H₃₁ON₃ Ber. C 73,86 H 9,15%
Gef. „ 73,60 „ 8,95%

$[\alpha]_D = +71^{\circ}$ (c = 1,038 in Chloroform)

Reduktion nach *Wolff-Kishner*. 4,0 g Dehydro-abietinal-semicarbazon werden in einem Einschlussrohr mit Natriumäthylat, hergestellt aus 3 g Natrium und 30 cm³ Äthanol, während 14 Stunden auf 200° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 3,1 g öliges Rohprodukt, das durch eine Säule aus 90 g Aluminiumoxyd (Aktivität I) chromatographiert wird. 500 cm³ Petroläther eluieren 2,6 g eines flüssigen Kohlenwasserstoffes, der zur Analyse aus einem Kragenkolben im Hochvakuum destilliert wird. Sdp. 0,05 mm 135°.

4,150 mg Subst. gaben 13,502 mg CO₂ und 4,112 mg H₂O

C₂₀H₃₀ Ber. C 88,82 H 11,18%
Gef. „ 88,79 „ 11,09%

$[\alpha]_D = +5^{\circ}$ (c = 2,822 in Chloroform)

Es liegt Dehydro-abietan³⁾ (X) vor.

Nitrierung. 1 g Dehydro-abietan werden in einem Rundkolben auf 0° abgekühlt. Dazu wird eine kalte Mischung von 6 cm³ konz. Schwefelsäure und 4 cm³ konz. Salpetersäure zugegossen. Nach einstündigem Stehen bei 0° wird weitere 2 Stunden bei Zimmertemperatur geschüttelt, wobei sich bald dünne Nadeln abscheiden. Zur Aufarbeitung wird in Wasser gegossen, in Äther aufgenommen, neutral gewaschen, der Äther getrocknet und abdestilliert. Nach dreimaligem Umlösen der Substanz aus Methanol erhält man 630 mg schwach gelbe Nadeln, die bei 187—188° schmelzen. Das Analysenpräparat wurde während 16 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

3,726 mg Subst. gaben 9,078 mg CO₂ und 2,563 mg H₂O

C₂₀H₂₈O₄N₂ Ber. C 66,64 H 7,83%
Gef. „ 66,49 „ 7,69%

$[\alpha]_D = +56^{\circ}$ (c = 0,729 in Chloroform)

Es liegt Dinitro-dehydro-abietan (XII) vor.

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

Organ.-chem. Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

¹⁾ *W. P. Campbell* und *D. Todd*, Am. Soc. 64, 928 (1942) haben das Dehydro-abietinal als ein Öl beschrieben.

²⁾ Die amerikanischen Autoren geben den Smp. 217—219° an.

³⁾ *W. P. Campbell* und *D. Todd* l. c. haben den Kohlenwasserstoff in kristalliner Form erhalten. Smp. 41—44°.

230. Zur Kenntnis der Triterpene.

(117. Mitteilung¹⁾)

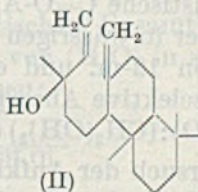
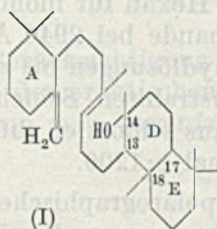
Die Konstitution des Ambreins

von O. Jeger, O. Dürst und L. Ruzicka.

(6. IX. 47.)

Im Zuge der Konstitutionsaufklärung des tricyclischen Triterpenalkohols Ambrein wurde dieser mit dem bicyclischen Diterpen Manool experimentell verknüpft, indem aus den beiden Verbindungen ein die Ringe D und E des Triterpens enthaltendes Abbauprodukt $C_{16}H_{28}O_2$ gewonnen wurde²⁾. Für das Ambrein wurde damals das Kohlenstoffgerüst I³⁾ vorgeschlagen und gleichzeitig hervorgehoben, dass in diesem Gerüst nur die Lage der an den Verknüpfungsstellen der Ringe D und E liegenden Methyl-Gruppe nicht gesichert ist. Dieses Kohlenstoffatom ist im gemeinsamen Abbauprodukt des Ambreins und Manools $C_{16}H_{28}O_2$ vorhanden, konnte aber durch die bisherigen Abbaureaktionen des Manools ebenfalls nicht erfasst werden.

In einer vorangehenden Arbeit⁴⁾ konnten wir über einen direkten Zusammenhang des Manools (II) mit der Abietinsäure berichten, deren Kohlenstoffgerüst aufgeklärt ist, und so einen vollständigen Konstitutionsbeweis für das Manool erreichen. Die beschriebenen Reaktionen erlauben ferner, die bisher nicht genau lokalisierte Methyl-Gruppe des Ambreins am Kohlenstoffatom 18 festzulegen, in Übereinstimmung mit dem von uns in der Formel I gemachten Vorschlag²⁾. Das Ambrein ist die erste cyclische Triterpenverbindung, deren Strukturformel vollständig gesichert ist.



¹⁾ 116. Mitt. Helv. **30**, 1294 (1947).

²⁾ L. Ruzicka, O. Dürst und O. Jeger, Helv. **30**, 353 (1947).

³⁾ Bei diesem Stand der Untersuchung war der Sitz des tertiären Hydroxyls, für welches die Kohlenstoffatome 13 und 14 in Betracht kamen, unsicher. E. Lederer und D. Mercier [Exper. **3**, 188 (1947)] gelang inzwischen der Beweis, dass dieser Substituent am Kohlenstoffatom 14 sitzt.

⁴⁾ O. Jeger, O. Dürst und G. Büchi, Helv. **30**, 1853 (1947).

Das so gewonnene Bild wäre noch zu vervollständigen durch ein Studium der Stereochemie des Kohlenstoffgerüsts, worüber wir in einer späteren Abhandlung berichten werden.

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

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

231. Angenäherte, spektrographische Bestimmung der Hydratationsgleichgewichtskonstanten wässriger Formaldehydlösungen

von R. Bieber und G. Trümpler.

(6. IX. 47.)

In den für polarographische Zwecke geeigneten, wässrigen Formaldehydlösungen mit einer kleineren Konzentration als 1-m. liegt nach Angaben von *Auerbach* und *Barschall*¹⁾ (kryoskopische Messungen), *Schou*²⁾ (ultravioletspektrographische Messungen), *Hibben*³⁾ (*Raman*-Spektren wässriger Formaldehydlösungen) u. a. praktisch aller Formaldehyd in hydratisierter Form als Methylenglykol $\text{CH}_2(\text{OH})_2$ vor.

Während für andere aliphatische Aldehyde, die mit Wasser ebenfalls ein Hydratationsgleichgewicht bilden, nähere Angaben über dieses Gleichgewicht in der Literatur zu finden sind — *Herold* und *Wolf*⁴⁾ fanden z. B. auf spektrographischem Weg für den Acetaldehyd in 0,1618-m. wässriger Lösung 66-proz. Hydratation bei gewöhnlicher Temperatur — sind für den Formaldehyd ausser einer groben Abschätzung keine Angaben zu finden. Während *Schou*²⁾ in nichtwässrigen, nichtpolaren Lösungsmitteln wie Hexan für monomeres CH_2O die charakteristische $\text{C}=\text{O}$ -Absorptionsbande bei 2940 Å beobachten konnte, fand er in wässrigen Formaldehydlösungen bis zu einer Konzentration von 12-m. und einer durchstrahlten Schicht von 6 cm Länge keine selektive Absorption. Daraus schloss er auf ein Verhältnis von $(\text{CH}_2\text{O}):(\text{CH}_2(\text{OH})_2)$ von maximal 1:1200.

Beim Versuch der Aufklärung der polarographischen Anomalien des Formaldehyds in wässriger Lösung, die von den Verfassern in dieser Zeitschrift bereits beschrieben wurde⁵⁾, war es wünschenswert,

¹⁾ *F. Auerbach* und *H. Barschall*, Arb. kais. Gesundheitsamt, **22**, 594 (1905).

²⁾ *S. A. Schou*, C. r. **184**, 1453, 1684 (1927); J. chim. phys. **26**, 72 (1929).

³⁾ *J. H. Hibben*, Am. Soc. **53**, 2418 (1931).

⁴⁾ *Herold* und *Wolf*, Z. physikal. Ch. [B] **12**, 192 (1931); **5**, 124 (1929); **18**, 266 (1932).

⁵⁾ *R. Bieber* und *G. Trümpler*, Helv. **30**, 706, 971 (1947).

über das Hydratationsgleichgewicht des Formaldehyds nähere Werte zu besitzen. Zu diesem Zweck wurde von der Möglichkeit der idealen Gleichgewichtsbestimmung durch Absorptionsmessungen im Ultravioletten Gebrauch gemacht. Im Gegensatz zur Polarographie ist bei der U. V.-Spektrographie in Lösungen kein Materialverbrauch vorhanden, der ein sich schnell einstellendes Gleichgewicht stören könnte.

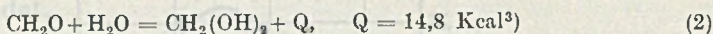
Unter Verwendung des *Beer-Lambert'schen* Gesetzes

$$\log \frac{I_0}{I} = \epsilon \cdot c \cdot d \quad (1)$$

kann bei Kenntnis des molaren Extinktionskoeffizienten ϵ die Absorptionsspektrographie bekanntlich zu Konzentrationsmessungen verwendet werden.

Es bedeuten in (1) I_0 die eingestrahlte, I die aus der Lösung austretende Lichtintensität, c die Konzentration der absorbierenden Substanz in Mol/L und d die Länge der durchstrahlten Schicht in cm.

Die von *Schou*¹⁾ verwendete 12-m. Lösung enthält vor allem Formaldehydpolymere. In den polarographisch verwendeten, höchstens 1-m. Lösungen sind aber praktisch keine polymeren Formen neben der monomeren Form vorhanden²⁾. In so verdünnten Lösungen ist das Gleichgewicht



sehr stark zugunsten der rechten Seite der Gleichung (2) eingestellt. Die zur Verwendung der Gleichung (1) messbare, selektive Absorption der C=O-Gruppe entsteht aber nur durch unhydratisiertes CH_2O . Um unter diesen Umständen messen zu können, ist einerseits eine möglichst lange Lösungsschicht zu wählen, andererseits durch Erhöhung der Temperatur das Gleichgewicht nach (2) nach links zu verschieben. Für das Gleichgewicht gilt:

$$K' = \frac{(\text{CH}_2\text{O})(\text{H}_2\text{O})}{(\text{CH}_2(\text{OH})_2)} \quad (3)$$

Unter Berücksichtigung der analytischen Gesamtkonzentration $(\text{CH}_2\text{O})_a$ und der praktischen Konstanz von (H_2O) in so verdünnten Lösungen kann man vereinfacht schreiben:

$$K'' = \frac{(\text{CH}_2\text{O})}{(\text{CH}_2\text{O})_a - (\text{CH}_2\text{O})} \quad (4)$$

Für den Temperaturkoeffizienten der Gleichgewichtskonstanten K'' gilt die Beziehung von *van t'Hoff*, die integriert lautet:

$$\log K'' = - \frac{Q}{4,573} \cdot \frac{1}{T} + \text{Konst.} \quad (5)$$

¹⁾ S. A. Schou, C. r. **184**, 1453, 1684 (1927); J. chim. phys. **26**, 72 (1929).

²⁾ F. Auerbach und H. Barschall, l. c.

³⁾ J. F. Walker, Am. Soc., **55**, 2821, 2825 (1933).

Für benachbarte Temperaturen kann Q in erster Annäherung als temperaturunabhängig angesehen werden. Somit ist gemäss Gleichung (5) im $\log K''-1/T$ -Diagramm eine Gerade zu erwarten, aus deren Neigung der Wert für die Hydratisierungs- bzw. Dehydratisierungswärme annähernd richtig zu berechnen ist. Durch Extrapolation kann somit der Wert für $\log K''$ und damit für K'' selbst für jede beliebige Temperatur angenähert erhalten werden.

Die im experimentellen Teil näher beschriebenen Messungen ergaben folgendes:

Die verwendeten, 0,87-m. wässrigen Formaldehydlösungen¹⁾ zeigen bei 20° C in einer Schicht von 70 cm noch keine selektive Absorption. Mit steigender Temperatur tritt aber die erwartete C=O-Absorptionsbande allmählich immer mehr auf. Oberhalb 50° C wird sie bequem ausmessbar. Fig. 1 zeigt die breite Bande als Extinktionskurve für 54° C.

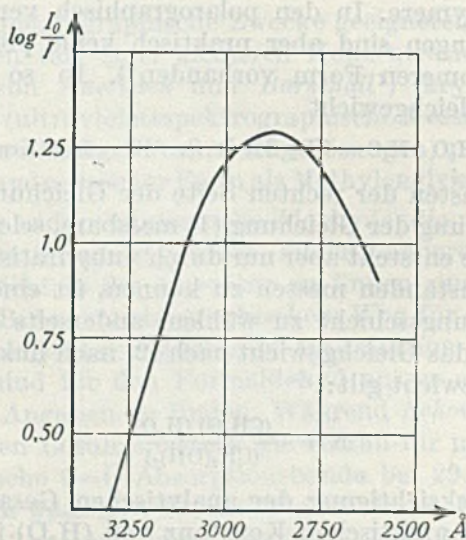


Fig. 1.

Die U. V.-Absorptionsbande wässriger Formaldehydlösung bei 54° C.

Tabelle 1 enthält die bei 3 verschiedenen, benachbarten Temperaturen gefundenen Messwerte.

Das Absorptionsmaximum liegt wie erwartet bei etwas kürzeren Wellen als in Hexan (2940 Å nach *Schou*). Es ist aber längerwellig

¹⁾ Hergestellt durch Einleiten von Formaldehyddämpfen von therm. zersetztem, neutralem Paraformaldehyd im N_2 -Strom in dest. Wasser. Gehaltsbestimmungen der Lösungen nach der Jod-Methode (*Signer*, *Helv.* 13, 44 (1930)).

als dasjenige von Acetaldehyd, wofür *Schou*¹⁾ 2934 Å in Hexan und 2778 Å in Wasser angibt. Dies entspricht auch dem Unterschied der polarographischen Halbwellenpotentiale der beiden Aldehyde.

Tabelle 1.
(CH₂O)_a = 0,87·m², d = 70 cm, ε_{max.} = 13,5

t ° C	log $\frac{I_0}{I}$	λ _{max.} Å	(CH ₂ O) m.	K''
54	1,28	2880	1,37 × 10 ⁻³	1,58 × 10 ⁻³
58	1,74	2885	1,86 × 10 ⁻³	2,14 × 10 ⁻³
64	2,45	2890	2,62 × 10 ⁻³	3,01 × 10 ⁻³

Der zur Berechnung von (CH₂O) und daraus von K'' nötige, molare Extinktionskoeffizient wurde zu 13,5 geschätzt. Diese Schätzung beruht auf Werten, die von *Herold* und *Wolf*³⁾ für die nächst höheren Aldehyde in der Fettsreihe in Heptan gefunden wurden und die in Tabelle 2 zusammengestellt sind. In Wasser sind die Werte höher anzunehmen. Für Propionaldehyd schätzten die beiden Autoren log ε_{max.} in Wasser zu 1,31 unter der Voraussetzung, dass keine Hydratation stattfindet.

Tabelle 2.

log ε _{max.}	Aldehyd
1,23	CH ₃ CHO
1,25	CH ₃ CH ₂ CHO
1,27	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CHO

Da allgemein die Eigenschaften der gesättigten Aldehyde beim Übergang vom Formaldehyd zum Acetaldehyd die grössten Unterschiede zeigen, während sie beim weiteren Fortschreiten in der homologen Reihe sich nicht mehr stark verändern, dürfte der für Formaldehyd in wässriger Lösung angenommene Wert für log ε_{max.} = 1,13 bzw. für ε_{max.} = 13,5 in der richtigen Grösse liegen.

Wenn man die Werte von log K'' gegen die zugehörigen Werte von 1/T graphisch aufträgt, so erhält man 3 Punkte, die zusammen ganz gut eine Gerade bestimmen. Aus deren Neigung kann unter

¹⁾ S. A. Schou, C. r. **184**, 1453, 1684 (1927); J. chim. phys. **26**, 72 (1929).

²⁾ Alle Werte der Tabelle 1 beziehen sich auf die gleiche Konzentration. Da der Temperatur-Koeffizient der Extinktion sehr gross ist, musste bei der höchsten Temperatur eine kleinere Konzentration gewählt und die Extinktion umgerechnet werden.

³⁾ *Herold* und *Wolf*, Z. physikal. Ch. [B] **12**, 192 (1931); **5**, 124 (1929); **18**, 266 (1932).

Verwendung von Gleichung (5) die Hydratationswärme Q zu 14,6 Kcal bestimmt werden. Dieser Wert stimmt mit den Literatur-Angaben überraschend gut überein, was aber zu einem guten Teil einem Zufall zuzuschreiben ist, da die Genauigkeit der beschriebenen Methode recht bescheiden ist. Für K'' bei 20° C wurde schliesslich folgender Wert ermittelt:

$$K''_{20} \cong 10^{-4}$$

Experimenteller Teil¹⁾.

Die Messungen erfolgten mit einem mittleren *Hilger*-Quarz-Spektrographen nach der Methode von *v. Halban*²⁾ mit einem rotierenden Sektor, der die gewünschten Extinktionswerte für reines Wasser als Vergleichsflüssigkeit einstellen lässt, und einer Wasserstofflampe nach *Almasy*³⁾.

Die Ausmessung der Platten (Agfa-Isochrom 18/10° DIN) bezüglich der Stellen gleicher Schwärzung von Lösung und Lösungsmittel erfolgte mit einem photoelektrischen Gerät. Als Wellenlängennormal diente das Spektrum einer Hg-Dampflampe, das auf jeder Platte mit aufgenommen wurde. Bei passend eingestelltem Spektrographenspalt mussten die Belichtungszeiten den Temperaturen angepasst werden, um gut ausmessbare Schwärzungen zu bekommen.

Das verwendete Absorptionsrohr bestand aus einem geraden, 70 cm langen Rohr aus gewöhnlichem Glas mit einem Einfüllstutzen. Das ganze Rohr wurde von einem mit Gummistopfen abgedichteten Messingrohr als Heizmantel umgeben, der mit Asbest isoliert war. Die beiden planparallel geschliffenen Glasrohrenden wurden durch aufgedrückte Quarzplättchen verschlossen. Die zur Dichtung nötigen Gummiringe wurden vorerst in Formaldehydlösung und in dest. Wasser ausgekocht. Diese Quarzplättchen konnten mit Hilfe von Schrauben in ihren Fassungen an Halteflanschen genau parallel justiert werden, was durch Beobachtung des ein- und austretenden Lichtfleckes kontrolliert werden konnte. Präzise Justierung im Strahlengang war sehr wichtig, sollte nicht ein Teil des Lichtes im engen Glasrohr durch Brechung verloren gehen. Das an einem Stativ befestigte Rohr wurde mit einem Umwälzthermostaten verbunden und auf die gewünschte Temperatur gebracht.

Um die mit dem beschriebenen Absorptionsrohr, das zu den Messungen verwendet wurde, nötigen, zeitraubenden Justierungen und unbequemen Entleerungen und Füllungen zu umgehen, wurde ein neues Absorptionsgerät mit 2 gleichartigen Rohren aus Jenaer Geräteglas entworfen und gebaut. Es ist in Fig. 2 dargestellt. Die beiden Rohre, die auf einem Wagen aufgebaut sind, der als Heizmantel dient und auf Rollen verschiebbar ist, können so abwechselnd in den Strahlengang gebracht werden. Das eine Rohr dient zur Aufnahme der Lösung, das andere für das Lösungsmittel. Die durch Quarzfenster abgeschlossenen, 3 cm weiten Glasrohre, deren Enden etwas verdickt und sehr präzise und parallel geschliffen sind, können nun leicht im Strahlengang justiert werden. Zur Füllungserneuerung durch die Ein- und Auslaufstutzen brauchen die Rohre nicht entfernt zu werden. Alle weiteren Einzelheiten des Gerätes wie Dichtungen usw. sind aus Fig. 2 zu entnehmen.

¹⁾ Dem Physikalisch-chemischen Institut der Universität Zürich und insbesondere Herrn Dr. *K. Wieland* sei für die Zurverfügungstellung der optischen Instrumente und die wertvollen Ratschläge nochmals bestens gedankt.

²⁾ *Mohler*, Optische Methoden des Chemikers.

³⁾ *Helv. phys. acta* **10**, 471 (1937).

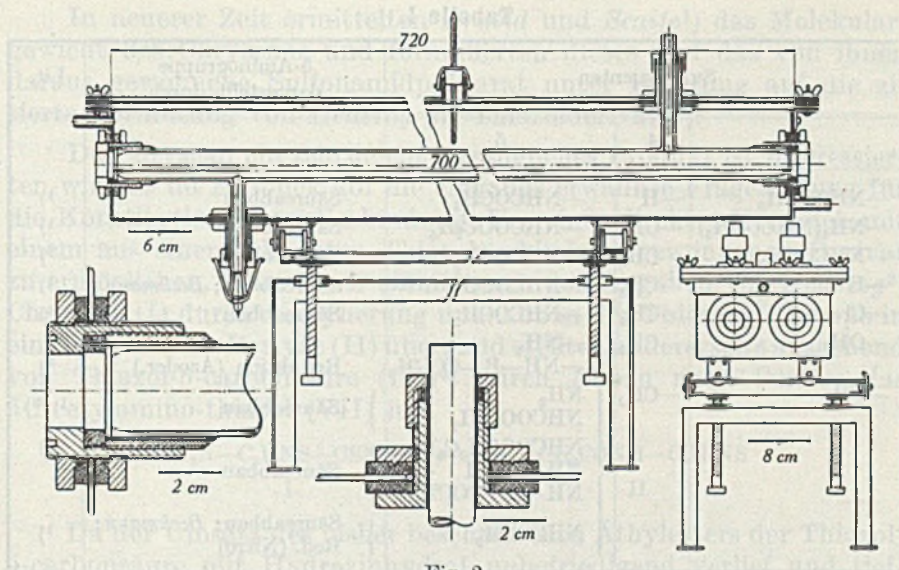


Fig. 2.

Belichtungsrohr für Absorptionsmessungen.

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

232. Über Derivate des 5-Amino-thiazols I

von H. Erlenmeyer, W. Mengisen und B. Prijs.

(10. IX. 47.)

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über die tuberkulostatische Wirkung primärer Amine aromatischer Ringsysteme¹⁾ war es für uns von Interesse, eine Reihe von Derivaten des 5-Amino-thiazols herzustellen.

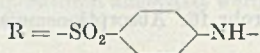
Verbindungen, die sich vom 5-Amino-thiazol ableiten, sind von verschiedenen Autoren durch Abbau der entsprechenden Thiazol-5-carbonsäuren, durch Reduktion von 5-Nitro- bzw. 5-Azo-thiazol-derivaten oder durch *Beckmann*'sche Umlagerung der Oxime von 5-Acetyl-thiazol-Verbindungen gewonnen worden. Diese bisher beschriebenen 5-Amino-thiazol-Derivate sind in der folgenden Tabelle 1 zusammengestellt²⁾.

¹⁾ H. Bloch, H. Lehr und H. Erlenmeyer, *Helv.* **28**, 1406 (1945), H. Erlenmeyer, H. Schulthess und H. Bloch, *Helv.* **30**, 1336 (1947).

²⁾ Die von H. Weidel und L. Niemitowicz, *M.* **16**, 721 (1895), beschriebenen Körper sind in dieser Tabelle nicht berücksichtigt, da deren Konstitution nicht feststeht.

Tabelle I.

Substituenten			5-Aminogruppe dargestellt durch	Lit.
2	4	5		
—NHCOCH ₃	—H	—NHCOCH ₃	Säureabbau	1)
—NH ₂ (NHCOCH ₃)	—CH ₃	—NHCOOC ₂ H ₅	Säureabbau	1)
—NHCOCH ₃	—CH ₃	—NHCOCH ₃	Säureabbau	1)
—H	—CH ₃	—NHCOCH ₃	Säureabbau; <i>Beckmann</i>	1)
—Cl	—CH ₃	—NHCOCH ₃	Säureabbau	1)
—OH	—CH ₃	—NH ₂		
		—NH—R—COCH ₃	Reduktion (Azoder.)	1)
—CH ₃	—CH ₃	NH ₂	Säureabbau	1) 2)
		NHCOOC ₂ H ₅		
		NHCOOCH ₂ C ₆ H ₅	Säureabbau	2)
		NH—R—H		
		NH—R—COCH ₃	Säureabbau; <i>Beckmann</i> ; Red. (Nitro)	1)
		NHCOCH ₃		



Eine Verbindung, deren Konstitution noch nicht mit Sicherheit ermittelt ist, von der aber vermutet wird, dass ihr die Struktur eines 5-Amino-thiazol-Derivats zukommt, ist das aus H₂S und KCN sich bildende „Chrysean“.

*Wallach*³⁾ hat dieses Produkt zuerst beschrieben und analysiert. Um die Aufklärung der Konstitution bemühen sich eine Reihe von Arbeiten von *G. Hellsing*⁴⁾. Dieser Autor stellt fest, dass auch aus Thioformamid und KCN die gleiche Verbindung erhalten wird, vermerkt aber, seine Untersuchungen abschliessend:

„Berücksichtigt man ferner die Darstellung des Chryseans aus Thioformamid, so bleiben, wenn man eine Wanderung der Schwefel- oder Stickstoff-Atome nicht annimmt, nur zwei Möglichkeiten zur Erklärung der Konstitution des Chryseans übrig. Im ersten Falle würde das Chrysean den echten Thiazolen zugehören und demgemäss als das Thiamid der β -Amino-thiazol- μ -carbonsäure⁵⁾ zu betrachten sein; im zweiten Falle wäre es ein Derivat der Isothiazolreihe und als das Thiamid der μ -Amino-isothiazol- α -carbonsäure anzusprechen. Welche dieser beiden Auffassungen vorzuziehen ist, habe ich noch nicht entscheiden können. Doch scheint mir besonders das Verhalten des Acetyl-amino-thiazols bei der Bromierung für die letztere zu sprechen⁶⁾.“

1) *K. Ganapathi* und *A. Venkataraman*, Proc. Ind. Acad. Sci. [A] **22**, 343 (1945).

2) *K. A. Jensen* und *O. R. Hansen*, Dansk Tidsskr. Farmac. **17**, 189 (1943); C. **1944**, II, 19.

3) *O. Wallach*, B. **7**, 902 (1874).

4) *G. Hellsing*, B. **32**, 1497 (1899); B. **33**, 1774 (1900); B. **36**, 3546 (1903).

5) D. i. 5-Amino-thiazol-2-carbonsäure-thioamid.

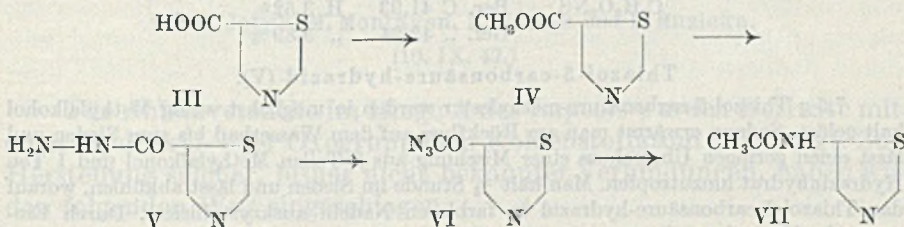
6) Vgl. auch *V. Meyer* und *P. Jacobson*, Lehrbuch der organischen Chemie, Berlin und Leipzig 1923, Bd. II, 3, S. 533, Anm. 1.

In neuerer Zeit ermittelten *Arnold* und *Scaife*¹⁾ das Molekulargewicht des Chryseans und formulierten dieses und das von ihnen daraus gewonnene Sulfonamidpräparat unter Berufung auf die zitierte Vermutung von *Hellsing* als Thiazolderivate²⁾.

Da Chrysean ein sehr leicht zugängliches Produkt ist, interessierten wir uns im Hinblick auf die eingangs erwähnte Fragestellung für die Konstitution dieser Verbindung. Um einen direkten Vergleich mit einem aus einer bekannten Thiazolverbindung gewonnenen Derivat zu ermöglichen, führten wir einmal nach den Angaben von *Hellsing*³⁾ Chrysean (I) durch Acetylierung und Abbau der Thioamid-Gruppe in ein Acetylamino-Derivat (II) über, und stellten andererseits ausgehend von Thiazol-5-carbonsäure (III)⁴⁾ durch Abbau nach *Curtius* das 5-Acetylamino-thiazol (VII) her.



Da der Umsatz des bisher beschriebenen Äthylesters der Thiazol-5-carbonsäure mit Hydrazinhydrat unbefriedigend verlief und tiefrote Nebenprodukte ergab, stellten wir zunächst aus der Säure mit Diazomethan den Methylester (IV) dar, der im Gegensatz zum flüchtigen Äthylester ein fester Körper vom Smp. 68-69° (Sdp. _{11mm} 98-99°) ist und mit Hydrazinhydrat in methylalkoholischer Lösung in guter Ausbeute das Hydrazid (V) vom Smp. 157—159° ergab.



Durch Umsatz des in HCl gelösten Hydrazids mit NaNO₂ erhielten wir das Säureazid (VI) (Smp. 103° unter Gasentwicklung), das beim Kochen mit einem grossen Überschuss einer Mischung von Eisessig und Essigsäure-anhydrid 5-Acetylamino-thiazol (VII) vom Smp. 159—160° ergab⁵⁾.

¹⁾ *M. H. M. Arnold* und *C. W. Scaife*, Soc. 1944, 103.

²⁾ Vgl. auch *J. V. Dubský*, *A. Okáč*, *B. Okáč* und *J. Trtílek*, Z. analyt. Ch. 98, 184 (1934); *J. V. Dubský*, *J. Trtílek* und *A. Okáč*, Mikroch. 15 (N. F. 9), 99 (1934).

³⁾ *G. Hellsing*, B. 36, 3546 (1903).

⁴⁾ *H. Erlenmeyer* und *H. v. Meyenburg*, Helv. 20, 204 (1937).

⁵⁾ 4-Acetylamino-thiazol schmilzt bei 175—176°, vgl. *H. Erlenmeyer* und *D. Markees*, Helv. 29, 1229 (1946); eine Mischprobe mit II schmolz bei 129—140°; 2-Acetylamino-thiazol schmilzt bei 208°, vgl. *K. A. Jensen* und *Th. Thorsteinsson*, Dansk Tidsskr. Pharmac. 15, 41 (1941); C. 1941, I, 3510.

Der Mischschmelzpunkt mit einem nach *Hellsing*¹⁾ dargestellten Acetylamino-Derivat II aus Chrysean vom Smp. 159—160° (Lit. 162°) lag bei 158—159°.

Der angeführte Vergleich belegt für Chrysean einmal, dass es sich um ein Thiazolderivat handelt und sodann, dass die Aminogruppe sich in 5-Stellung befindet.

Für die Stellung der Thioamid-Gruppe führt *Hellsing*¹⁾ Versuche an, durch die es wahrscheinlich wird, dass Amino- und Thioamid-Gruppe nicht an benachbarten C-Atomen sich befinden. Demzufolge würde die Thioamid-Gruppe in 2-Stellung und Chrysean als 5-Amino-thiazol-2-carbonsäure-thioamid aufzufassen sein.

Über einige neue Derivate des Chryseans werden wir demnächst berichten.

Experimenteller Teil.

Thiazol-5-carbonsäure-methylester (IV).

10 g Thiazol-5-carbonsäure werden in einem Kolben mit Äther überschichtet. Dazu wird unter Eiskühlung und Schütteln solange ätherische Diazomethanlösung gegeben, bis die Stickstoffentwicklung aufhört. Der entstehende Ester geht im Gegensatz zur in Äther unlöslichen Säure sofort in Lösung. Man gießt die Esterlösung von der nicht umgesetzten Säure ab, trocknet mit Natriumsulfat und destilliert den Äther auf dem Wasserbad ab. Der rohe Methylester wird sodann im Vakuum destilliert und das sofort erstarrende Destillat aus viel Petroläther umkrystallisiert, wobei man 7,5 g farblose Krystalle vom Smp. 68—69° erhält.

3,895 mg Subst. gaben	5,890 mg CO ₂	und	1,354 mg H ₂ O
C ₅ H ₅ O ₂ NS	Ber. C 41,93	H 3,52%	
	Gef. „ 42,24	„ 3,89%	

Thiazol-5-carbonsäure-hydrazid (V).

7,5 g Thiazol-5-carbonsäure-methylester werden in möglichst wenig Methylalkohol kalt gelöst. Sodann erwärmt man am Rückfluss auf dem Wasserbad bis zum Sieden und lässt einen geringen Überschuss einer Mischung aus 2 Teilen Methylalkohol und 1 Teil Hydrazinhydrat hinzutropfen. Man hält ½ Stunde im Sieden und lässt abkühlen, worauf das Thiazol-5-carbonsäure-hydrazid in farblosen Nadeln auskrystallisiert. Durch Einengen der Mutterlauge lassen sich weitere Mengen Hydrazid gewinnen. Beim Stehenlassen an der Luft färbt sich das Hydrazid rot. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus Methylalkohol beträgt die Ausbeute 6,5 g. Schmelzpunkt 157—159°.

3,612 mg Subst. gaben	4,420 mg CO ₂	und	1,116 mg H ₂ O
0,720 mg Subst. gaben	0,190 cm ³ N ₂	(26°, 742 mm)	
C ₄ H ₅ ON ₃ S	Ber. C 33,56	H 3,50	N 29,35%
	Gef. „ 33,40	„ 3,45	„ 29,41%

Thiazol-5-carbonsäure-azid (VI).

5 g Thiazol-5-carbonsäure-hydrazid werden in HCl (10 cm³ konz. HCl und 20 cm³ Wasser) aufgenommen und in einem Dreihalskolben unter Kühlung mit Eis-Kochsalz und mechanischem Rühren allmählich mit einer Lösung von 3,5 g Natriumnitrit in 10 cm³ Wasser versetzt. Die Temperatur soll nicht über 0° steigen. Hierbei scheiden sich 2,2 g Säureazid in pulveriger Form ab. Durch Ausäthern können noch weitere 1,2 g Azid gewonnen werden. Das Thiazol-5-carbonsäure-azid schmilzt bei 103° unter Gasentwicklung; grössere Mengen explodieren heftig beim Erhitzen.

¹⁾ *G. Hellsing*, B. 36, 3546 (1903).

5-Acetyl-amino-thiazol (VII).

1 g Thiazol-5-carbonsäure-azid wird mit einer Mischung von 6 cm³ Eisessig und 30 cm³ Essigsäure-anhydrid versetzt und am Rückfluss 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Die Lösung färbt sich dabei dunkelbraun. Man entfernt sodann die flüssigen Anteile des Reaktionsgemisches durch Eindampfen im Vakuum. Der Rückstand wird bis zur schwach alkalischen Reaktion mit Sodalösung versetzt und dann zur Entfernung des nicht umgesetzten Azids ausgeäthert. Die alkalische Lösung wird wiederum im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand einer sorgfältigen Sublimation bei 175° Badtemperatur und 14 mm unterworfen. Das 5-Acetyl-amino-thiazol sublimiert hierbei in farblosen Blättchen, welche nach Umkrystallisieren aus einer Mischung von Benzol und Petroläther bei 159–160° schmelzen. Ausbeute ca. 150 mg.

1,731 mg Subst. gaben 0,310 cm³ N₂ (28°, 741 mm)

C₅H₆ON₂S Ber. N 19,70 Gef. N 19,80%

Der Mischschmelzpunkt mit einem nach *Hellsing* aus Chrysean gewonnenen Präparat (II) vom Smp. 159–160° lag bei 158–159°.

Die Mikroanalysen verdanken wir dem mikrochemischen Laboratorium der Chemischen Anstalt.

Universität Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

233. Zur Kenntnis der Triterpene.

(118. Mitteilung¹⁾)

Herstellung der epimeren Lupanole-4 und des epi-Lupanols-2

von O. Jeger, M. Montavon, R. Nowak und L. Ruzicka.

(10. IX. 47.)

Für Abbauprobieren im Ringe A des Lupeols wurden Derivate mit einer Hydroxyl- oder Oxogruppe am Kohlenstoffatom 4 benötigt. Zur Herstellung solcher, bisher nicht bekannter Verbindungen, haben wir den folgenden Weg eingeschlagen.

Das leicht zugängliche Lupanol-benzoat (I) spaltet beim kurzen Erhitzen auf 330° Benzoesäure ab unter Bildung eines ungesättigten Kohlenwasserstoffs C₃₀H₅₀ (II). Dieses Produkt ist isomer mit γ -Lupen, das bei der Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf Lupanol unter Umlagerung des Kohlenstoff-Gerüsts entsteht²⁾. Der Kohlenwasserstoff II lässt sich leicht zum α -Lupan (III) hydrieren, welches vor einiger Zeit durch Reduktion von Lupanon (IV) nach *Wolff-Kishner* bereitet wurde³⁾. Da bei der letzten Reaktion erfahrungsgemäss keine Umlagerungen des Kohlenstoffgerüsts stattfinden, so ist im Kohlenwasserstoff II das unveränderte Skelett des Lupanols sichergestellt.

¹⁾ 117. Mitt. Helv. 30, 1859 (1947).

²⁾ L. Ruzicka, O. Jeger und W. Huber, Helv. 28, 942 (1945); I. M. Heilbron, T. Kennedy und F. S. Spring, Soc. 1938, 329.

³⁾ J. M. Heilbron, T. Kennedy und F. S. Spring, Soc. 1938, 329.

Der Beweis für die Lage der Doppelbindung in II liess sich auf folgendem Wege erbringen. Bei der Oxydation mit Phthalmonopersäure entsteht ein Oxyd $C_{30}H_{50}O$, das bei der Umsetzung mit Bromwasserstoffsäure ein Bromhydrin $C_{30}H_{51}OBr$ liefert. Durch Reduktion des letzteren mit *Raney-Nickel* entstand eine mit Lupanol isomere Verbindung $C_{30}H_{52}O$ (V). Es liess sich zeigen, dass in V das noch unbekannte epi-Lupanol¹⁾ vorliegt, welches wir zum Vergleich auf folgendem direkten Wege bereiteten. Das durch Oxydation des Lupanols mit Chromsäure erhaltliche Lupanon reduzierten wir mit Aluminiumisopropylat nach *Meerwein-Ponndorf* zum Gemisch der epimeren Alkohole, welches sich chromatographisch in Lupanol und epi-Lupanol trennen liess.

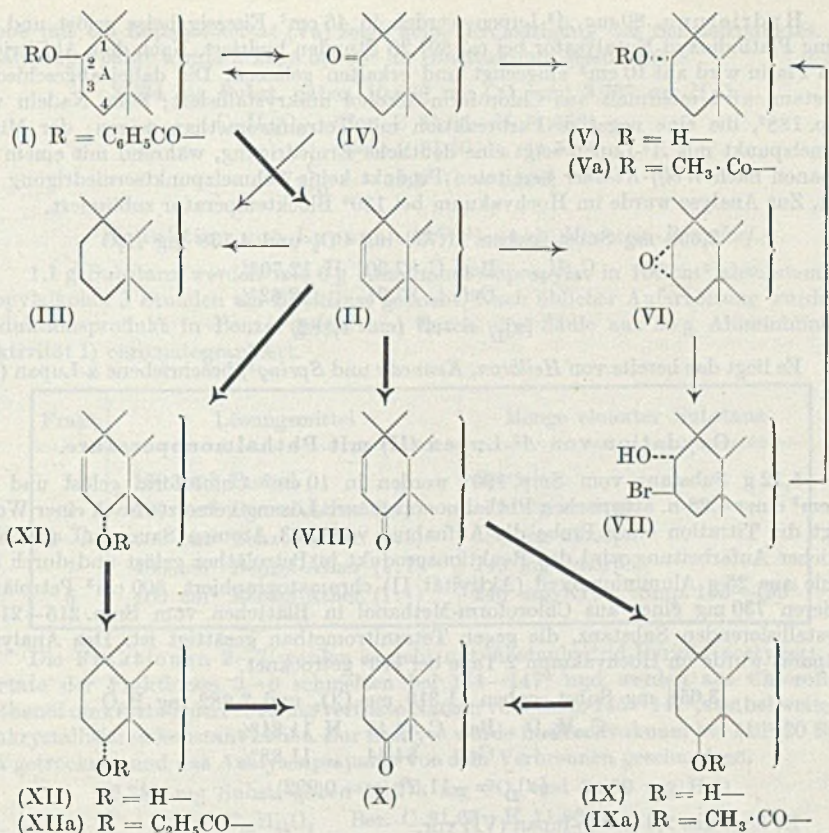
Dadurch ist die Lage der Doppelbindung des Kohlenwasserstoffs II zwischen den Kohlenstoffatomen 2 und 3 festgelegt; dem Oxyd des Δ^2 -Lupens kommt dann die Teilformel VI zu und im Bromhydrin liegt das 2-epi-Oxy-3-brom-lupan (VII) vor.

Durch Umsetzung mit Selendioxyd in Dioxan bei 200° kann aus Δ^2 -Lupen ein α, β -ungesättigtes Keton hergestellt werden, welches ebenfalls, aber in schlechterer Ausbeute, bei der Oxydation mit Chromsäure entsteht. Wir konnten uns überzeugen, dass in dem Oxydationsprodukt, welchem offenbar die Formel VIII zukommt, das unveränderte Kohlenstoff-Gerüst des Lupeols vorliegt; das α, β -ungesättigte Keton liefert nämlich bei der katalytischen Hydrierung als Hauptprodukt das α -Lupan (III). Bei der Hydrierung unter milderen Bedingungen entsteht neben wenig α -Lupan das gesuchte Lupanol-4 (IX). Das Hydroxyl in IX erweist sich als sehr reaktionsträge; es kann nämlich erst in der Wärme mit Acetanhydrid-Pyridin zum Acetat IXa verestert werden. Durch vorsichtige Behandlung mit Chromsäure wird IX zum Lupanon-4 (X) oxydiert.

Das epimere Lupanol-4 liess sich auf folgendem Wege gewinnen. Bei der Oxydation des Δ^2 -Lupens mit Selendioxyd in Propionsäure-Lösung bildet sich eine ungesättigte Verbindung $C_{33}H_{54}O_2$, in der sehr wahrscheinlich der Propionsäure-ester XI vorliegt. Durch Hydrierung mit Platindioxyd-Katalysator entsteht daraus der gesättigte Ester XIIa, der alkalisch zu XII verseift wurde. Die so gewonnene Verbindung $C_{30}H_{52}O$ ist mit Lupanol-4 (IX) epimer, da sie bei der Oxydation mit Chromsäure das Keton X liefert.

Wir danken der *Rockefeller Foundation* in New York für die Unterstützung dieser Arbeit.

¹⁾ Auf die relative Lage der Hydroxyle bei den epimeren Paaren der 2- und 4-Lupane in bezug auf die anderen Asymmetriezentren werden wir in späteren Abhandlungen zurückkommen.



Experimenteller Teil¹⁾.

Thermische Zersetzung von Lupanol-benzoat (I)²⁾.

2 Ansätze zu je 500 mg Lupanol-benzoat werden bei Atmosphärendruck 30 Minuten auf 320–330° erhitzt (gemessen im Metallbad). Zur Verseifung des nicht zersetzten Benzoats wird hierauf mit 100 cm³ 10-proz. alkoholischer Kalilauge 3 Stunden am Rückfluss gekocht, das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt in Petroläther gelöst und durch eine Säule von 30 g Aluminiumoxyd (Aktivität I) chromatographiert. 400 cm³ Petroläther eluieren 720 mg Substanz, die aus Chloroform-Alkohol umkristallisiert werden: farblose Blättchen vom Smp. 192–193°, die mit Tetranitromethan eine schwache Gelbfärbung geben. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 160° Blocktemperatur sublimiert.

3,729 mg Subst. gaben 11,973 mg CO₂ und 4,119 mg H₂O

C₃₀H₅₀ Bcr. C 87,73 H 12,27%

Gef. „ 87,62 „ 12,36%

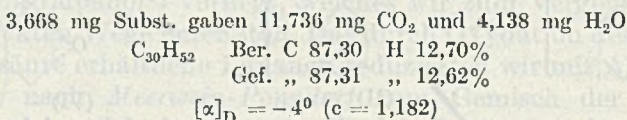
$[\alpha]_D = +13,9^0$ (c = 0,98)

Es liegt Δ^2 -Lupen (II) vor.

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden in einer im Hochvakuum zugeschmolzenen Kapillare bestimmt. Die spez. Drehungen wurden in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge bestimmt.

²⁾ Soc. 1938, 329.

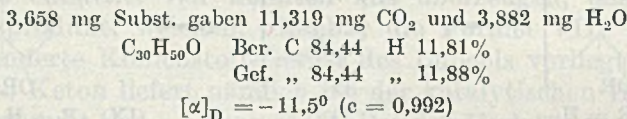
Hydrierung. 80 mg Δ^2 -Lupen werden in 45 cm³ Eisessig heiss gelöst und mit 15 mg Platindioxyd-Katalysator bei ca. 80° 20 Stunden hydriert. Nach dem Abfiltrieren vom Platin wird auf 10 cm³ eingengt und erkalten gelassen. Die dabei abgeschiedene Substanz wird mehrmals aus Chloroform-Alkohol umkrystallisiert; feine Nadeln vom Smp. 188°, die eine negative Farbreaktion mit Tetranitromethan zeigen; der Mischschmelzpunkt mit Δ^2 -Lupen zeigt eine deutliche Erniedrigung, während mit einem aus Lupanon nach *Wolff-Kishner* bereiteten Produkt keine Schmelzpunktserniedrigung eintritt. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 150° Blocktemperatur sublimiert.



Es liegt das bereits von *Heilbron, Kennedy und Spring*¹⁾ beschriebene α -Lupan (III) vor.

Oxydation von Δ^2 -Lupen (II) mit Phthalmonopersäure.

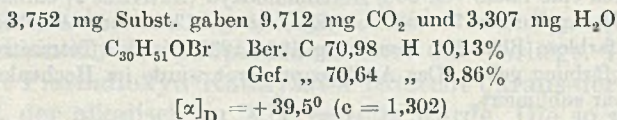
1,12 g Substanz vom Smp. 190° werden in 10 cm³ Chloroform gelöst und mit 50 cm³ einer 4,28-n. ätherischen Phthalmonopersäure-Lösung versetzt. Nach einer Woche zeigt die Titration einer Probe die Aufnahme von 0,93 Atomen Sauerstoff an. Nach üblicher Anfarbung wird das Reaktionsprodukt in Petroläther gelöst und durch eine Säule aus 25 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert. 500 cm³ Petroläther eluieren 730 mg einer aus Chloroform-Methanol in Blättchen vom Smp. 215–216,5° krystallisierenden Substanz, die gegen Tetranitromethan gesättigt ist. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum 2 Tage bei 110° getrocknet.



Es liegt das 2,3-Oxido-lupan (VI) vor.

Umsetzung von 2,3-Oxido-lupan (VI) mit Bromwasserstoff.

200 mg Substanz werden in 3 cm³ Chloroform gelöst, mit 3 cm³ einer 33-proz. Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig versetzt und 30 Minuten stehen gelassen. Die Lösung wird dann mit viel Äther verdünnt und erschöpfend mit Wasser gewaschen. Aus Chloroform-Methanol erhält man lange Nadeln, die bei 126–132° sintern und erst bei 178–180° schmelzen. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum 24 Stunden bei 85° getrocknet.



Es liegt das epi-2-Oxy-3-brom-lupan (VII) vor.

Katalytische Hydrierung des epi-2-Oxy-3-brom-lupans (VII).

100 mg Substanz werden in 30 cm³ Feinsprit und 8 cm³ Dioxan gelöst und 16 Stunden in Wasserstoff-Atmosphäre mit einem Nickel-Katalysator, hergestellt aus 2 g *Raney-Nickel*, hydriert. Nach dieser Zeit wird vom Katalysator abfiltriert, die Lösung zur Trockne eingedampft, das amorphe Reaktionsprodukt acetyliert und in Petroläther-Lösung durch eine Säule aus Aluminiumoxyd (Aktivität I–II) filtriert. Das so gewonnene Öl krystallisiert aus Methylenchlorid-Aceton in Nadeln vom Smp. 144–146°. Die Misch-

probe mit epi-Lupanol-acetat (Va) zeigt keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Das Analysenpräparat wurde 2 Tage bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,634 mg Subst. gaben 10,866 mg CO₂ und 3,737 mg H₂O

C₃₂H₅₄O₂ Ber. C 81,64 H 11,56%

Gef. „ 81,60 „ 11,51%

$[\alpha]_D = -46,5^0$ (c = 1,100)

Reduktion von Lupanon (IV)¹⁾ nach Meerwein-Ponndorf.

1,1 g Substanz werden mit 6 g Aluminium-isopropylat in 100 cm³ absolutem Isopropylalkohol 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das Reduktionsprodukt in Benzol gelöst und durch eine Säule aus 35 g Aluminiumoxyd (Aktivität I) chromatographiert.

Frakt.	Lösungsmittel	Menge eluierter Substanz
1	150 cm ³ Benzol	Spuren
2	100 cm ³ Benzol-Äther (1:1)	70 mg amorph
3—6	600 cm ³ Benzol-Äther (1:1)	480 mg amorph
7	450 cm ³ Benzol-Äther (1:1)	140 mg amorph
8	400 cm ³ Benzol-Äther (1:1)	240 mg Kryst. Smp. 195—199°

Die Fraktionen 2—7 werden einzeln mit Acetanhydrid-Pyridin acetyliert. Die Acetate der Fraktionen 3—6 schmelzen bei 144—147° und werden aus Chloroform-Methanol umkrystallisiert: 340 mg verfilzte Nadeln vom Smp. 145—147°, der bei weiterem Umkrystallisieren konstant bleibt. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 110° 20 Stunden getrocknet und das Analysenpräparat vor dem Verbrennen geschmolzen.

3,781 mg Subst. gaben 11,278 mg CO₂ und 3,839 mg H₂O

C₃₀H₅₄O₂ Ber. C 81,63 H 11,56%

Gef. „ 81,40 „ 11,36%

$[\alpha]_D = -48,6^0$ (c = 1,11)

Es liegt epi-Lupanol-acetat (Va) vor.

Das Acetat der Fraktion 2, Smp. 120—130°, ist mit Ausgangsmaterial verunreinigtes epi-Lupanol-acetat.

Das Acetat der Fraktion 7 schmilzt unscharf bei 165—200°: Gemisch von Lupanol-acetat und epi-Lupanol-acetat.

Fraktion 8 ist nach dem Schmelzpunkt (195—199°) fast reines Lupanol.

Verseifung. 250 mg epi-Lupanol-acetat (Va) werden mit 25 cm³ 10-proz. methanolischer Kalilauge 1½ Stunden gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man epi-Lupanol als harziges Produkt, das nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte.

Herstellung von Δ^2 -Lupenon-4 (VIII).

a) Durch Oxydation von Δ^2 -Lupen (II) mit Chromtrioxyd. 250 mg Δ^2 -Lupen werden in 90 cm³ Eisessig warm gelöst und mit 250 mg Chromtrioxyd, gelöst in 1 cm³ Wasser und 5 cm³ Eisessig, 20 Minuten auf dem Wasserbad oxydiert. Nach Aufarbeitung erhält man 200 mg Neutralprodukte, die in Petroläther gelöst und durch eine Säule aus 7 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) chromatographiert werden. 40 cm³ Petroläther-Benzol-Mischung (1:1) eluieren 90 mg einer in Tafeln vom Smp. 188—189° krystallisierenden Substanz, die bei der Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial eine

¹⁾ Soc. 1938, 329.

schwache Schmelzpunktserniedrigung aufweist. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 180° Blocktemperatur sublimiert.

3,655 mg Subst. gaben 11,332 mg CO₂ und 3,685 mg H₂O

C₃₀H₄₈O Ber. C 84,84 H 11,39%
Gef. „ 84,61 „ 11,27%

$[\alpha]_D = +40^0$ (c = 1,273)

b) Durch Oxydation von Δ^2 -Lupen (II) mit Selendioxyd. 400 mg Substanz werden mit 400 mg Selendioxyd in 30 cm³ Dioxan 6 Stunden bei 160° im Einschlussrohr erhitzt. Es wurde dann vom Selen abfiltriert, die Lösung mit Äther verdünnt und mit verdünnter Natronlauge gewaschen. Man erhielt so 410 mg neutrales Produkt, das durch eine Säule aus 12 g Aluminiumoxyd (Aktivität I) chromatographiert wurde. 500 cm³ Benzol eluieren 300 mg Substanz, die eine negative Farbreaktion mit Tetranitromethan geben. Aus Methylenchlorid-Methanol erhält man Tafeln vom Smp. 190–191°, die mit dem durch Oxydation von II mit Chromsäure gewonnenen Präparat identisch sind. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 180° sublimiert.

3,628 mg Subst. gaben 11,269 mg CO₂ und 3,664 mg H₂O

C₃₀H₄₈O Ber. C 84,84 H 11,39%
Gef. „ 84,77 „ 11,30%

$[\alpha]_D = +45,9^0$ (c = 1,089)

Katalytische Hydrierung von Δ^2 -Lupenon-4 (VIII) zu Lupanol-4 (IX).

100 mg Substanz werden in 20 cm³ Dioxan und 25 cm³ Eisessig gelöst und mit 10 mg Platindioxyd-Katalysator bis zum Aufhören der Wasserstoffaufnahme hydriert (2 Mol). Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator und Abdampfen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt durch eine Säule aus 5 g Aluminiumoxyd (Aktivität I–II) chromatographiert. 50 cm³ Petroläther eluieren 10 mg bei 188° schmelzende Nadeln, die eine spez. Drehung von $[\alpha]_D = -7,5^0$ (c = 1,046) aufweisen. Die Substanz ist nach Schmelzpunkt, Mischprobe und Drehung mit dem α -Lupen (III) identisch.

Weitere 100 cm³ Petroläther-Benzol-Mischung (1:1) eluieren 80 mg eines Produktes, das aus Chloroform-Methanol in verfilzten Nadeln krystallisiert. Smp. 222–223°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 190° Blocktemperatur sublimiert.

3,719 mg Subst. gaben 11,450 mg CO₂ und 4,084 mg H₂O

C₃₀H₅₈O Ber. C 84,04 H 12,23%
Gef. „ 84,02 „ 12,30%

$[\alpha]_D = -29,5^0$ (c = 0,741)

Es liegt das Lupanol-4 (IX) vor.

Acetylierung. 150 mg Lupanol-4 werden mit 2 cm³ Pyridin und 2 cm³ Acetanhydrid 2 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Nach üblicher Aufarbeitung wird der ölige Rückstand durch eine Säule von 5 g Aluminiumoxyd (Aktivität I–II) chromatographiert. 200 cm³ Petroläther eluieren 50 mg Substanz, die beim Bespritzen mit Methanol zum Teil krystallisiert. 100 cm³ Petroläther-Benzol (1:1)-Mischung eluieren 70 mg eines öligen Produktes. Die Petroläther-Eluate werden mehrmals aus Methylenchlorid-Methanol umkrystallisiert, wobei Nadeln vom Smp. 170° erhalten werden, die eine negative Tetranitromethanprobe aufweisen. Zur Analyse wurde die Substanz während 3 Tage bei 75° im Hochvakuum getrocknet.

3,530 mg Subst. gaben 10,544 mg CO₂ und 3,604 mg H₂O

C₃₂H₅₄O₂ Ber. C 81,64 H 11,56%
Gef. „ 81,50 „ 11,43%

$[\alpha]_D = -20^0$ (c = 0,751)

Es liegt das Lupanol-4-acetat (IXa) vor.

Oxydation von Lupanol-4 (IX) zu Lupanon-4 (X).

57 mg Lupanol-4 werden in 5 cm³ Tetrachlorkohlenstoff und 10 cm³ Eisessig gelöst und mit 50 mg Chromtrioxyd, gelöst in 1 cm³ 90-proz. Essigsäure, versetzt. Nach 12-stündigem Stehen wird zur Zerstörung der überschüssigen Chromsäure Methanol zugegeben und wie üblich aufgearbeitet. Die neutralen Anteile der Oxydation werden aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisiert. Prismatische Nadeln vom Smp. 188–189°. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 170° Blocktemperatur sublimiert.

3,448 mg Subst. gaben 10,667 mg CO₂ und 3,647 mg H₂O

C₃₀H₅₀O Ber. C 84,44 H 11,81%
Gef. „ 84,43 „ 11,84%

$[\alpha]_D = +35^\circ$ (c = 0,935)

Es liegt das Lupanon-4 (X) vor.

Oxydation von Δ^2 -Lupen (II) mit Selendioxyd in Propionsäure-Lösung

1 g Substanz wird in 40 cm³ Propionsäure warm gelöst, mit 1,5 g Selendioxyd versetzt und 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von Wasser wird in Äther aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Aus dem Chromatogramm mit 25 g Aluminiumoxyd (Aktivität I–II) eluieren 300 cm³ Petroläther 670 mg Substanz. Weitere 200 cm³ Petroläther und 100 cm³ Petroläther-Benzol (1:1)-Mischung eluieren noch 30 mg Nadeln. Die ersten Petroläther-Eluate krystallisieren aus Methylenchlorid-Methanol in langen Nadeln vom Smp. 149–150°. Zur Analyse wird im Hochvakuum bei 140° Blocktemperatur sublimiert.

3,730 mg Subst. gaben 11,214 mg CO₂ und 3,737 mg H₂O

C₃₃H₅₄O₂ Ber. C 82,10 H 11,28%
Gef. „ 82,05 „ 11,21%

$[\alpha]_D = +151^\circ$ (c = 1,061)

Es liegt die Verbindung XI vor.

Die schwerer eluierbaren Anteile schmolzen nach Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Methanol bei 173–175°. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 165° Blocktemperatur sublimiert.

3,728 mg Subst. gaben 11,526 mg CO₂ und 3,935 mg H₂O

C₃₀H₅₀O Ber. C 84,44 H 11,81%
Gef. „ 84,37 „ 11,81%

$[\alpha]_D = +46,2^\circ$ (c = 0,736)

Katalytische Hydrierung. 80 mg Substanz werden in 5 cm³ Oxan und 5 cm³ Eisessig gelöst und mit 10 mg Platindioxyd-Katalysator hydriert. Es wird 1 Mol Wasserstoff aufgenommen. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man aus Methylenchlorid-Methanol Krystalle vom Smp. 132–133°. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 125° Blocktemperatur sublimiert.

4,030 mg Subst. gaben 12,090 mg CO₂ und 4,247 mg H₂O

C₃₃H₆₆O₂ Ber. C 81,75 H 11,64%
Gef. „ 81,87 „ 11,79%

$[\alpha]_D = +23^\circ$ (c = 0,873)

Es liegt das epi-Lupanol-4-propionat (XIIa) vor.

Verseifung. 300 mg Substanz werden in 5 cm³ Benzol gelöst, mit 15 cm³ 15-proz. äthanolischer Kalilauge versetzt und 3 Stunden am Rückfluss gekocht. (Die Substanz blieb nach 2-stündigem Kochen mit einer 5-proz. Kalilauge unverändert.) Nach üblicher Aufarbeitung wird das Rohprodukt in Petroläther gelöst und durch eine Säule von 13 g Aluminiumoxyd (Aktivität I–II) chromatographiert. 100 cm³ Petroläther-Benzol-

Mischung (1:1) eluieren 90 mg Ausgangsmaterial. 400 cm³ Benzol-Äther-Mischung (1:1) eluieren 160 mg einer aus Methylenchlorid-Methanol in Nadeln kristallisierenden Substanz. Smp. 212—213°.

Zur Analyse wird das Produkt im Hochvakuum bei 180° Blocktemperatur sublimiert.

3,713 mg Subst. gaben 11,413 mg CO₂ und 4,085 mg H₂O

C₃₀H₅₂O Ber. C 84,04 H 12,23%

Gef. „ 83,88 „ 12,31%

$[\alpha]_D = +38^\circ$ ($c = 1,450$)

Es liegt das epi-Lupanol-4 (XII) vor.

Oxydation von epi-Lupanol-4 (XII) zu Lupanon-4 (X).

90 mg epi-Lupanol-4 werden in 3 cm³ Tetrachlorkohlenstoff gelöst, mit 180 mg Chromtrioxyd, gelöst in 5 cm³ 90-proz. Essigsäure, versetzt und 40 Stunden bei Zimmertemperatur geschüttelt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 90 mg neutrales Produkt, das durch eine Säule von 4 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) chromatographiert wird. 50 cm³ Petroläther-Benzol-Mischung (1:1) eluieren 90 mg Substanz, die aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisiert werden. Prismatische Nadeln vom Smp. 186—187°.

Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 175° Blocktemperatur sublimiert.

3,696 mg Subst. gaben 11,448 mg CO₂ und 3,946 mg H₂O

C₃₀H₅₀O Ber. C 84,44 H 11,81%

Gef. „ 84,53 „ 11,95%

$[\alpha]_D = +37^\circ$ ($c = 0,914$)

Es liegt nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung das Lupanon-4 (X) vor.

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

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

234. Über Steroide.

72. Mitteilung¹⁾

Ein einfacher Abbau der Gallensäuren-Seitenkette XI²⁾.

Weitere Versuche zum Abbau der Seitenkette der 3 β -Oxy-allo-cholansäure

von P. Wieland und K. Miescher.

(10. IX. 47.)

In einer früheren Arbeit³⁾ wurde die Gewinnung von Δ^{23} -3 β -Acetoxy-24,24-diphenyl-allo-cholen (I) aus 3 β -Oxy-allo-cholansäure und seine Überführung mit N-Brom-succinimid unter Belichtung in das unbeständige Allylbromid II und anschliessend in $\Delta^{20:23}$ -3 β -Acetoxy-24,24-diphenyl-allo-choladien (III) beschrieben. Wir versuchten nun,

¹⁾ 71. Mitt. siehe G. Anner und K. Miescher, Helv. 30, 1422 (1947).

²⁾ X. siehe A. Wettstein und Ch. Meystre, Helv. 30, 1262 (1947).

³⁾ Ch. Meystre und K. Miescher, Helv. 29, 42 (1946).

aus I über II den Δ^{20} -3 β -Acetoxy-nor-allo-cholensäure-methylester (IX)¹⁾ herzustellen und damit für diese Verbindung einen direkteren Zugangsweg zu eröffnen.

In erster Stufe war das nicht isolierbare Bromid II durch Oxydation mit Chromsäure in die 3 β -Acetoxy-22-brom-nor-allo-cholansäure (VIIa) überzuführen. Bei dieser Oxydation entstand aber überraschenderweise neben VIIa stets eine, mit den Versuchsbedingungen wechselnde Menge einer halogenfreien Säure. Sie war, nach alkalischer Verseifung, in ihren Konstanten und der Analyse identisch mit 3 β -Oxy-bisnor-allo-cholansäure (VIa)²⁾. Der Acetat-methylester (VIb)²⁾ gab darüber hinaus im Gemisch mit einem authentischen Präparat keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

Die Bildung der 3 β -Oxy-bisnor-allo-cholansäure (VIa) lässt sich über die nicht isolierten Zwischenprodukte IV oder V erklären. Bei Anwesenheit von viel Wasser während der Oxydation entsteht nach Verseifung der sauren Anteile fast ausschliesslich VIa, anscheinend über V. Wird jedoch die Oxydation in Acetanhydrid-Eisessig durchgeführt, so bilden sich trotzdem neben VIIa erhebliche Mengen des Acetates von VIa, was für IV als Zwischenprodukt spricht. Die Art der Entstehung von VIa ist also noch unklar.

Die besten Ausbeuten an 3 β -Acetoxy-22-brom-nor-allo-cholansäure (VIIa) wurden erhalten, wenn die Oxydation bei Zimmertemperatur in Tetrachlorkohlenstoff-Eisessig-Lösung mit möglichst wenig Wasserzusatz statt hatte. Wir isolierten VIIa nach Umsetzung mit Diazomethan als bisher nicht beschriebenen 3 β -Acetoxy-22-brom-nor-allo-cholansäure-methylester (VIIb).

Auf verschiedene Arten wurde nun versucht, Bromwasserstoff aus VIIb abzuspalten: Mit Chinolin ergaben sich keine definierten Produkte. Mit Dimethylanilin³⁾ oder Diäthylanilin trat Reduktion zum 3 β -Acetoxy-nor-allo-cholansäure-methylester (VIII)⁴⁾ ein. Die Herstellung von Δ^{20} -3 β -Acetoxy-nor-allo-cholensäure-methylester (IX) gelang schliesslich durch kurzes Erhitzen von VIIb mit einem Gemisch von Kalium- und Natriumhydroxyd auf 200—210° im Vakuum. Die nach Wiederveresterung und Reacetylierung der sauren Reaktionsprodukte erhaltene Verbindung war identisch mit einem nach *L. Ruzicka* und Mitarbeitern⁵⁾ hergestellten Vergleichspräparat.

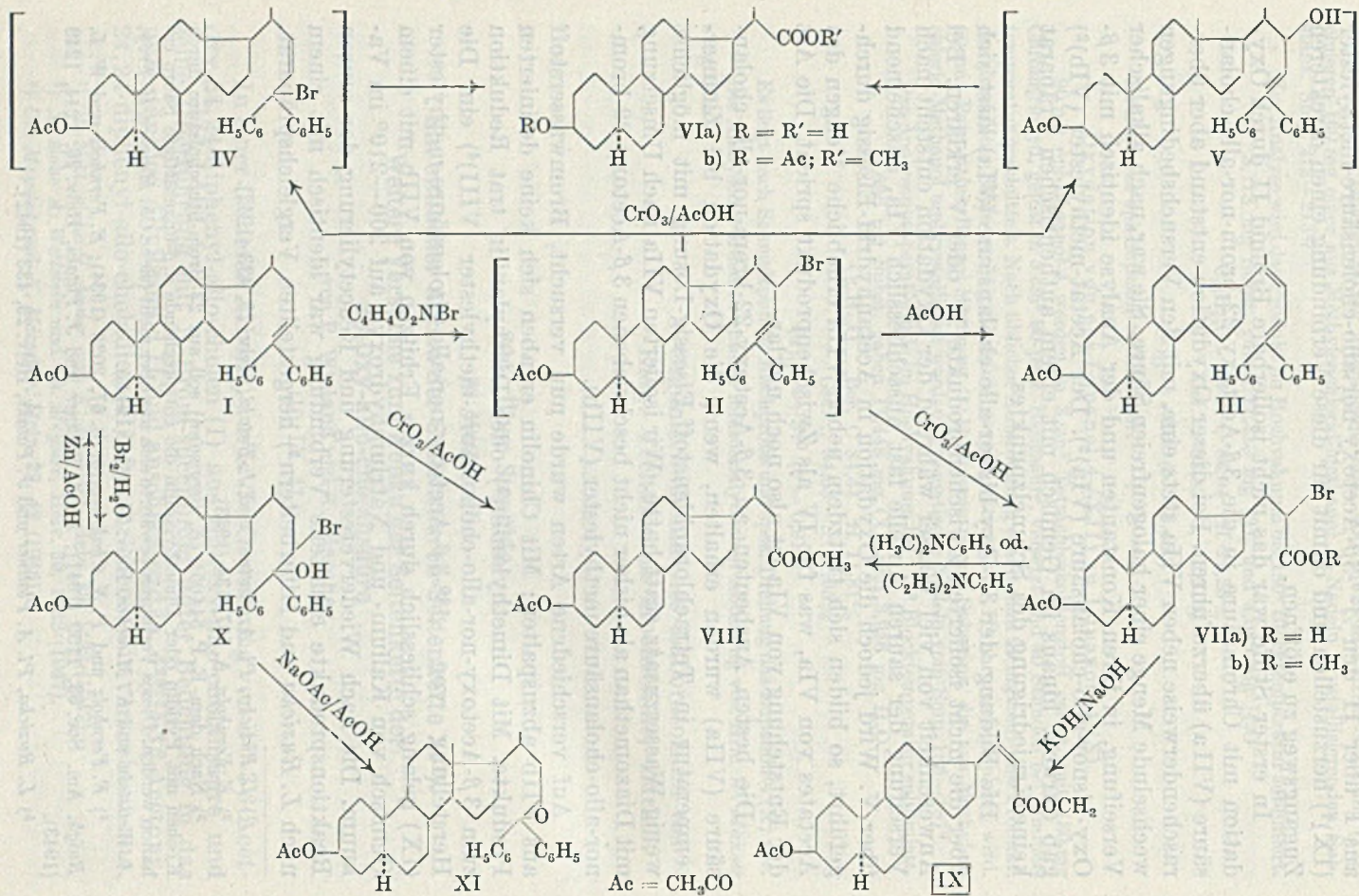
1) *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und J. Pataki, Helv. 25, 433 (1942).*

2) *E. Fernholz, A. 507, 134 (1933).*

3) Nach dem E. P. 544051 (*E. Bergmann*) soll aus 23-Brom-lithocholsäure durch Kochen mit Pyridin oder Dimethylanilin die entsprechende α, β -ungesättigte Säure erhalten werden. Dieses Verfahren bewährte sich uns aber nicht (siehe *Ch. Meystre, H. Frey, A. Wettstein und K. Miescher, Helv. 27, 1816 (1944).*)

4) *E. Fernholz und P. N. Chakravorty, B. 67, 2025 (1934); E. Fernholz und W. L. Ruigh, Am. Soc. 63, 1159 (1941); Pl. A. Plattner und J. Pataki, Helv. 26, 1244, 1249 (1943).*

5) *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und J. Pataki, Helv. 25, 433 (1942).*



Bei der Bromierung von I mit N-Brom-succinimid und anschließenden Oxydation mit Chromsäure entstand immer in geringer Menge ein schwerlösliches bromhaltiges, gegen Tetranitromethan gesättigtes Nebenprodukt. Durch die folgenden Reaktionen konnte es als 3 β -Acetoxy-24-oxy-23-brom-24,24-diphenyl-allo-cholan (X) identifiziert werden: Bei der Behandlung mit Zink in siedendem Eisessig wurde es in I zurückverwandelt, während mit Natriumacetat in Eisessig eine Brom-freie, ebenfalls gesättigte, Carbonylgruppen-freie und gegen Chromsäure resistente Verbindung, offensichtlich das Oxyd XI entstand. X liess sich in guter Ausbeute aus I durch Anlagerung von 1 Mol Brom in Chloroform und anschliessende Hydrolyse des erhaltenen Dibromids mit Eisessig-Wasser und einigen Tropfen Salzsäure gewinnen. Das auf diese Weise erhaltene Präparat war nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und Drehung identisch mit der als Nebenprodukt gewonnenen Verbindung. Letztere verdankt also ihre Entstehung der Tatsache, dass II teilweise Bromwasserstoff abspaltet, welcher aus Brom-succinimid Brom freisetzt¹). Dieses lagert sich an die Doppelbindung von noch unumgesetztem I an, worauf das Dibromid bei der nachfolgenden Behandlung mit Chromsäure in Eisessig-Wasser zum Bromhydrin X hydrolysiert wird.

Nach dem oben Gesagten ist zu erwarten, dass das Bromhydrin X auch bei der Herstellung von III aus I auftritt. Dass es dabei bis jetzt nicht beobachtet wurde, ist wohl darauf zurückzuführen, dass sich X und III in ihrer Löslichkeit kaum von einander unterscheiden und III mengenmässig stark überwiegt.

Experimenteller Teil²).

Oxydation von Δ^{23} -3 β -Acetoxy-22-brom-24,24-diphenyl-allo-cholen (II).

a) Oxydation in Eisessig mit wenig Wasser.

Zur Herstellung des Ausgangsstoffes II wurden 4 g Δ^{23} -3 β -Acetoxy-24,24-diphenyl-allo-cholen (I) und 1,33 g N-Brom-succinimid mit 200 cm³ Tetrachlorkohlenstoff übergossen. Das Reaktionsgemisch erhitzen wir während 5 Minuten unter starker Belichtung zum Sieden, kühlten es darauf mit Eis-Kochsalz und nutschten das gebildete Succinimid ab. Das klare, gelb gefärbte Filtrat, enthaltend das Δ^{23} -3 β -Acetoxy-22-brom-24,24-diphenyl-allo-cholen (II), wurde im Vakuum bei 15° auf 100 cm³ eingengt.

Zur Oxydation wurde mit 200 cm³ reinem Eisessig versetzt und bei einer Temperatur von 20° unter Rühren und Wasserkühlung rasch eine Lösung von 4 g Chromtrioxyd in 2,5 cm³ Wasser und 100 cm³ Eisessig eingetropt, wobei die Temperatur auf 23° stieg. Durch Zusatz von weiteren 100 cm³ Eisessig konnte eine Ausscheidung von Chromsäure weitgehend verhindert werden. Darauf wurde die Reaktionslösung über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt, am folgenden Tage auf 5° gekühlt und mit 15 cm³ einer gesättigten Natriumhydrogensulfid-Lösung versetzt. Wir verdünnten nun mit Wasser, schüttelten mit Äther aus und dampften die mit Wasser gewaschenen und getrockneten äthe-

¹) Bei der Bromierung von I mit Brom-succinimid sind die Tetrachlorkohlenstoffdämpfe schwach gelb gefärbt und reagieren sauer, was auf die Anwesenheit von Brom und Bromwasserstoff schliessen lässt.

²) Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

rischen Lösungen bis zur beginnenden Krystallisation ein. Es wurden so 1,56 g eines farblosen Gemisches acetylierter Säuren erhalten. Aus der Mutterlauge wurde durch Aufnehmen in Äther und Ausschütteln mit Natriumcarbonat-Lösung der Rest der sauren Anteile, 170 mg, gewonnen. Aufarbeitung der Neutralteile siehe unten!

Die erhaltenen Säuren veresterten wir mit Diazomethan und chromatographierten die Methylester an Aluminiumoxyd (Aktivität II–III¹), neutral). In den ersten, mit Benzol-Petroläther 1:4 erhaltenen Eluaten war 3 β -Acetoxy-22-brom-nor-allo-cholansäure-methylester (VIIb) angereichert. Er krystallisierte aus Essigester in farblosen Blättchen vom Smp. 182°. Die späteren Eluate bestanden zur Hauptsache aus 3 β -Acetoxy-bisnor-allo-cholansäure-methylester (VIb)²) (Blättchen vom Smp. 128–129° aus Methanol oder Äthanol).

VIIb: C₂₆H₄₁O₄Br Ber. C 62,77 H 8,31 Br 16,06%
Gef. „ 62,62 „ 8,18 „ 15,80%

$[\alpha]_D^{24} = +4^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 1,141 in Chloroform)

VIb: C₂₅H₄₀O₄ Ber. C 74,21 H 9,97%
Gef. „ 73,98 „ 9,92%

$[\alpha]_D^{24} = -7^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 1,022 in Chloroform)

Die von den sauren Anteilen durch Ausschütteln mit Natriumcarbonat-Lösung befreiten Äther-Chloroform-Lösungen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Beim Versetzen des öligen Rückstandes mit Methanol schieden sich farblose Krystalle von 3 β -Acetoxy-24-oxy-23-brom-24,24-diphenyl-allo-cholan (X) aus. Sie wurden zur Analyse aus Aceton umgelöst. Smp. 217–218° (Zersetzung unter Braunfärbung und Blasenbildung).

C₃₈H₅₁O₃Br Ber. C 71,79 H 8,09 Br 12,57%
Gef. „ 71,88 „ 8,04 „ 12,68%

$[\alpha]_D^{24} = +97^{\circ} \pm 3^{\circ}$ (c = 0,951 in Chloroform)

b) Oxydation in wässrigem Eisessig.

4 g 1²³-3 β -Acetoxy-24,24-diphenyl-allo-cholan (I) wurden, wie oben beschrieben, mit 1,325 g N-Brom-succinimid bromiert. Die vom gebildeten Succinimid befreite Tetra-chlororkohlenstoff-Lösung von II dampften wir auf 120 cm³ ein.

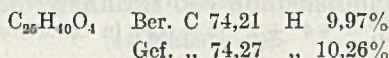
Zur Oxydation wurde mit 100 cm³ 90-proz. Essigsäure versetzt und dann langsam eine Lösung von 2 g Chromtrioxyd in 2 cm³ Wasser und 100 cm³ Eisessig zugegeben. Nach 40 Minuten zersetzten wir die überschüssige Chromsäure mit Natriumhydrogensulfit, verdünnten die Reaktionslösung mit Wasser und schüttelten sie mit einer Äther-Chloroform-Mischung aus. Die gründlich mit Wasser gewaschene organische Lösung wurde mehrmals mit 5-proz. Natriumcarbonat-Lösung ausgeschüttelt, wobei sich ein schwer lösliches Natriumsalz abschied. Durch Ansäuern der Natriumcarbonat-Lösung, Ausschütteln mit Äther-Chloroform, Waschen der Äther-Chloroform-Lösung mit Wasser, Trocknen und Eindampfen erhielten wir eine farblose, krystalline und halogenfreie Säure (Neutralteil siehe unten!). Sie wurde zur Verseifung während 1½ Stunden mit einer Lösung von 1 g Kaliumhydroxyd in 50 cm³ Methanol unter Rückfluss gekocht. Die Verseifungslösung gossen wir in Wasser, versetzten sie mit Salzsäure und schüttelten mit Äther-Chloroform aus. Nach Waschen, Trocknen und Eindampfen der organischen Lösung verblieb ein krystalliner Rückstand, welcher aus Chloroform-Methanol umkrystallisiert wurde. Smp. 271–271,5°. Zur Analyse trockneten wir diese 3 β -Oxy-bisnor-allo-cholansäure (VIa)²) 15 Stunden im Hochvakuum bei 100°.

C₂₂H₃₆O₃ Ber. C 75,81 H 10,41%
Gef. „ 75,82 „ 10,26%

¹) H. Brockmann und H. Schodder, B. 74, 73 (1941).

²) E. Fernholz, A. 507, 134 (1933).

Acetat: 3 β -Oxy-bisnor-allo-cholansäure (VIa) wurde mit Acetanhydrid in Pyridin acetyliert und mit ätherischer Diazomethan-Lösung verestert. Der aus Methanol in farblosen Blättchen erhaltene 3 β -Acetoxy-bisnor-allo-cholansäure-methylester (VIb)¹⁾ schmolz bei 126–127°.

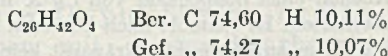


$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -6^{\circ} \pm 2^{\circ} \quad (c = 1,021 \text{ in Chloroform})$$

Aus den neutralen Anteilen von der Oxydation liess sich, wie früher beschrieben, 3 β -Acetoxy-24-oxy-23-brom-24,24-diphenyl-allo-cholan (X) gewinnen, dessen Eigenschaften mit den bekannten übereinstimmten.

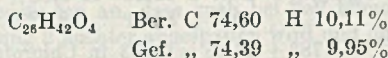
3 β -Acetoxy-nor-allo-cholansäure-methylester (VIII).

a) Aus 3 β -Acetoxy-22-brom-nor-allo-cholansäure-methylester (VIIb): 180 mg VIIb wurden mit 10 cm³ frisch destilliertem Dimethylanilin 3 Stunden im Stickstoffstrom unter Rückfluss gekocht. Darauf versetzten wir die schwach violett gefärbte Lösung mit Äther und schüttelten mit verdünnter Salzsäure und Wasser aus. Die getrocknete ätherische Lösung hinterliess beim Eindampfen einen farblosen Rückstand, welcher aus Essigester in feinen Nadeln krystallisierte. Zur Analyse wurde VIII bis zum konstanten Schmelzpunkt von 158–159° aus Essigester umgelöst und 18 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet.



$$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +9^{\circ} \pm 2^{\circ} \quad (c = 1,005 \text{ in Chloroform})$$

b) Aus Δ^{23} -3 β -Acetoxy-24,24-diphenyl-allo-cholan (I)²⁾: 500 mg reines I wurden in 5 cm³ Tetrachlorkohlenstoff und 50 cm³ Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 250 mg Chromtrioxyd in 0,5 cm³ Wasser und 25 cm³ Eisessig versetzt. Nach 12-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurden in üblicher Weise die sauren Bestandteile abgetrennt. Das mit Diazomethan veresterte und aus Essigester umgelöste Produkt gab im Gemisch mit dem nach a) erhaltenen Präparat keine Schmelzpunktserniedrigung. Smp. 155–156°. Zur Analyse wurde es 12 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.



$$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +10^{\circ} \pm 2^{\circ} \quad (c = 0,820 \text{ in Chloroform})$$

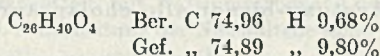
Δ^{20} -3 β -Acetoxy-nor-allo-cholansäure-methylester (IX).

Durch 20-minütiges Erhitzen von 100 mg 3 β -Acetoxy-22-brom-nor-allo-cholansäure-methylester (VIIb) mit 600 mg einer pulverisierten Mischung von gleichen Teilen Natriumhydroxyd und Kaliumhydroxyd bei Wasserstrahlvakuum auf 200–210° wurde Bromwasserstoff abgespalten. Darauf wurde rasch abgekühlt, mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Aus der wässrig-alkalischen Lösung isolierten wir die sauren Bestandteile durch Ansäuern und Ausschütteln mit Äther und veresterten sie dann mit Diazomethan. Mit Acetanhydrid in Pyridin wurde reacctyliert und an 2,5 g Aluminiumoxyd chromatographiert. In den ersten Benzolfractionen befand sich der Δ^{20} -3 β -Acetoxy-

¹⁾ E. Fernholz, A. 507, 134 (1933).

²⁾ E. Fernholz und P. N. Chakravorty, B. 67, 2024 (1934), oxydierten rohes I, welches sie durch Dehydratisierung von 3 β -Acetoxy-24-oxy-24,24-diphenyl-allo-cholan mit Acetanhydrid erhalten hatten.

nor-allo-cholensäure-methylester (IX)¹⁾, den wir zur Analyse aus Aceton-Methanol umlösten. Er krystallisierte in farblosen Nadeln vom Smp. 164–165°.

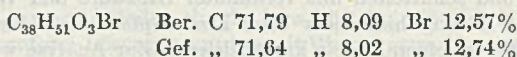


$$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +4^{\circ} \pm 2^{\circ} \quad (c = 0,74 \text{ in Chloroform})$$

3 β -Acetoxy-24-oxy-23-brom-24,24-diphenyl-allo-cholan (X) aus I.

Zu einer eisgekühlten Lösung von 1,08 g Δ^{23} -3 β -Acetoxy-24,24-diphenyl-allo-cholan (I) in 15 cm³ Chloroform und 20 cm³ 90-proz. Eisessig gaben wir 320 mg Brom in 3,3 cm³ Chloroform. Darauf wurden, unter Rühren und Kühlung mit Eis, 20 cm³ 90-proz. Essigsäure, welche 2 Tropfen konz. Salzsäure enthielten, zugegeben. Nach 20 Minuten entfernten wir das Eis und fügten weitere 5 cm³ Eisessig hinzu, um eine homogene Lösung zu erhalten. Bereits nach einer halben Stunde setzte Krystallisation ein. Nach weiteren 30 Minuten wurde filtriert und mit Eisessig nachgewaschen. Das farblose X schmolz bei 214–215° (Zers.).

Zur Analyse wurde aus Chloroform-Aceton umgelöst und 8 Stunden bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

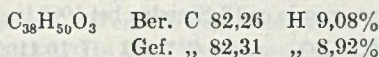


$$[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +98^{\circ} \pm 4^{\circ} \quad (c = 0,579 \text{ in Chloroform})$$

Durch 2-stündiges Kochen einer Suspension von 1 g X in 100 cm³ Eisessig mit 6 g Zinkstaub wurde I zurückerhalten. Es schmolz nach Umlösen aus Chloroform-Methanol bei 170–171° und gab mit einem authentischen Präparat keine Schmelzpunktserniedrigung.

Oxyd des Δ^{23} -3 β -Acetoxy-24,24-diphenyl-allo-cholens (XI).

Eine Lösung von 320 mg 3 β -Acetoxy-24-oxy-23-brom-24,24-diphenyl-allo-cholan (X) und 2 g wasserfreiem Natriumacetat in 50 cm³ Eisessig wurde 2 Stunden gekocht. Nach Verdünnen mit Äther und Wasser wurde die ätherische Lösung mit Wasser, verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus Aceton-Methanol umkrystallisiert schmolz XI bei 163–164°.



$$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -78^{\circ} \pm 4^{\circ} \quad (c = 0,633 \text{ in Chloroform})$$

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⁾ L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und J. Pataki, *Helv.* **25**, 433 (1942).

235. Zur Kenntnis des Kohlenstoffringes.

(44. Mitteilung¹).

Über cis-3,4-Polymethylen-cyclohexanone

von V. Prelog, L. Ruzicka und O. Metzler.

(10. IX. 47.)

Im Zusammenhang mit den Untersuchungen über die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und Geruch versuchten wir früher²) erfolglos, die 3,4-Polymethylen-cyclohexanone (XI) mit einem vielgliedrigen Ring herzustellen. Es ist uns jetzt gelungen, ein Verfahren auszuarbeiten, welches erlaubte, eine der beiden theoretisch möglichen stereoisomeren Formen von XI zu gewinnen und die damals begonnenen Studien fortzusetzen.

Als Ausgangsmaterial dienten die leicht zugänglichen Cyclanone³), aus welchen zuerst durch Kondensation mit Äthylformiat und Natrium-methylat die α -Oxymethylen-cyclanone (I) hergestellt wurden. Diese gaben mit Aceton-dicarbonsäure-diäthylester und Natrium-äthylat die 3,4-Polymethylen-phenol-dicarbonsäure-(2,6)-diäthylester (II)⁴). Durch alkalische Verseifung wurden daraus die freien Dicarbonsäuren IV erhalten, welche sich durch Erhitzen mit Chinolin leicht decarboxylieren liessen.

Wenn man die Decarboxylierung bei möglichst niedriger Temperatur, um 200°, durchführt, so entstehen als Hauptprodukte die 3,4-Polymethylen-phenol-monocarbonsäuren. Da sich unter gleichen Bedingungen, wie wir uns durch Modellversuche⁵) überzeugen konnten, aus Tetralol-(6)-dicarbonsäure-(5,7) die Tetralol-(6)-carbonsäure-(7) bildet, nehmen wir aus Analogiegründen an, dass auch bei den homologen Verbindungen die Carboxyl-Gruppe in Stellung 2 leichter abgespalten wird und den Monocarbonsäuren die Konstitution V zukommt.

Bei 240° verlieren die 3,4-Polymethylen-phenol-dicarbonsäuren-(2,6) leicht beide Carboxyle und gehen in 3,4-Polymethylen-phenole (VI) über. Die letzteren Verbindungen wurden der katalytischen Hydrierung unterworfen. Sowohl mit Platinoxid-Katalysator in Eisessig bei Zimmertemperatur und gewöhnlichem Druck, als auch mit Raney-Nickel in Alkohol bei 160° und erhöhtem Druck, konnten wir den aromatischen Kern hydrieren.

Im ersten Falle erhielten wir neben den gewünschten 3,4-Polymethylen-cyclohexanolen (VII) Kohlenwasserstoffe als Nebenprodukte. Diese waren in den meisten Fällen gesättigt und besitzen offenbar die Konstitution der 1,2-Polymethylen-cyclo-

¹) 43. Mitt. Helv. 30, 1741 (1947).

²) V. Prelog, M. M. Wirth und L. Ruzicka, Helv. 29, 1425 (1946).

³) Vgl. V. Prelog, L. Frenkiel, Margrit Kobelt und P. Barman, Helv. 30, 1741 (1947).

⁴) Vgl. V. Prelog, O. Metzler und O. Jeger, Helv. 30, 675 (1947).

⁵) Vgl. Anhang des experimentellen Teils.

hexane (VIII). Nur bei der Hydrierung von 3,4-Octamethylen-phenol bildete sich ein Gemisch, welches grössere Mengen eines ungesättigten Kohlenwasserstoffs enthielt. Durch Behandlung mit Ozon entsteht aus letzterem ein monocyclisches Diketon $C_{14}H_{24}O_2$, welches sehr wahrscheinlich die Formel X ($n = 8$) besitzt, woraus sich für den ungesättigten Kohlenwasserstoff die Konstitution eines $\Delta^{1,10}$ -Bicyclo-[0,4,8]-tetradecens (IX, $n = 8$) ergibt.

Da bei der Herstellung von 3,4-Polymethylen-cyclohexanolen durch Hydrierung die Bildung von 4 Diastereomeren theoretisch möglich wäre, haben wir uns nicht bemüht, diese in solchen Fällen zu isolieren, wo das Hydrierungsprodukt ölig war. Die rohen Hydrierungsprodukte wurden vielmehr direkt durch Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd in Eisessig in die entsprechenden 3,4-Polymethylen-cyclohexanone (XI) übergeführt, wodurch die Zahl der möglichen Diastereomeren auf zwei reduziert wurde. Durch Herstellung krystalliner, recht einheitlicher Semicarbazone liess sich zeigen, dass unabhängig von der Katalysator-Art die Hydrierung an der Verknüpfungsstelle der beiden Ringe sterisch sehr einheitlich verläuft. Es handelt sich wahrscheinlich um die *cis*-Isomeren, da sich diese erfahrungsgemäss bei der katalytischen Hydrierung aromatischer Kerne als Hauptprodukte bilden¹⁾. Aus Cycloheptanon, Cyclooctanon, Cyclodecanon, Cyclododecanon, Cyclopentadecanon und Cyclohexadecanon haben wir auf dem erwähnten Weg folgende bicyclischen Ketone hergestellt: *cis*-3,4-Pentamethylen-cyclohexanon, *cis*-3,4-Hexamethylen-cyclohexanon, *cis*-3,4-Octamethylen-cyclohexanon, *cis*-3,4-Decamethylen-cyclohexanon, *cis*-3,4-Tridecamethylen-cyclohexanon und *cis*-3,4-Tetradecamethylen-cyclohexanon.

Mit Rücksicht auf die früher bei der Kondensation von vielgliedrigen Cyclanon-(2)-carbonsäure-estern mit quaternären *Mannich*-Basen gemachten Erfahrungen²⁾ muss man besonders erwähnen, dass in allen diesen Fällen, unabhängig von der Ringgrösse der Ausgangsprodukte, die Reaktion von α -Oxymethylen-cyclanonon mit Acetondicarbonsäure-diäthylester zu normalen Kondensationsprodukten II führte, und nicht zu den Isomeren der Konstitution III. U. a. gaben die daraus durch Decarboxylierung erhaltenen Phenole bei der Oxydation nach *Kuhn-Roth*³⁾ keine Essigsäure und enthielten demnach keine „endständige C-Methyl-Gruppe“, wie es die Konstitution III verlangen würde.

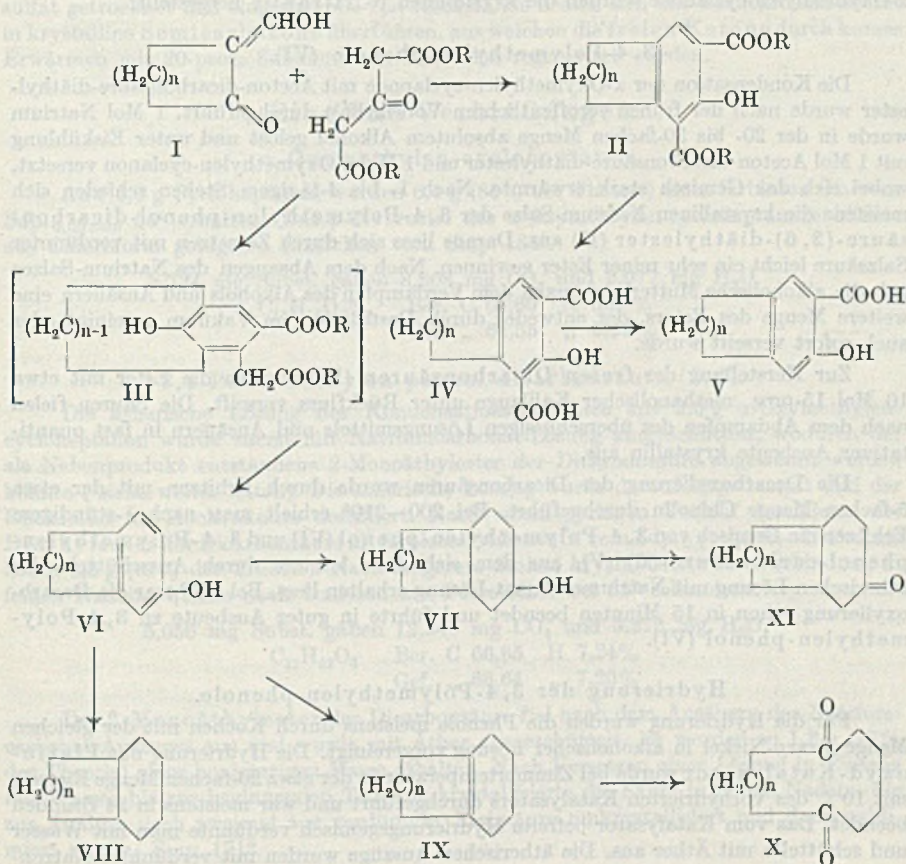
Die hergestellten bicyclischen Ketone besaßen alle einen mehr oder weniger ausgeprägten Geruch. Die niedrigeren Homologen mit 11, 12 und 14 Kohlenstoffatomen rochen campherartig bzw. zedernholzartig; der Geruch der höheren Homologen mit 16, 19 und 20 Kohlenstoffatomen war schwach, jedoch deutlich moschusartig. Da

¹⁾ Vgl. besonders *R. P. Linstead* und Mitarb., *Am. Soc.* **64**, 1985 (1942).

²⁾ *V. Prelog*, *M. M. Wirth* und *L. Ruzicka*, *Helv.* **29**, 1425 (1946).

³⁾ *B.* **66**, 1276 (1933).

der moschusartige Geruch bei polycyclischen Steroid-Derivaten wesentlich von der Konfiguration abhängig ist, wobei die cis-Verknüpfung der Ringe stark geruchsabschwächend wirkt¹⁾, beschäftigen wir uns mit den Versuchen, auch die trans-Isomeren der bicyclischen Ketone XI herzustellen.



Experimenteller Teil²⁾.

Allgemeines.

α -Oxymethylen-cyclanone (I).

Die Cyclanone³⁾ wurden allmählich unter Eiskühlung zu einem Gemisch von 2 Mol pulverisiertem Natrium-methylat und 2 Mol Äthyl-formiat (über geglühtem Kaliumcarbonat getrocknet) in etwa 10-facher Menge absolutem Äther zugegeben. Nach 12-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur (wobei sich meistens die krystallinen Natrium-Salze der α -Oxymethylen-cyclanone ausschieden) zersetzte man das Reaktionsgemisch mit Eiswasser. Die wässrige Schicht wurde mit Äther, die ätherische mit Wasser ausgeschüttelt.

¹⁾ V. Prelog, L. Ruzicka, P. Meister und P. Wieland, Helv. 28, 618 (1945).

²⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

³⁾ Vgl. V. Prelog, L. Frenkiel, Margrit Kobelt und P. Barman, Helv. 30, 1741 (1947).

Aus den ätherischen Auszügen konnte meistens eine kleine Menge des Cyclanons zurückgewonnen werden. Aus der wässrigen alkalischen Schicht wurden unter Eiskühlung mit 20-proz. Salzsäure die α -Oxymethylen-cyclanone ausgefällt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Natriumsulfat getrockneten ätherischen Lösungen hinterliessen beim Eindampfen die Rohprodukte. Diese wurden entweder sofort weiterverwendet, oder zuerst im Vakuum destilliert. Die Ausbeuten betragen 80–90% der Theorie. Zur Charakterisierung der α -Oxymethylen-cyclanone wurden die krystallinen p-Nitranile hergestellt.

3, 4-Polymethylen-phenole (VI).

Die Kondensation der α -Oxymethylen-cyclanone mit Aceton-dicarbonsäure-diäthylester wurde nach der früher veröffentlichten Vorschrift¹⁾ durchgeführt. 1 Mol Natrium wurde in der 20- bis 30-fachen Menge absolutem Alkohol gelöst und unter Eiskühlung mit 1 Mol Aceton-dicarbonsäure-diäthylester und 1 Mol α -Oxymethylen-cyclanon versetzt, wobei sich das Gemisch stark erwärmte. Nach 1- bis 4-tägigem Stehen schieden sich meistens die krystallinen Natrium-Salze der 3, 4-Polymethylen-phenol-dicarbonsäure-(2, 6)-diäthylester (II) aus. Daraus liess sich durch Zersetzen mit verdünnter Salzsäure leicht ein sehr reiner Ester gewinnen. Nach dem Absaugen des Natrium-Salzes gab die alkoholische Mutterlauge nach dem Verdampfen des Alkohols und Ansäuern eine weitere Menge des Esters, der entweder durch Destillation im Vakuum gereinigt oder auch sofort verseift wurde.

Zur Herstellung der freien Dicarbonsäuren (IV) wurden die Ester mit etwa 10 Mol 15-proz. methanolischer Kalilauge unter Rückfluss verseift. Die Säuren fielen nach dem Abdampfen des überschüssigen Lösungsmittels und Ansäuern in fast quantitativer Ausbeute krystallin aus.

Die Decarboxylierung der Dicarbonsäuren wurde durch Erhitzen mit der etwa 5-fachen Menge Chinolin durchgeführt. Bei 200–210° erhielt man nach 1-stündigem Erhitzen ein Gemisch von 3, 4-Polymethylen-phenol (VI) und 3, 4-Polymethylen-phenol-carbonsäure-(6) (V), aus dem sich diese letztere durch Ausschütteln der ätherischen Lösung mit Natriumcarbonat-Lösung erhalten liess. Bei 240° war die Decarboxylierung schon in 15 Minuten beendet und führte in guter Ausbeute zu 3, 4-Polymethylen-phenol (VI).

Hydrierung der 3, 4-Polymethylen-phenole.

Für die Hydrierung wurden die Phenole meistens durch Kochen mit der gleichen Menge Raney-Nickel in alkoholischer Lösung vorgereinigt. Die Hydrierung mit Platinoxid-Katalysator wurde bei Zimmertemperatur in der etwa 20-fachen Menge Eisessig mit 10% des vorhydrierten Katalysators durchgeführt und war meistens in 24 Stunden beendet. Das vom Katalysator befreite Hydrierungsgemisch verdünnte man mit Wasser und schüttelte mit Äther aus. Die ätherischen Auszüge wurden mit verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen und zur Trockne eingedampft. Den Rückstand unterwarf man entweder einer fraktionierten Destillation oder einer chromatographischen Analyse an Aluminiumoxyd, wodurch die bei der Hydrierung entstandenen Kohlenwasserstoffe VIII und IX von den Alkoholen VII getrennt wurden.

Mit besserer Ausbeute als bei der Hydrierung mit dem Platinoxid-Katalysator liessen sich die 3, 4-Polymethylen-cyclohexanole durch Hydrierung mit Raney-Nickel erhalten. Das Phenol wurde in wenig Alkohol gelöst und mit 25% Raney-Nickel in einem Hochdruckautoklaven aus nichtrostendem Stahl hydriert. Anfangsdruck bei Zimmertemperatur 80–90 Atm. Nach etwa 1 Stunde wurde die Hydrierungstemperatur von 160° erreicht, bei welcher 3 Stunden geschüttelt wurde. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator und Abdestillieren des Lösungsmittels blieb das Hydrierungsprodukt als dickflüssiges Öl zurück, welches — wie die chromatographische Analyse zeigte — fast nur aus 3, 4-Polymethylen-cyclohexanolen bestand.

¹⁾ V. Prelog, O. Metzler und O. Jeger, Helv. 30, 678 (1947).

3, 4-Polymethylen-cyclohexanone (XI).

Aus den 3,4-Polymethylen-cyclohexanolen liessen sich die 3,4-Polymethylen-cyclohexanone durch Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd in Eisessig bei Zimmertemperatur erhalten. Nachdem der grösste Teil des Eisessigs im Vakuum abdestilliert war, verdünnte man mit Wasser und schüttelte die Reaktionsprodukte mit Äther aus. Die ätherischen Auszüge wurden mit Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Die Rückstände liessen sich mit Semicarbazid-acetat in kristalline Semicarbazone überführen, aus welchen die freien Ketone durch kurzes Erwärmen mit 20-proz. Salzsäure am Rückfluss regeneriert wurden.

Einzelne Verbindungen.

 α -Oxymethylen-cycloheptanon.

Auw 6,0 g Cycloheptanon wurden 6,4 g (86% der Theorie) eines farblosen Öls vom Sdp._{0,05 mm} 55° erhalten. Das p-Nitranil des α -Oxymethylen-cycloheptanons bildete aus Chloroform goldgelbe Blättchen vom Smp. 184°.

3,724 mg Subst. gaben 8,808 mg CO₂ und 2,077 mg H₂O

C₁₄H₁₆O₃N₂ Ber. C 64,60 H 6,20%
Gef. ,, 64,55 ,, 6,24%

3, 4-Pentamethylen-phenol-dicarbonssäure-(2, 6).

Die ätherische Lösung des Kondensationsproduktes aus 3,5 g α -Oxymethylen-cycloheptanon wurde zuerst mit Natriumcarbonat-Lösung ausgeschüttelt, wodurch der als Nebenprodukt entstandene 2-Monoäthylester der Dicarbonssäure abgetrennt werden konnte (siehe weiter unten). Die ätherische Lösung wurde darauf eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Nach einem geringen Vorlauf destillierte der Diäthylester der Dicarbonssäure als farbloses, viskoses Öl vom Sdp._{0,1 mm} 152–154°. Ausbeute 4,6 g (61% der Theorie). Nach längerem Stehen kristallisierte die Verbindung in feinen Nadeln, welche nach Umlösen aus Petroläther bei 55° schmolzen.

5,056 mg Subst. gaben 12,346 mg CO₂ und 3,272 mg H₂O

C₁₇H₂₂O₅ Ber. C 66,65 H 7,24%
Gef. ,, 66,64 ,, 7,26%

Der 2-Monoäthylester der Dicarbonssäure fiel nach dem Ansäuern des Natriumcarbonat-Auszuges aus und wurde mit Äther ausgeschüttelt. Es wurden so 1,2 g (17% der Theorie) einer honigartigen Masse erhalten. Nach Versetzen einer Lösung in Eisessig mit Wasser bis zur beginnenden Trübung kristallisierte die Säure in feinen Nadeln, die zur Analyse noch zweimal aus verdünnter Essigsäure umkristallisiert und dann sublimiert wurde; Smp. 171°.

3,690 mg Subst. gaben 8,794 mg CO₂ und 2,249 mg H₂O

C₁₅H₁₈O₅ Ber. C 64,74 H 6,52%
Gef. ,, 65,04 ,, 6,82%

Die durch alkalische Verseifung aus dem Diäthylester erhaltene, in Nadeln kristallisierende freie Dicarbonssäure schmolz nach Umlösen aus verdünnter Essigsäure bei 226° und gab eine violette Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

3,616 mg Subst. gaben 8,242 mg CO₂ und 1,862 mg H₂O

C₁₃H₁₄O₅ Ber. C 62,39 H 5,64%
Gef. ,, 62,20 ,, 5,76%

3, 4-Pentamethylen-phenol-carbonsäure-(6).

Beim Decarboxylieren von 2,0 g 3,4-Pentamethylen-phenol-dicarbonssäure-(2,6) in 10 cm³ Chinolin bei 210° erhielten wir ein Gemisch, aus dem 0,45 g (36% der Theorie) 3,4-Pentamethylen-phenol und 1,0 g (61% der Theorie) rohe 3,4-Pentamethylen-phenol-

carbonsäure-(6) erhalten werden konnten. Die Säure schmolz nach zweimaligem Umlösen aus verdünnter Essigsäure bei 204° und gab eine blauviolette Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

3,744 mg Subst. gaben 9,574 mg CO₂ und 2,320 H₂O

C₁₂H₁₄O₃ Ber. C 69,88 H 6,84%
Gef. „ 69,78 „ 6,93%

3, 4-Pentamethylen-phenol.

Das bei der Decarboxylierung der 3,4-Pentamethylen-phenol-dicarbonensäure-(2,6) erhaltene Phenol bildete ein zähes, gelbliches Öl vom Sdp._{0,1 mm} 90°, welches nach einigem Stehen erstarrte. Nach Umlösen aus Petroläther schmolz die in farblosen Nadeln kristallisierende Verbindung bei 72°.

3,754 mg Subst. gaben 11,195 mg CO₂ und 2,882 mg H₂O

C₁₁H₁₄O Ber. C 81,44 H 8,70%
Gef. „ 81,38 „ 8,59%

1, 2-Pentamethylen-cyclohexan (Bicyclo-[0, 4, 5]-undecan) und 3, 4-Pentamethylen-cyclohexanole.

Aus 1,5 g 3,4-Pentamethylen-phenol wurden beim Hydrieren mit Platinoxyd-Katalysator 1,3 g neutrale Hydrierungsprodukte erhalten, aus welchen beim Chromatographieren an Aluminiumoxyd (Aktivität II—III) mit Petroläther 0,6 g eines dünnflüssigen Öls, Sdp._{11 mm} 90°, abgetrennt werden konnten. Die Analyse, welche mit einem über Natrium destillierten Präparat ausgeführt wurde, zeigte, dass es sich um das Bicyclo-[0, 4, 5]-undecan handelt.

3,400 mg Subst. gaben 10,815 mg CO₂ und 3,937 mg H₂O

C₁₁H₂₀ Ber. C 86,76 H 13,24%
Gef. „ 86,81 „ 12,96%

Mit Benzol wurden 0,6 g eines dickflüssigen Öls eluiert, welches — wie die Oxydationsversuche zeigten — das 3,4-Pentamethylen-cyclohexanol darstellte.

Bei der Hydrierung mit Raney-Nickel erhielten wir aus 2 g Phenol 1,7 g neutrale Hydrierungsprodukte, welche keine mit Petroläther eluierbaren Anteile enthielten und sofort weiterverarbeitet wurden.

cis-3, 4-Pentamethylen-cyclohexanon.

Die durch Hydrierung nach beiden Methoden erhaltenen 3,4-Pentamethylen-cyclohexanole gingen bei der Oxydation mit Chrom (VI)-oxyd in dasselbe Keton über, welches als Semicarbazon erfasst wurde.

Die aus beiden Präparaten erhaltenen Semicarbazone schmolzen nach einmaligem Umlösen aus Methanol konstant bei 188° und gaben miteinander keine Schmelzpunktsniedrigung.

3,782 mg Subst. gaben 8,920 mg CO₂ und 3,251 mg H₂O

C₁₂H₂₁ON₃ Ber. C 64,54 H 9,48%
Gef. „ 64,37 „ 9,62%

Das aus dem Semicarbazon regenerierte Keton bildete ein farbloses Öl, Sdp._{11 mm} 130°, von campherähnlichem Geruch.

3,660 mg Subst. gaben 10,654 mg CO₂ und 3,518 mg H₂O

C₁₁H₁₈O Ber. C 79,46 H 10,91%
Gef. „ 79,44 „ 10,75%

α-Oxymethylen-cyclooctanon.

6,3 g Cyclooctanon gaben 6,2 g (81% der Theorie) eines farblosen, sehr zähen Öls vom Sdp._{0,1 mm} 70—71°. Das daraus hergestellte p-Nitranil kristallisierte aus Chloroform-Essigester in kanariengelben Nadeln vom Smp. 160°.

3,678 mg Subst. gaben 8,839 mg CO₂ und 2,174 mg H₂O

C₁₅H₁₈O₃N₂ Ber. C 65,67 H 6,61%
Gef. „ 65,59 „ 6,61%

3, 4-Hexamethylen-phenol-dicarbon säure-(2, 6).

Aus 5,7 g α -Oxymethylen-cyclooctanon wurde zuerst 4,9 g des Dicarbon säure-diäthylesters durch Zersetzung des ausgeschiedenen Natrium-Salzes erhalten. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Petroläther schmolzen die farblosen Nadeln bei 77°.

3,746 mg Subst. gaben 9,247 mg CO₂ und 2,505 mg H₂O

C₁₈H₂₄O₅ Ber. C 67,48 H 7,55%
Gef. „ 67,37 „ 7,48%

Weitere 3,1 g derselben Verbindung liessen sich aus der Mutterlauge des Natrium-Salzes auf übliche Weise gewinnen. Der durch Destillation im Hochvakuum, Sdp. 1 mm 178–180°, gereinigte Ester krystallisierte nach Impfen mit der aus dem Natrium-Salz erhaltenen Verbindung. Gesamtausbeute 8,0 g (59% der Theorie).

Die durch Verseifung mit methanolischer Kalilauge aus dem Diäthylester erhaltene Dicarbon säure schmolz nach Umlösen aus Eisessig bei 252° und wurde zur Analyse im Hochvakuum sublimiert.

3,623 mg Subst. gaben 8,468 mg CO₂ und 2,017 mg H₂O

C₁₄H₁₆O₅ Ber. C 63,62 H 6,10%
Gef. „ 63,78 „ 6,23%

3, 4-Hexamethylen-phenol-carbonsäure-(6).

3,0 g Dicarbon säure gaben beim Decarboxylieren in 15 cm³ Chinolin bei 200° 1,2 g 3,4-Hexamethylen-phenol-carbonsäure-(6) und 1,3 g 3,4-Hexamethylen-phenol (siehe weiter unten). Die Monocarbon säure krystallisierte aus verdünnter Essigsäure in feinen Nadeln vom Smp. 213°.

3,726 mg Subst. gaben 9,673 mg CO₂ und 2,451 mg H₂O

C₁₃H₁₆O₃ Ber. C 70,88 H 7,32%
Gef. „ 70,85 „ 7,36%

3, 4-Hexamethylen-phenol.

Das Phenol, welches entweder als Nebenprodukt bei der partiellen Decarboxylierung der entsprechenden Dicarbon säure bei 200° oder in fast quantitativer Ausbeute durch Decarboxylierung bei 240° erhalten wurde, bildete aus Petroläther farblose Nadeln vom Smp. 53°.

3,582 mg Subst. gaben 10,715 mg CO₂ und 2,903 mg H₂O

C₁₂H₁₆O Ber. C 81,77 H 9,15%
Gef. „ 81,63 „ 9,07%

1, 2-Hexamethylen-cyclohexan (Bicyclo-[0, 4, 6]-dodecan) und
3, 4-Hexamethylen-cyclohexanole.

Mit Platinoxid-Katalysator wurden aus 1,8 g 3,4-Hexamethylen-phenol 1,2 g eines dünnflüssigen Öls vom Sdp. 11 mm 103–106° und 0,4 g eines zähen Öls vom Sdp. 11 mm 146° erhalten. Die niedrigere Fraktion wurde zur Analyse über Natrium rektifiziert.

3,498 mg Subst. gaben 11,086 mg CO₂ und 4,153 mg H₂O

C₁₂H₂₂ Ber. C 86,66 H 13,34%
Gef. „ 86,49 „ 13,29%

Es handelt sich also um das Bicyclo-[0, 4, 6]-dodecan.

Die höher siedende Fraktion, welche die 3,4-Hexamethylen-cyclohexanole enthält, wurde durch Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd in das entsprechende Keton übergeführt.

Durch Hydrierung mit Raney-Nickel liessen sich aus 2 g 3,4-Hexamethylen-phenol 1,6 g Hexamethylen-cyclohexanol-Fraktion erhalten.

cis-3, 4-Hexamethylen-cyclohexanon.

Das Semicarbazon schmolz nach Umlösen aus Methanol bei 193—194°.

1,212 mg Subst. gaben 2,911 mg CO₂ und 1,034 mg H₂O

C₁₂H₂₃ON₃ Ber. C 65,78 H 9,77%

Gef. „ 65,55 „ 9,55%

Das daraus erhaltene Keton bildete ein farbloses Öl von campherartigem Geruch, Sdp._{11 mm} 140°.

3,342 mg Subst. gaben 9,800 mg CO₂ und 3,348 mg H₂O

C₁₂H₂₀O Ber. C 79,94 H 11,18%

Gef. „ 80,02 „ 11,21%

α-Oxymethylen-cyclodecanon.

Ausbeute 20,2 g (86% der Theorie) aus 20 g Cyclodecanon, Sdp._{11 mm} 130—132°.

Das p-Nitranil krystallisierte aus Chloroform-Essigester in gelben Prismen vom Smp, 231°.

2,979 mg Subst. gaben 7,359 mg CO₂ und 1,939 mg H₂O

C₁₇H₂₂O₃N₂ Ber. C 67,52 H 7,33%

Gef. „ 67,42 „ 7,28%

3,4-Octamethylen-phenol-dicarbon-säure-(2, 6).

Aus 4,6 g α-Oxymethylen-cyclodecanon wurden 5,2 g (60% der Theorie) eines zähen gelben Harzes vom Sdp._{1 mm} 220° erhalten, welches keine Tendenz zur Krystallisation zeigte. Eine kleine Probe wurde deshalb über Aluminiumoxyd chromatographiert. Der so gereinigte Diäthylester krystallisierte nach einigen Tagen und schmolz nach zweimaligem Umlösen aus Petroläther bei 81°.

3,768 mg Subst. gaben 9,511 mg CO₂ und 2,725 mg H₂O

C₂₀H₂₈O₅ Ber. C 68,94 H 8,10%

Gef. „ 68,88 „ 8,09%

Durch Verseifung mit methanolischer Kalilauge wurde daraus die freie Dicarbonsäure vom Smp. 215—218° erhalten, welche jedoch schon beim Umlösen teilweise decarboxyliert wurde.

3, 4-Octamethylen-phenol-carbonsäure-(6).

Bei 200° erhielt man durch Decarboxylierung von 8 g Dicarbonsäure 2,6 g 3,4-Octamethylen-phenol-carbonsäure-(6) und 2,9 g 3,4-Octamethylen-phenol (siehe weiter unten). Die Säure bildete aus Eisessig feine Nadeln vom Smp. 230°.

3,587 mg Subst. gaben 9,541 mg CO₂ und 2,614 mg H₂O

C₁₅H₂₀O₃ Ber. C 72,55 H 8,12%

Gef. „ 72,59 „ 8,15%

3, 4-Octamethylen-phenol.

Nach der Destillation im Hochvakuum, Sdp._{0,1 mm} 126°, wurde das Phenol aus Petroläther mehrmals umgelöst, Smp. 78°.

3,524 mg Subst. gaben 10,618 mg CO₂ und 3,086 mg H₂O

C₁₁H₂₀O Ber. C 82,30 H 9,87%

Gef. „ 82,22 „ 9,80%

Die Verbindung gab bei der Oxydation nach *Kuhn-Roth* keine Essigsäure, während z. B. das 8-Methyl-tetralol-6 unter gleichen Bedingungen 0,76 Mol Essigsäure lieferte.

Hydrierung von 3,4-Octamethylen-phenol.

Die Wasserstoffaufnahme erfolgte bei der Hydrierung mit Platinoyd-Katalysator äusserst langsam und die Hydrierung konnte erst nach Zugabe einer weiteren Katalysator-menge nach etwa 80 Stunden zu Ende geführt werden.

Das Hydrierungsprodukt aus 1,5 g 3,4-Octamethylen-phenol wurde durch Chromatographie an Aluminiumoxyd (Aktivität II—III) in zwei Fraktionen getrennt. Die Petroläther-Eluate enthielten 0,9 g eines Kohlenwasserstoffgemisches, das zur Analyse über Natrium destilliert wurde; Sdp._{11 mm} 130°.

3,838 mg Subst. gaben 12,239 mg CO₂ und 4,487 mg H₂O

C₁₄H₂₆ Ber. C 86,51 H 13,49%

C₁₄H₂₄ Ber. „ 87,42 „ 12,58%

Gef. „ 87,03 „ 13,08%

Das Präparat färbte sich stark gelb mit Tetranitromethan und war offenbar ein Gemisch aus 1,2-Octamethylen-cyclohexan mit einem ungesättigten Kohlenwasserstoff.

0,5 g des Gemisches wurden in Tetrachlorkohlenstoff 12 Stunden mit ozonhaltigem (4%) Sauerstoff behandelt, worauf man das Lösungsmittel abdestillierte und den Rückstand kurz mit Ameisensäure und Wasserstoffperoxyd erhitze. Das Oxydationsprodukt wurde in Äther aufgenommen und mit Natriumcarbonat-Lösung gewaschen. Nach dem Eindampfen des Äthers blieben 220 mg eines neutralen, krystallinen Rückstandes zurück, welcher aus Petroläther ungelöst wurde: lange prachtvolle Nadeln vom Smp. 96°.

3,757 mg Subst. gaben 10,295 mg CO₂ und 3,656 mg H₂O

C₁₄H₂₄O₂ Ber. C 74,95 H 10,78%

Gef. „ 74,78 „ 10,90%

Es handelt sich offenbar um das Cyclotetradecan-dion-(1, 6), was auch durch das Überführen in das Disemicarbazon vom Smp. 216—218°, farblose Prismen aus Chloroform-Alkohol, gestützt werden konnte.

Die 3,4-Octamethylen-cyclohexanole (0,3 g) liessen sich beim Chromatographieren mit Benzol eluieren und wurden weiter zur Herstellung des entsprechenden Ketons verwendet.

cis-3,4-Octamethylen-cyclohexanon.

Das Semicarbazon des Ketons schmolz nach Umlösen aus Chloroform-Alkohol bei 190°.

3,690 mg Subst. gaben 9,117 mg CO₂ und 3,419 mg H₂O

C₁₅H₂₇ON₃ Ber. C 67,88 H 10,26%

Gef. „ 67,43 „ 10,37%

Das freie Keton zeigte einen zedernölartigen Geruch.

α-Oxymethylen-cyclododecanon.

Ausbeute 5,7 g (68% der Theorie) aus 7,3 g Cyclododecanon, Sdp._{0,1 mm} 110°. Die aus Chloroform-Essigester erhaltenen gelben Nadeln des p-Nitranils schmolzen bei 237°.

3,845 mg Subst. gaben 9,721 mg CO₂ und 2,709 mg H₂O

C₁₉H₂₆O₃N₂ Ber. C 69,06 H 7,93%

Gef. „ 69,00 „ 7,88%

3,4-Decamethylen-phenol-dicarbonensäure-(2, 6).

Da der Diäthylester nicht mehr ganz unzersetzt siedete, wurde nur ein kleinerer Teil davon destilliert, Sdp._{0,1 mm} 180—200°. Nach Umlösen aus Petroläther bildete er schöne farblose Nadeln vom Smp. 105°.

3,709 mg Subst. gaben 9,497 mg CO₂ und 2,820 mg H₂O

C₂₂H₃₂O₅ Ber. C 70,18 H 8,57%

Gef. „ 69,88 „ 8,51%

Der Rest des Kondensationsgemisches wurde ohne weitere Reinigung mit methanolischer Kalilauge verseift. Die freie Dicarbonensäure schmolz nach Umlösen aus Eisessig bei 232° (Zersp.) Sie wurde schon beim Umkrystallisieren teilweise decarboxyliert.

3,656 mg Subst. gaben 9,104 mg CO₂ und 2,572 mg H₂O

C₁₈H₂₄O₅ Ber. C 67,48 H 7,55%

Gef. „ 67,96 „ 7,87%

Insgesamt wurden aus 5,6 g α -Oxymethylen-cyclododecanon 0,7 g Diäthylester und 5,2 g Dicarbonsäure erhalten, was einer Ausbeute von 68% der Theorie entspricht.

3, 4-Decamethylen-phenol.

Aus 5 g der rohen Dicarbonsäure wurden durch Decarboxylierung in Chinolin bei 240° 2,8 g (78% der Theorie) eines zähen Öls vom Sdp._{0,05 mm} 140° erhalten, welches kristallin erstarrte und nach Umlösen aus Petroläther bei 70° schmolz.

3,764 mg Subst. gaben 11,407 mg CO₂ und 3,516 mg H₂O

C₁₆H₂₄O Ber. C 82,70 H 10,41%

Gef. „ 82,70 „ 10,45%

Bei der Oxydation nach *Kuhn-Roth* bildete sich keine Essigsäure.

1, 2-Decamethylen-cyclohexan (Bicyclo-[0, 4, 8]-tetradecan).

Aus 1 g 3,4-Decamethylen-phenol wurden durch Hydrierung mit Platinoxyd-Katalysator 0,9 g neutrale Hydrierungsprodukte gewonnen. Durch chromatographische Analyse an Aluminiumoxyd (Aktivität II—III) wurden daraus 0,25 g einer Kohlenwasserstoff-Fraktion isoliert, die mit Petroläther eluiert wurde; Sdp._{0,3 mm} 126°. Durch Elution mit Äther liessen sich 0,4 g 3,4-Decamethylen-cyclohexanol-Fraktion gewinnen.

Der Kohlenwasserstoff kristallisierte nach einigem Stehen und wurde aus Petroläther bei niedriger Temperatur (Trockeneis-Aceton) umgelöst; Smp. 42°.

3,730 mg Subst. gaben 11,803 mg CO₂ und 4,522 mg H₂O

C₁₆H₃₀ Ber. C 86,40 H 13,60%

Gef. „ 86,35 „ 13,57%

3, 4-Decamethylen-cyclohexanol.

Das Produkt erstarrte nach dem Chromatographieren kristallin und wurde zweimal aus Petroläther umkristallisiert; Smp. 124°.

3,722 mg Subst. gaben 10,970 mg CO₂ und 4,276 mg H₂O

C₁₆H₃₀O Ber. C 80,60 H 12,68%

Gef. „ 80,43 „ 12,86%

cis-3, 4-Decamethylen-cyclohexanon.

Das Semicarbazon, welches aus dem Oxydationsprodukt des 3,4-Decamethylen-cyclohexanols mit Chrom(VI)-oxyd erhalten wurde, bildete aus Chloroform-Alkohol farblose Plättchen vom Smp. 205°.

3,692 mg Subst. gaben 9,389 mg CO₂ und 3,474 mg H₂O

C₁₇H₃₁ON₃ Ber. C 69,58 H 10,65%

Gef. „ 69,40 „ 10,53%

Das aus dem Semicarbazon regenerierte Keton erstarrte sofort in grossen Blättchen und wurde zur Analyse bei niedriger Temperatur (Trockeneis-Aceton) aus Petroläther umgelöst; Smp. 61°. Es besitzt einen moschusähnlichen Geruch.

3,270 mg Subst. gaben 9,704 mg CO₂ und 3,391 mg H₂O

C₁₆H₂₈O Ber. C 81,29 H 11,94%

Gef. „ 81,00 „ 11,61%

α -Oxymethylen-cyclopentadecanon.

Dieses wurde in einer früheren Mitteilung¹⁾ beschrieben. Sein p-Nitranil schmolz nach Umlösen aus Chloroform-Essigester bei 200—201°.

3,690 mg Subst. gaben 9,548 mg CO₂ und 2,815 mg H₂O

C₂₂H₃₂O₃N₂ Ber. C 70,93 H 8,66%

Gef. „ 70,63 „ 8,54%

¹⁾ V. Prelog und U. Geyer, *Helv.* **28**, 1680 (1945).

3, 4-Tridecamethylen-phenol-dicarbonssäure-(2, 6).

Ausgehend von 5,2 g α -Oxymethylen-cyclopentadecanon wurde aus dem aus-
geschiedenen krystallinen Natrium-Salz 4,2 g und aus den Mutterlaugen nach der Destil-
lation im Hochvakuum 2,6 g, also insgesamt 6,8 g (79% der Theorie) des Diäthyl-
esters erhalten. Sdp._{1 mm} 240°, Schmelzpunkt nach Umlösen aus Petroläther 88°.

3,826 mg Subst. gaben 10,034 mg CO₂ und 3,131 mg H₂O

C₂₅H₃₈O₅ Ber. C 71,73 H 9,15%

Gef. „ 71,57 „ 9,16%

Die freie Dicarbonssäure schmolz nach Umlösen aus Methanol bei 208° (Zer-
setzung).

3,778 mg Subst. gaben 9,626 mg CO₂ und 2,849 mg H₂O

C₂₁H₃₀O₅ Ber. C 69,58 H 8,34%

Gef. „ 69,53 „ 8,43%

3, 4-Tridecamethylen-phenol-carbonsäure-(6).

Wenn man die Dicarbonssäure bei 200° decarboxyliert, so erhält man in 60-proz.
Ausbeute die 6-Monocarbonssäure; aus Eisessig umgelöst Smp. 196°.

2,850 mg Subst. gaben 7,859 mg CO₂ und 2,438 mg H₂O

C₂₀H₃₀O₃ Ber. C 75,43 H 9,50%

Gef. „ 75,25 „ 9,57%

3, 4-Tridecamethylen-phenol.

Bei 240° wird als Hauptprodukt der Decarboxylierung das Phenol, Sdp._{0,1 mm} 165°,
erhalten. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Petroläther Smp. 68°.

3,806 mg Subst. gaben 11,571 mg CO₂ und 3,685 mg H₂O

C₁₉H₃₀O Ber. C 83,15 H 11,02%

Gef. „ 82,97 „ 10,83%

1, 2-Tridecamethylen-cyclohexan (Bicyclo-[0, 4, 13]-nonadecan) und

3, 4-Tridecamethylen-cyclohexanol.

0,86 g 3, 4-Tridecamethylen-phenol gaben durch Hydrierung mit Platinoxid-
Katalysator 0,80 g neutrale Hydrierungsprodukte, welche einer chromatographischen
Analyse über Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) unterworfen wurden. Man erhielt dabei
aus den Petroläther-Eluaten 0,28 g eines bei Zimmertemperatur flüssigen Kohlen-
wasserstoffs, Sdp._{0,01 mm} 125°. Zur Analyse wurde über Natrium rektifiziert.

3,660 mg Subst. gaben 11,551 mg CO₂ und 4,466 mg H₂O

C₁₉H₃₈ Ber. C 86,28 H 13,72%

Gef. „ 86,13 „ 13,65%

Aus den Methanol-Eluaten desselben Chromatogramms wurden 0,50 g einer festen
Verbindung erhalten, welche aus Petroläther umgelöst in farblosen Prismen vom Smp. 89°
krystallisierte.

3,526 mg Subst. gaben 10,508 mg CO₂ und 4,089 mg H₂O

C₁₉H₃₆O Ber. C 81,36 H 12,94%

Gef. „ 81,34 „ 12,98%

Es handelt sich also um ein 3, 4-Tridecamethylen-cyclohexanol.

cis-3, 4-Tridecamethylen-cyclohexanon.

Das Semicarbazon des auf übliche Weise erhaltenen Ketons schmolz nach Um-
krystallisieren aus Methanol bei 184°.

2,799 mg Subst. gaben 7,343 mg CO₂ und 2,770 mg H₂O

C₂₀H₃₇ON₃ Ber. C 71,59 H 11,12%

Gef. „ 71,59 „ 11,07%

Das daraus hergestellte ölige Keton, Sdp. 0,01 mm 145°, riecht erst beim Erwärmen nach Moschus.

α -Oxymethylen-cyclohexadecanon.

Aus 10,3 g Cyclohexadecanon wurden 11,0 g (90% der Theorie) des rohen, kristallinen α -Oxymethylen-Derivates erhalten, dessen p-Nitranil, gelbe Prismen, aus Chloroform-Essigester, bei 183° schmolz.

3,624 mg Subst. gaben 9,478 mg CO₂ und 2,840 mg H₂O

C₂₃H₃₄O₃N₂ Ber. C 71,47 H 8,87%

Gef. „ 71,37 „ 8,77%

3, 4-Tetradecamethylen-phenol-dicarbonssäure-(2, 6).

Aus 10 g α -Oxymethylen-cyclohexadecanon wurden 5,8 g (35% der Theorie) des aus dem kristallinen Natrium-Salz gewonnenen Diäthylesters erhalten. Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bildete die Verbindung farblose Nadeln vom Smp. 81°.

3,660 mg Subst. gaben 9,683 mg CO₂ und 3,078 mg H₂O

C₂₆H₄₀O₆ Ber. C 72,19 H 9,32%

Gef. „ 72,20 „ 9,41%

Durch direkte Verseifung des Produktes aus der alkoholischen Mutterlauge des Natrium-Salzes wurden 6,5 g der freien Dicarbonssäure erhalten. Die Ausbeute der Kondensationsreaktion beträgt also etwa 71% der Theorie.

Die Dicarbonssäure liess sich aus verdünnter Essigsäure umkrystallisieren, Smp. 205° (Zersetzung).

3,720 mg Subst. gaben 9,632 mg CO₂ und 2,933 mg H₂O

C₂₂H₃₂O₅ Ber. C 70,18 H 8,57%

Gef. „ 70,66 „ 8,82%

3, 4-Tetradecamethylen-phenol.

Das durch Decarboxylierung der 3, 4-Tetradecamethylen-phenol-dicarbonssäure-(2, 6) bei 240° erhaltene Phenol krystallisierte aus Petroläther in feinen Nadeln vom Smp. 71°.

3,685 mg Subst. gaben 11,247 mg CO₂ und 3,742 mg H₂O

C₂₀H₃₂O Ber. C 83,27 H 11,18%

Gef. „ 83,30 „ 11,36%

Das Benzoat des Phenols bildete aus Methanol Blättchen vom Smp. 80°.

3,738 mg Subst. gaben 11,300 mg CO₂ und 3,092 mg H₂O

C₂₇H₃₆O₂ Ber. C 82,60 H 9,24%

Gef. „ 82,50 „ 9,26%

1, 2-Tetradecamethylen-cyclohexan (Bicyclo-[0, 4, 14]-eikosan) und
3, 4-Tetradecamethylen-cyclohexanol.

Die Hydrierung von 1,2 g 3, 4-Tetradecamethylen-phenol mit Platinoxid-Katalysator ergab nach chromatographischer Analyse an Aluminiumoxyd 0,3 g des Kohlenwasserstoffs und 0,63 g einer 3, 4-Tetradecamethylen-cyclohexanol-Fraktion. Der Kohlenwasserstoff, welcher für die Analyse über Natrium destilliert wurde, Sdp. 0,01 mm 130°, blieb bei Zimmertemperatur flüssig.

3,926 mg Subst. gaben 12,397 mg CO₂ und 4,771 mg H₂O

C₂₀H₃₈ Ber. C 86,25 H 13,75%

Gef. „ 86,17 „ 13,60%

Das 3, 4-Tetradecamethylen-cyclohexanol krystallisierte aus Petroläther; Smp. 95°.

3,712 mg Subst. gaben 11,048 mg CO₂ und 4,299 mg H₂O

C₂₀H₃₈O Ber. C 81,56 H 13,01%

Gef. „ 81,22 „ 12,96%

cis-3, 4-Tetradecamethylen-cyclohexanon.

Das aus Chloroform-Alkohol umkrystallisierte Semicarbazon schmolz bei 180°.

3,726 mg Subst. gaben 9,831 mg CO₂ und 3,687 mg H₂O

C₂₁H₃₀ON₃ Ber. C 72,15 H 11,25%

Gef. „ 72,00 „ 11,07%

Das freie Keton wurde aus Petroläther bei niedriger Temperatur (Trockeneis-Aceton) umkrystallisiert und zeigte beim Erwärmen einen moschusähnlichen Geruch; Smp 45°.

3,686 mg Subst. gaben 11,053 mg CO₂ und 4,136 mg H₂O

C₂₀H₃₀O Ber. C 82,12 H 12,41%

Gef. „ 81,84 „ 12,56%

Anhang.

Partielle Decarboxylierung von Tetralol-(6)-dicarbonsäure-(5, 7).

4,7 g Tetralol-(6)-dicarbonsäure-(5,7) wurden 1 Stunde in 20 g Chinolin auf 200° erhitzt. Das Gemisch wurde darauf wie üblich aufgearbeitet, wodurch 1,0 g krystallisierte Tetralol-(6)-monocarbonsäure erhalten werden konnten. Die Säure schmolz nach zweimaligem Umlösen aus verdünnter Essigsäure bei 180° und gab mit Tetralol-(6)-carbonsäure-(5) vom Smp. 174° eine starke Schmelzpunktserniedrigung. Mit einem authentischen Vergleichspräparat von Tetralol-(6)-carbonsäure-(7) vom Smp. 181° gab sie dagegen keine Schmelzpunktserniedrigung.

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

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

236. Recherches sur l'amidon XXXV¹⁾.La dégradation de l'amylose par l' α -amylase

(2ème communication)

par P. Bernfeld et H. Studer-Pécha.

(10 IX 47)

Dans le premier mémoire²⁾ nous avons étudié la dégradation de l'amylose par l' α -amylase de malt. Sur la base de cette étude et des travaux d'Ohlsson³⁾ et d'autres auteurs⁴⁾⁻⁸⁾ nous avons établi le schéma de réaction suivant: lors de l'action de l' α -amylase sur l'amylose on distingue deux réactions de vitesse nettement différente.

¹⁾ Communication précédente: Helv. 30, 1703 (1947).

²⁾ K. H. Meyer et P. Bernfeld, Helv. 24, 359 E (1941).

³⁾ E. Ohlsson, Z. physiol. Ch. 189, 17 (1930).

⁴⁾ C. S. Hanes, Can. J. Res. 13 B, 185 (1935); New Phytologist 36, 101, 189 (1937).

⁵⁾ M. Samec, Z. physiol. Ch. 248, 117 (1937).

⁶⁾ G. A. v. Klinkenberg, Z. physiol. Ch. 212, 173 (1932).

⁷⁾ M. Samec et M. Blinc, Koll. Beih. 49, 75 (1939).

⁸⁾ M. Somogyi, J. Biol. Chem. 134, 301 (1940).

D'abord une réaction primaire rapide qui aboutit à une scission de 40 à 45% des liaisons glucosidiques de l'amylose. Elle est due à la scission de l'amylose en chaînes plus courtes, puis en oligosaccharides et finalement en maltose et maltotriose, ces derniers dans la proportion de 3 à 2: l'enzyme a hydrolysé des liaisons glucosidiques quelconques, à l'exception des liaisons terminales. La réaction primaire est suivie d'une seconde réaction beaucoup plus lente. Cette dernière est due à une scission lente du maltotriose en maltose et glucose, le maltose n'étant pas hydrolysé du tout par l' α -amylase. Les produits finaux représentent 87% de maltose et 13% de glucose; 57% des liaisons glucosidiques de l'amylose ont donc été scindées.

Depuis, *Myrbäck* et coll.¹⁾ ont publié des travaux sur ce sujet qui sont en contradiction avec notre schéma de réaction. D'autre part, nous avons vu par des essais effectués dans notre laboratoire que la dégradation de l'amylose peut fortement varier selon les conditions de l'essai. Le but du présent travail est d'expliquer les résultats de *Myrbäck*, ainsi que nos propres constatations. Ceci a été possible.

Pour faciliter la compréhension de ce qui suit, nous croyons utile de résumer d'abord les propriétés de l'amylose et de ses solutions en mentionnant également les résultats nouveaux obtenus récemment dans notre laboratoire.

L'amylose, le constituant non ramifié de l'amidon, est un mélange d'homologues dont le degré de polymérisation peut s'étendre de 80 à 2000²⁾. L'amylose a tendance à former des solutions sursaturées dans lesquelles les grandes et les petites molécules se maintiennent mutuellement en solution³⁾. Mais ces solutions ne sont pas stables. Les particules d'amylose s'agglomèrent en effet en formant des particules plus grandes, mais encore invisibles: des submicrons. Le degré de dispersion diminue, la solution d'amylose «vieillit»⁴⁾. Puis la solution devient trouble et finalement l'amylose précipite. Pour désagréger ces submicrons d'amylose et pour obtenir un état de grande dispersion, il suffit de rendre la solution faiblement alcaline (par exemple par l'adjonction de soude diluée), puis de la neutraliser. La solution d'amylose est ainsi «rajeunie»¹⁾. Le degré de dispersion d'une solution d'amylose dépend donc, entre autre, du temps écoulé depuis la dissolution.

La dégradation enzymatique de l'amylose est fortement influencée par le degré de dispersion du polysaccharide. On sait en effet ^{4) 5)} qu'une solution d'amylose vieillie est beaucoup plus résistante envers

¹⁾ *K. Myrbäck*, J. pr. [2] 162, 29 (1943); *K. Myrbäck* et *W. Thorsell*, Svensk Kem. Tidsk. 54, 50 (1942).

²⁾ *K. H. Meyer*, *G. Noelting* et *P. Bernfeld*, Exper., sous presse.

³⁾ *K. H. Meyer*, *P. Bernfeld* et *E. Wolff*, Helv. 23, 854 (1940).

⁴⁾ *K. H. Meyer*, *P. Bernfeld* et *J. Press*, Helv. 23, 1465 (1940).

⁵⁾ *M. Samec*, Z. physiol. Ch. 263, 17 (1940).

la β -amylase qu'une solution rajeunie. La partie de l'amylose qui a formé des submicrons pendant le vieillissement est soustraite à l'action de l'enzyme. Elle donne finalement un trouble ou même un précipité. Mais même en solution fraîchement rajeunie, l'amylose n'est généralement pas dégradé intégralement par la β -amylase et il faut plusieurs rajeunissements successifs pour le transformer à 100% en maltose. Cette résistance s'explique par la formation de submicrons pendant la réaction enzymatique même. Elle est encore facilitée par le fait que le poids moléculaire de l'amylose ne décroît que lentement lors de l'action de la β -amylase¹⁾, alors que sa solubilité diminue rapidement. En effet la β -amylase fait vite disparaître les fractions de très petit poids moléculaire qui servaient de colloïdes protecteurs.

Nous avons trouvé qu'un phénomène analogue se produit lors de la dégradation α -amylatique de l'amylose. Quoique l' α -amylase scinde l'amylose rapidement en chaînes de petit poids moléculaire on peut constater la formation de submicrons d'amylose résistant à l'action enzymatique, même quand la solution est fraîchement rajeunie.

Ceci a pu être démontré de la façon suivante: nous avons fait réagir de l' α -amylase en concentrations très différentes sur de l'amylose fraîchement rajeuni, et nous avons mesuré l'augmentation du pouvoir réducteur en fonction du temps. Trois préparations d' α -amylase de provenance différente nous ont servi d'enzyme pour ces essais: 1° de l' α -amylase de pancréas cristallisée^{2) 3)}; 2° de l' α -amylase de bactérie «biolase», hautement purifiée et contenant environ 70% d'enzyme pure^{2) 4)}; 3° de l' α -amylase de malt purifiée⁵⁾. Ces trois préparations d'enzyme sont exemptes de maltase. Comme solutions d'amylose nous avons utilisé des extraits aqueux, fraîchement préparés, d'amidon de maïs⁶⁾. Cet amylose est exempt d'amylopectine; il peut être dégradé à 100% par la β -amylase⁶⁾. Pour obtenir le maximum de dispersion, ces solutions d'amylose ont été rajeunies⁷⁾ par un traitement à la soude diluée, suivi d'un rajustement au p_H voulu, immédiatement avant l'adjonction de l' α -amylase. Ces solutions sont ainsi en même temps tamponnées au p_H optimum de l'activité de chacune des trois enzymes utilisées: p_H 5,3 pour les α -amylases végétale et bactérienne et p_H 6,9 avec adjonction de NaCl pour l' α -amylase de pancréas. La température de la réaction était de 35° C. Nous avons

¹⁾ C. S. Hanes, Can. J. Res. 13 B, 185 (1935); New Phytologist 36, 101, 189 (1937).

²⁾ L' α -amylase de pancréas cristallisée a été préparée par le Dr. E. Fischer et la biolase purifiée par le Dr. Maria Fuld. Nous tenons à les remercier.

³⁾ K. H. Meyer, E. H. Fischer et P. Bernfeld, Helv. 30, 64 (1947); Exper. 3, 106 (1947).

⁴⁾ K. H. Meyer, M. Fuld et P. Bernfeld, Exper., sous presse.

⁵⁾ K. H. Meyer et P. Bernfeld, Helv. 24, 359 E (1941).

⁶⁾ K. H. Meyer, W. Brentano et P. Bernfeld, Helv. 23, 845 (1940).

⁷⁾ K. H. Meyer, P. Bernfeld et J. Press, Helv. 23, 1465 (1940).

suivi le pouvoir réducteur par la méthode de *Willstätter et Schudel*¹⁾), seule méthode permettant de déterminer les groupes aldéhydiques d'un hydrate de carbone quel que soit son poids moléculaire.

Il résulte de ces essais que le degré de scission, atteint à la fin de la réaction primaire, dépend de la concentration de l'enzyme. La scission à ce point est d'autant plus faible que la concentration de l'enzyme est plus petite. Comme on le voit dans les fig. 1, 2 et 3, le même effet se produit pour chacune des trois α -amylases utilisées. L'activité des enzymes ne diminue pourtant pas pendant la durée de la réaction (l' α -amylase de pancréas a été stabilisée par l'adjonction d'une solution de l'enzyme bouillie et filtrée³⁾). Mais si nous effectuons

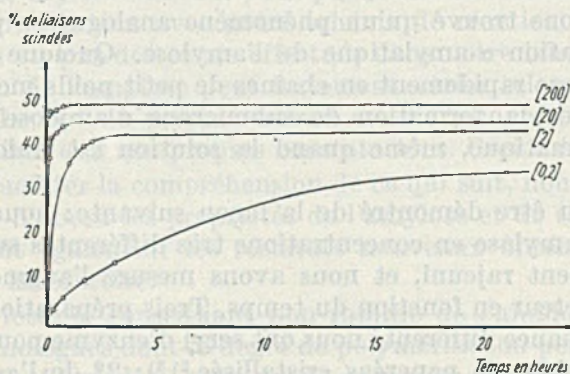


Fig. 1.

Dégradation de l'amylose par l' α -amylase de pancréas aux concentrations d'enzyme de [0,2], [2], [20], et [200].

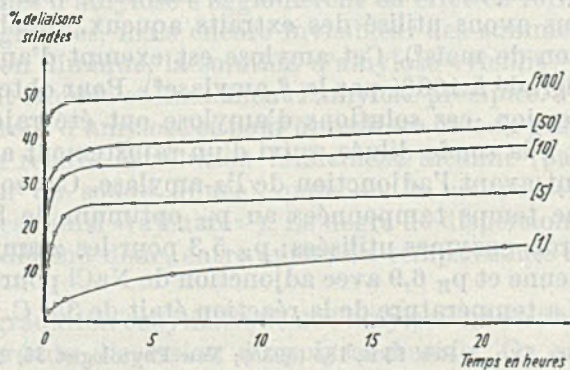


Fig. 2.

Dégradation de l'amylose par l' α -amylase de bactérie aux concentrations d'enzyme de [1], [5], [10], [50] et [100].

¹⁾ R. Willstätter et G. Schudel, B. 51, 780 (1918).

²⁾ K. Linderström-Lang et H. Holter, Ann. chim. anal. 39, 116 (1934).

³⁾ K. H. Meyer, E. H. Fischer et P. Bernfeld, Helv. 30, 64 (1947); Exper. 3, 106 (1947).

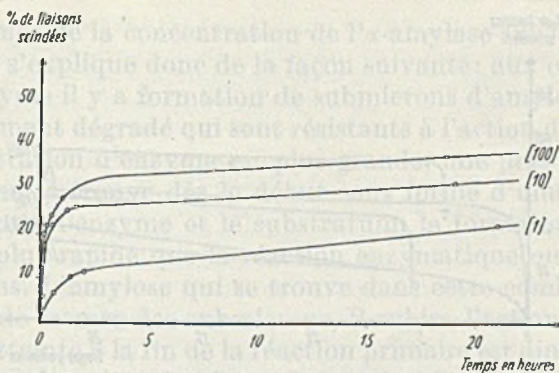


Fig. 3.

Dégradation de l'amylose par l' α -amylase de malt aux concentrations d'enzyme de [1], [10], [100].

pendant la seconde réaction lente un rajeunissement suivi d'adjonction d'une nouvelle portion d'enzyme, la vitesse de réaction augmente brusquement. Le degré de scission devient ainsi plus élevé (voir fig. 4 et 5); il atteint finalement dans tous les cas (éventuellement après plusieurs rajeunissements successifs) des valeurs de scission de 40 à 45%. Par contre, l'adjonction d'une nouvelle portion d'enzyme sans rajeunissement préalable ne provoque aucune augmentation brusque de la vitesse de réaction.

Comme on le sait dans le cas de la dégradation β -amylatique, les submicrons d'amylose donnent après un certain temps un trouble et même un précipité. Par contre, dans le cas de la dégradation α -amylatique ils restent toujours invisibles, le poids moléculaire des chaînes

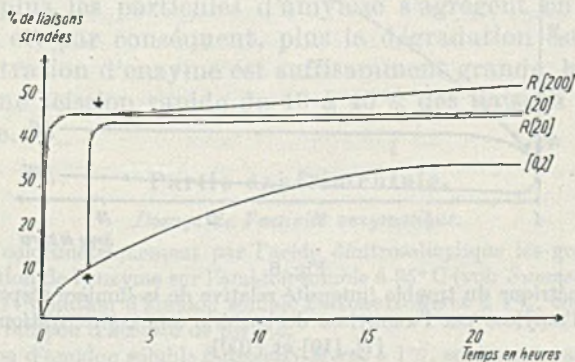


Fig. 4.

L'effet du rajeunissement sur la dégradation de l'amylose par l' α -amylase de pancréas.

↑ = rajeunissement.

[0,2] = concentration d'enzyme [0,2].

R [20] = adjonction d'enzyme, portant la concentration à [20], après rajeunissement.

[20] = concentration d'enzyme [20].

R [200] = adjonction d'enzyme, portant la concentration à [200], après rajeunissement.

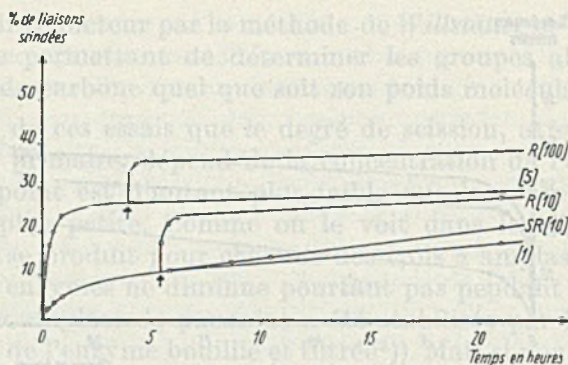


Fig. 5.

L'effet du rajeunissement sur la dégradation de l'amylose par l' α -amylase de bactérie.

↑ = rajeunissement.

[1] = concentration d'enzyme [1].

SR [10] = adjonction d'enzyme, portant la concentration à [10], sans rajeunissement.

R [10] = adjonction d'enzyme, portant la concentration à [10], après rajeunissement.

[5] = concentration d'enzyme [5].

R [100] = adjonction d'enzyme, portant la concentration à [100], après rajeunissement.

d'amylose étant déjà fortement réduit. Leur formation peut néanmoins être observée au néphélomètre en suivant l'augmentation du trouble en fonction du temps (voir fig. 6). Un faible trouble, dû

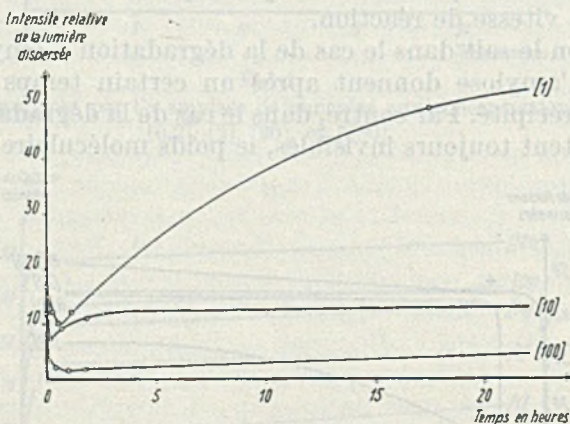


Fig. 6.

Mesure néphélométrique du trouble (intensité relative de la lumière dispersée) lors de la dégradation de l'amylose par l' α -amylase de bactérie aux concentrations d'enzyme de [1], [10] et [100].

à l'amylose, diminue rapidement au début de la réaction, quelle que soit la concentration de l'enzyme. Puis au moment même où la valeur du pouvoir réducteur annonce la fin de la réaction primaire on observe: pour les faibles concentrations d'enzyme, une augmentation progressive du trouble; pour les concentrations moyennes d'enzyme, une augmentation très faible du trouble; pour les fortes concentrations d'enzyme, plus aucune augmentation du trouble.

L'influence de la concentration de l' α -amylase sur la dégradation de l'amylose s'explique donc de la façon suivante: aux concentrations faibles d'enzyme il y a formation de submicrons d'amylose ou d'amylose partiellement dégradé qui sont résistants à l'action de l' α -amylase. Si la concentration d'enzyme est plus grande, une plus grande quantité d'amylose se trouve dès le début sous forme d'une combinaison d'addition entre l'enzyme et le substratum, la formation de ce complexe étant plus rapide que la réaction enzymatique ou la formation de submicrons. L'amylose qui se trouve dans cette combinaison n'est pas capable de former des submicrons, il subira l'action de l'enzyme. La scission atteinte à la fin de la réaction primaire est ainsi plus élevée.

Comme on le voit, selon la concentration de l'enzyme, la réaction primaire peut atteindre n'importe quel degré de dégradation inférieur à 43%. Le même phénomène doit se produire lors de la dégradation α -amylatique de l'amidon. C'est ainsi que *Myrbäck* et coll.¹⁾ ont observé une forte diminution de la vitesse de dégradation α -amylatique quand seulement 22% des liaisons glucosidiques de l'amylose et seulement 13,5% des liaisons glucosidiques de l'amidon sont scindées. Les conclusions de *Myrbäck* quant à la longueur moyenne des chaînes obtenues par la dégradation α -amylatique (5 restes de glucose à partir de l'amylose et 8 restes de glucose à partir de l'amidon) ne sont donc pas justifiées.

RÉSUMÉ.

Lors de la dégradation α -amylatique de l'amylose, une partie de ce dernier subit un vieillissement: il forme des submicrons qui résistent à l'action de l'enzyme. Plus la concentration de l'enzyme est petite, plus les particules d'amylose s'agrègent en formant des submicrons et, par conséquent, plus la dégradation est faible. Mais si la concentration d'enzyme est suffisamment grande, la dégradation aboutit à une scission rapide de 40 à 45% des liaisons glucosidiques de l'amylose.

Partie expérimentale.

Dosage de l'activité enzymatique.

On dose colorimétriquement par l'acide dinitrosalicylique les groupes réducteurs formés par l'action de l'enzyme sur l'amidon soluble à 35° C (voir *Sumner*²⁾ et *Noelting*³⁾).

Réactifs. 1: Solution d'amidon soluble *Zulkowski-Merck* à 1%, contenant par litre 0,016 moles de tampon d'acétate de p_H 5,3.

2: Solution d'amidon soluble *Zulkowski-Merck* à 1%, contenant par litre 0,02 moles de tampon de phosphates de p_H 6,9 et 0,007 moles de NaCl.

3: Solution contenant 1 gr. d'acide 3,5-dinitrosalicylique, 20 cm³ de NaOH 2 n et 30 gr. de sel de Seignette, portée à 100 cm³.

¹⁾ *K. Myrbäck*, J. pr. [2] **162**, 29 (1943); *K. Myrbäck* et *W. Thorsell*, Svensk Kem. Tidsk. **54**, 50 (1942).

²⁾ *J. B. Sumner*, J. Biol. Chem. **62**, 287 (1925).

³⁾ *G. Noelting*, Thèse, Genève (1947).

Dosage. On fait agir 1 cm³ de la solution d'enzyme pendant 3 minutes à 35° C sur 1 cm³ de 1 pour les α -amylases de bactérie et de malt, ou sur 1 cm³ de 2 pour l' α -amylase de pancréas. Puis on ajoute 2 cm³ de 3, plonge pendant 5 minutes dans de l'eau bouillante, refroidit, dilue par 20 cm³ d'eau et lit au photomètre contre un blanc sans enzyme traité dans les mêmes conditions.

L'activité enzymatique. L'extinction obtenue est exprimée en mgr. de maltose hydraté (C₁₂H₂₄O₁₂) d'après une courbe d'étalon. L'activité de 1 cm³ de la solution enzymatique est exprimée en mgr. de maltose obtenus dans ces conditions de dosage.

La concentration de l'enzyme est donnée en activité par volume de solution. Nous désignons par [1] la concentration enzymatique suivante: 1 cm³ d'une solution d'enzyme, possédant dans nos conditions de dosage une activité de 1,50 mgr. de maltose, et dilué à 50 cm³.

Préparation des enzymes.

α -amylase de pancréas, voir ¹⁾; α -amylase de bactérie, voir ²⁾; l' α -amylase de malt a été préparée à partir de l'orge germée ³⁾.

Recherche de la maltase dans les préparations d' α -amylase.

A 2,5 cm³ d'une solution d' α -amylase de concentration [200] on ajoute 2,5 cm³ d'une solution de maltose à 0,1%, tamponnée à p_H 6,9 aux phosphates 0,02 M. Après un repos de 8 heures à 35° C on dose le pouvoir réducteur de 2 cm³ de cette solution et on le compare avec le pouvoir réducteur de 2 cm³ de cette solution immédiatement après l'adjonction de la solution d'enzyme.

Nous avons trouvé que l'augmentation du pouvoir réducteur en 8 heures à 35° est nulle pour chacune de nos trois préparations d' α -amylase, ce qui prouve l'absence de maltase.

Préparation de la solution d'amylose.

20 gr. d'amidon de maïs sont suspendus dans 50 cm³ d'eau de 30 à 40°. Cette suspension est versée très lentement dans 1 litre d'eau à 70° C sous faible agitation. La température de 70° est maintenue pendant 30 minutes, tout en continuant d'agiter lentement. Puis on refroidit et centrifuge pendant 10 minutes à 3000 tours/min. La solution limpide d'amylose est décantée. Pour les essais de dégradation α -amylatique cette solution ne peut servir que le jour même de sa préparation.

La concentration en amylose d'une telle solution est très variable, elle dépend surtout de l'amidon de maïs employé. C'est pour cette raison que nous avons utilisé le même échantillon d'amidon de maïs pour tous nos essais, la concentration ne varie alors plus qu'entre 0,09 et 0,11%. La teneur exacte en amylose de la solution est déterminée pour chaque préparation par hydrolyse acide et dosage du glucose formé.

La dégradation de l'amylose.

650 cm³ de solution d'amylose fraîchement préparée et se trouvant dans un thermostat de 35° C sont additionnés de 10 cm³ de NaOH n. Après 10 minutes de repos on ajoute: pour les essais effectués avec l' α -amylase de bactérie ou avec l' α -amylase de malt 12,5 cm³ de CH₃COOH n, portant le p_H à 5,3, et 7,5 cm³ d'eau; pour les essais effectués avec l' α -amylase de pancréas 12,5 cm³ de H₃PO₄ 1,6 n, contenant 0,28 gr. de NaCl, portant le p_H à 6,9, et 7,5 cm³ d'une solution d' α -amylase de pancréas à 0,5%, bouillie et filtrée³⁾. Immédiatement après on ajoute la quantité voulue d' α -amylase, contenue dans 20 cm³ d'eau. A des temps déterminés on prélève des prises de 100 cm³ dans lesquelles la réaction enzymatique est arrêtée à temps voulu par l'adjonction de 15 cm³ de tampon alcalin (p_H 10,6) selon *Linderström-Lang et Holler*⁴⁾. Le pouvoir réducteur est alors dosé selon *Willstätter et Schudel*⁵⁾. De ces valeurs de réduction on déduit la valeur de réduction obtenue

¹⁾ K. H. Meyer, E. H. Fischer et P. Bernfeld, *Helv.* **30**, 64 (1947); *Exper.* **3**, 106, (1947).

²⁾ A publier. ³⁾ K. H. Meyer et P. Bernfeld, *Helv.* **24**, 359 E (1941).

⁴⁾ K. Linderström-Lang et H. Holler, *Ann. chim. anal.* **39**, 116 (1934).

⁵⁾ R. Willstätter et G. Schudel, *B.* **51**, 780 (1918).

dans une prise prélevée au temps $t = 0$ qui est la somme de toutes les valeurs à blanc. On exprime les valeurs ainsi obtenues en mgr. de glucose et divise par le nombre de mgr. d'hydrate de carbone total dans 1 cm^3 , ce qui donne le pourcent des liaisons d'amylose scindées. En portant ces valeurs en fonction du temps on obtient des courbes, représentées dans les fig. 1, 2 et 3.

Le contrôle de l'activité enzymatique au cours de l'essai.

Pour contrôler la stabilité de l'enzyme pendant la dégradation de l'amylose, nous avons prélevé à des temps déterminés des prises de 1 cm^3 que nous avons ajoutés à 35°C à 1 cm^3 d'une solution d'amidon *Zulkowski* à 1%. Nous avons dosé le pouvoir réducteur de cette solution après 3 minutes au moyen de l'acide dinitrosalicylique (voir dosage de l'activité enzymatique). La différence entre cette valeur de réduction et celle que donne une prise de 1 cm^3 sans adjonction d'amidon *Zulkowski* est due à l'action α -amylatique sur l'amidon *Zulkowski*. Elle exprime donc l'activité de l'enzyme au temps t . La stabilité de nos trois α -amylases pendant la dégradation de l'amylose à 35° et dans les conditions de nos essais est indiquée dans le tableau 1. L'activité est exprimée en % de l'activité de chaque enzyme au temps $t = 0$.

Tableau 1.

α -amylase de	concentration de l'enzyme	activité		
		après 10'	après 90'	après 20 hrs
pancréas	[10]	100%	100%	80%
bactérie	[10]	100%	100%	87%
malt	[10]	100%	95%	65%

Le rajeunissement.

On effectue des essais de dégradation selon les indications ci-dessus, mais avec des quantités doubles. Quand la vitesse de réaction est devenue très lente, c'est-à-dire après des temps variant entre 90 minutes et 5 heures depuis le début de la réaction, on prélève 650 cm^3 de la solution, on y ajoute 20 cm^3 de NaOH n et on laisse 10 minutes à 35° . On ajoute alors 25 cm^3 de CH_3COOH n, ou 25 cm^3 de H_3PO_4 1,6 n (selon l' α -amylase utilisée et le pH désiré), puis on ajoute immédiatement 20 cm^3 de solution d'enzyme. Cette dernière est en général 10 fois plus concentrée que la première portion. La concentration en α -amylase est ainsi 10 fois plus forte qu'avant le rajeunissement. Le pouvoir réducteur est dosé de la même façon qu'auparavant. Simultanément, on suit la dégradation de la partie qui n'a pas subi de rajeunissement. Lorsqu'il s'agit de plusieurs rajeunissements successifs on procède de la même façon. Les résultats sont donnés dans les fig. 4 et 5.

Mesures néphélométriques.

On effectue des essais de dégradation selon les indications ci-dessus. A des temps déterminés on prélève des prises qu'on examine au néphélomètre. Le trouble relatif observé est exprimé par l'intensité de la lumière dispersée I . En portant le trouble relatif en fonction du temps on obtient des courbes de la fig. 6.

Nous remercions M. le Prof. *K. H. Meyer* de ses précieux conseils et de l'intérêt qu'il a porté à nos travaux.

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

237. Sur les enzymes amylolytiques II¹⁾.L'affinité entre enzyme et substratum pour quelques α -amylases

par P. Bernfeld et H. Studer-Pécha.

(10 IX 47)

Dans un travail précédent²⁾ nous avons pu montrer que lors de la dégradation α -amylatique de l'amylose une partie du substratum est soustraite à l'action de l'enzyme. En effet, des particules d'amylose s'agglomèrent en formant des submicrons qui sont résistants à l'action des amylases. Ce vieillissement a lieu au cours même de la réaction enzymatique. La partie de l'amylose qui résiste de cette façon à l' α -amylase dépend de la concentration de cette dernière. Aux très fortes concentrations d'enzyme le vieillissement est nul et la dégradation atteint 40 à 45% des liaisons glucosidiques de l'amylose.

Nous avons vu en outre que les α -amylases de pancréas, de bactérie et de malt se comportent qualitativement d'une manière absolument analogue (voir les fig. 1, 2 et 3 du mémoire précédent²⁾). Mais on observe de grandes différences entre ces trois α -amylases au point de vue quantitatif. Les concentrations d'enzyme nécessaires pour supprimer le phénomène du vieillissement de l'amylose sont très différentes pour chacune des trois amylases. Ceci résulte des fig. 1 et 2 dans lesquelles nous avons résumé quelques essais du travail précédent²⁾. Les concentrations des amylases sont exprimées en activité

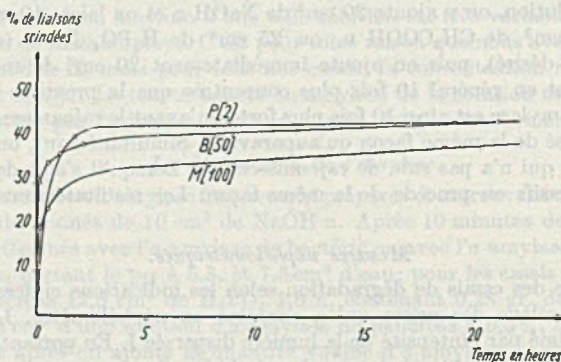


Fig. 1.

Dégradation de l'amylose par les α -amylases de
pancréas à la concentration de [2] = P [2]
bactérie à la concentration de [50] = B [50]
malt à la concentration de [100] = M [100]

¹⁾ Communication précédente: K. H. Meyer, E. H. Fischer et P. Bernfeld, *Helv.* 30, 64 (1947).

²⁾ P. Bernfeld et H. Studer-Pécha, *Helv.* 30, 1895 (1947).

par volume de solution. L' α -amylase de bactérie exige ainsi une concentration environ 25 fois plus grande que l' α -amylase de pancréas pour arriver à une scission de 40 à 45% des liaisons de l'amylose (voir fig. 1). A concentrations égales l'efficacité des trois amylases à empêcher le vieillissement de l'amylose décroît dans l'ordre suivant: α -amylase de pancréas, α -amylase de bactérie, α -amylase de malt (voir fig. 2).

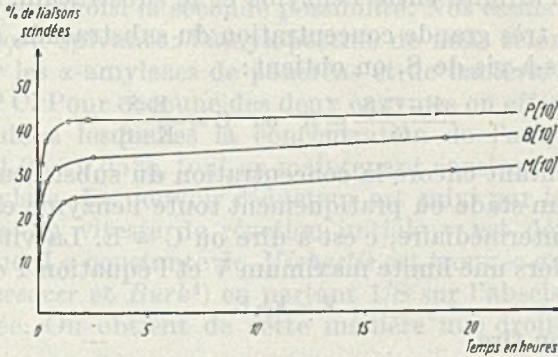


Fig. 2.

Dégradation de l'amylose par les α -amylases de
 pancréas à la concentration de [10] = P [10]
 bactérie à la concentration de [10] = B [10]
 malt à la concentration de [10] = M [10]

La différence dans le comportement de ces trois α -amylases qui possèdent pourtant la même spécificité chimique nous a amenés à étudier leur affinité pour le substratum.

L'affinité entre une enzyme et son substratum est définie comme suit ¹⁾-⁶⁾. Il est généralement admis qu'une réaction enzymatique se déroule en deux phases. Dans la première phase l'enzyme et le substratum se réunissent en formant une combinaison d'addition intermédiaire. Celle-ci est en équilibre de dissociation avec l'enzyme et le substratum libres. C'est la partie du substratum ainsi combinée qui subit dans la deuxième phase la transformation chimique. La vitesse de réaction v est proportionnelle à la concentration C du complexe entre l'enzyme et le substratum:

$$v = k_1 \cdot C \quad (1)$$

¹⁾ A. J. Brown, Soc. 81, 373 (1902).

²⁾ L. Michaelis et M. L. Menten, Bioch. Z. 49, 333 (1913).

³⁾ D. D. Van Slyke et G. E. Cullen, J. Biol. Chem. 19, 211 (1914).

⁴⁾ G. E. Briggs et J. B. S. Haldane, Biochem. J. 19, 338 (1925).

⁵⁾ E. A. Moelwyn-Hughes, dans Nord-Weidenhagen, Handbuch der Enzymologie 1940, 257.

⁶⁾ D. D. Van Slyke, Adv. Enzym. 2, 33 (1942).

En appliquant la loi d'action des masses à la formation de ce complexe on obtient:

$$\frac{(E-C)(S-C)}{C} = K \quad (2)$$

où E et S sont les concentrations totales de l'enzyme et du substratum et C la concentration du complexe formé. K est la constante de dissociation de ce complexe, appelée aussi constante de *Michaelis*. La valeur $1/K$ exprime l'affinité entre l'enzyme et le substratum.

Pour une très grande concentration du substratum, où C devient négligeable vis-à-vis de S, on obtient:

$$\frac{(E-C)S}{C} = K \quad \text{ou} \quad C = \frac{E \cdot S}{K+S} \quad (3)$$

En augmentant encore la concentration du substratum, on arrive finalement à un stade où pratiquement toute l'enzyme est fixée dans le complexe intermédiaire, c'est-à-dire où $C = E$. La vitesse de réaction atteint alors une limite maximum V et l'équation 1 devient:

$$V = k_1 \cdot E \quad (4)$$

De 1, 3 et 4 on tire:

$$\frac{v}{V} = \frac{C}{E} = \frac{S}{K+S} \quad (5)$$

L'équation 5 permet de déterminer la constante K et l'affinité $(1/K^1)^2$.

Nous pouvons faire le même raisonnement pour le cas d'un grand excès d'enzyme par rapport au substratum et remplacer ainsi les équations 3, 4 et 5 par 3', 4' et 5':

$$\frac{E(S-C)}{C} = K \quad \text{ou} \quad C = \frac{S \cdot E}{K+E} \quad (3')$$

$$V' = k_1 \cdot S \quad (4')$$

$$\frac{v}{V'} = \frac{C}{S} = \frac{E}{K+E} \quad (5')$$

En général, la constante de *Michaelis* est déterminée par des essais effectués avec un grand excès de substratum (équation 5). Mais la détermination peut se faire aussi par des essais effectués avec un grand excès d'enzyme (équation 5').

Dans le présent travail nous avons mesuré la constante de *Michaelis* K pour les α -amylases de pancréas et de bactérie. En utilisant de l'amylose comme substratum il est nécessaire de travailler avec un grand excès d'enzyme pour éviter la formation de submicrons d'amylose³). Mais dans ce cas, la vitesse de dégradation est très grande, et il est difficile d'effectuer des mesures de cinétique avec une précision suffisante.

¹) L. Michaelis et M. L. Menten, Bioch. Z. 49, 333 (1913).

²) H. Lineweaver et D. Burk, Am. Soc. 56, 658 (1934).

³) P. Bernfeld et H. Studer-Pécha, Helv. 30, 1895 (1947).

Nous avons alors deux possibilités: 1° abaisser sensiblement la température de la réaction (par exemple à 0°), ce qui diminue fortement la vitesse de réaction, mais influence aussi la constante de *Michaelis*, ou 2° remplacer l'amylose par un autre substratum dont les solutions sont stables, par exemple par l'amylopectine selon *Schoch*¹⁾, et effectuer la détermination de *K* selon la façon habituelle, c'est-à-dire avec un excès de substratum.

Nous avons choisi la seconde possibilité. Nos essais ont été effectués de la façon suivante: l'amylopectine de maïs selon *Schoch*¹⁾ est dégradée par les α -amylases de pancréas et de bactérie à une température de 20° C. Pour chacune des deux enzymes on effectue des séries de mesures dans lesquelles la concentration de l'amylopectine est variée entre 1,0 et 0,05 %, tout en maintenant constante la concentration de l'amylase. Le pouvoir réducteur est suivi par la méthode de *Sumner*²⁾³⁾ et la vitesse de réaction initiale v est déterminée par voie graphique. La constante de *Michaelis* est trouvée graphiquement d'après *Lineweaver* et *Burk*⁴⁾ en portant $1/v$ sur l'abscisse contre $1/v$ sur l'ordonnée. On obtient de cette manière une droite (voir fig. 3)

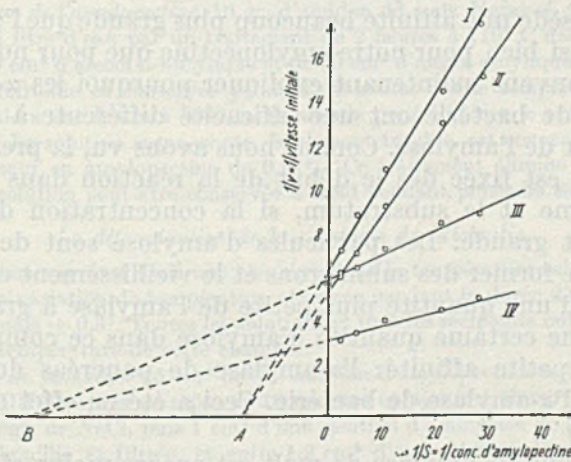


Fig. 3.

Détermination de la constante de *Michaelis* *K*.

- I = α -amylase de bactérie à la concentration de [10], pH 6,9
- II = α -amylase de bactérie à la concentration de [10], pH 5,3
- III = α -amylase de pancréas à la concentration de [10], pH 6,9
- IV = α -amylase de pancréas à la concentration de [20], pH 6,9
- O A = $1/K$ pour l' α -amylase de bactérie = $16 \times 100 \text{ cm}^3/\text{gr}$.
- O B = $1/K$ pour l' α -amylase de pancréas = $55 \times 100 \text{ cm}^3/\text{gr}$.

¹⁾ T. J. Schoch, Am. Soc. 64, 2957 (1942).

²⁾ J. B. Sumner, J. Biol. Chem. 62, 287 (1925).

³⁾ G. Noelling, thèse, Genève (1947).

⁴⁾ H. Lineweaver et D. Burk, Am. Soc. 56, 658 (1934).

dont l'intersection sur l'ordonnée donne $1/V$ et l'intersection de sa prolongation sur l'abscisse donne la valeur numérique de $1/K$. En effet $1/v$ est une fonction de $1/S$, comme on peut le voir par transformation de l'équation 5:

$$\frac{1}{v} = \frac{1}{V} + \frac{K}{V} \cdot \frac{1}{S} \quad (6)$$

Il en résulte les valeurs suivantes pour la constante de *Michaelis*:

$K = 0,018$ pour l' α -amylase de pancréas, à pH 6,9.

$K = 0,063$ pour l' α -amylase de bactérie, aux pH 5,3 et 6,9.

K a la dimension d'une concentration qu'on exprime en général en moles (de substratum) par litre, et que nous avons exprimée ici en gr. par 100 cm³.

Il est très probable que l'affinité d'une α -amylase pour l'amylose et celle de la même amylase pour l'amylopectine sont égales ou au moins très rapprochées l'une de l'autre, si le poids moléculaire des deux polysaccharides est le même. En effet, notre amylopectine de maïs possède un poids moléculaire de 45000¹⁾ et l'amylose de maïs que nous avons utilisé dans le travail précédent²⁾ possède un poids moléculaire de 40000³⁾. Nous pouvons donc admettre que l' α -amylase de pancréas possède une affinité beaucoup plus grande que l' α -amylase de bactérie, aussi bien pour notre amylopectine que pour notre amylose.

Nous pouvons maintenant expliquer pourquoi les α -amylases de pancréas et de bactérie ont une efficacité différente à empêcher le vieillissement de l'amylose. Comme nous avons vu, la presque totalité de l'amylose est fixée dès le début de la réaction dans le complexe entre l'enzyme et le substratum, si la concentration d'enzyme est suffisamment grande. Les particules d'amylose sont de cette façon empêchées de former des submicrons et le vieillissement est supprimé. Or, il suffit d'une quantité plus petite de l'amylase à grande affinité pour fixer une certaine quantité d'amylose dans ce complexe que de l'amylase à petite affinité: l' α -amylase de pancréas doit être plus efficace que l' α -amylase de bactérie. Ceci a été en effet observé (voir fig. 1 et 2).

Le fait que l' α -amylase de malt est encore moins efficace à supprimer le vieillissement de l'amylose que les deux autres α -amylases nous permet de conclure que son affinité pour l'amylose est encore plus faible que l'affinité de l' α -amylase de bactérie. *Hopkins*⁴⁾ indique pour l' α -amylase de malt une constante d'affinité de 0,024 gr./100 cm³ en utilisant de l'amidon comme substratum. Une comparaison de cette valeur avec les nôtres nous semble être difficile à cause de la différence du substratum, ainsi que de son poids moléculaire.

¹⁾ K. H. Meyer, G. Noelting et P. Bernfeld, Exper., sous presse.

²⁾ P. Bernfeld et H. Studer-Pécha, Helv. **30**, 1895 (1947).

³⁾ K. H. Meyer, W. Brentano et P. Bernfeld, Helv. **23**, 845 (1940).

⁴⁾ R. H. Hopkins, Adv. Enzym. **6**, 410 (1946); D. E. Dolby, thèse, Birmingham (1938).

Tandis que l'affinité pour le substratum est différente pour chacune de ces trois α -amylases, leur action sur le substratum semble être égale, c'est-à-dire qu'elles provoquent la même réaction chimique et qu'elles choisissent les mêmes liaisons sur le substratum. Il semble donc que les α -amylases de pancréas, de bactérie et de malt, tout en possédant le même groupement actif (par exemple le même groupe prosthétique ou la même coenzyme), sont constituées de protéines différentes, c'est-à-dire d'apoenzymes différentes.

RÉSUMÉ.

L'affinité de trois α -amylases pour leur substratum (amylose ou amylopectine) est différente. Elle décroît dans l'ordre suivant: α -amylase de pancréas, α -amylase de bactérie, α -amylase de malt.

Partie expérimentale.

Les préparations d'enzyme sont les mêmes que celles utilisées dans le travail précédent¹). Le dosage de leur activité se fait dans les conditions qui y sont indiquées. Les concentrations en α -amylase sont exprimées de la même façon, c'est-à-dire en activité par volume. Nous désignons par [1] la concentration enzymatique suivante: 1 cm³ d'une solution d'enzyme, possédant dans nos conditions de dosage une activité de 1,50 mgr. de maltose, et dilué à 50 cm³.

Préparation de l'amylopectine. 10 gr. d'amidon de maïs dégraissé sont dissous selon Schoch²) dans 1 litre d'eau par un traitement de 2 heures à 110° C dans l'autoclave en présence de 150 cm³ d'alcool n-butylque et de 50 cm³ d'alcool amylique. Puis la solution est lentement refroidie et conservée pendant 48 heures à une température de + 3° C. On centrifuge alors une heure à 3000 tours/minute pour éliminer le précipité d'amylose qui s'est formé. La solution surnageante, faiblement trouble, est concentrée dans le vide jusqu'à une teneur en amylopectine de 0,67%. Ce traitement élimine en même temps les alcools. La solution peut être conservée à froid pendant plusieurs semaines.

La détermination de la constante de Michaelis.

Tous les essais se font dans une chambre dont la température est tenue constante à 20 ± 1° C. La variation de température observée pendant la durée d'une série d'essais ne dépassait jamais ± 0,3°. Toutes les solutions et tous les récipients ont été portés préalablement à la température de cette chambre.

α -amylase de pancréas. 25 cm³ de la solution d'amylopectine sont additionnés de 1,25 cm³ de NaOH n. Après un repos de 10 minutes on ajoute 1,55 cm³ de H₃PO₄ 1,6 n, contenant 1,4 mgr. de NaCl, puis 1 cm³ d'une solution d' α -amylase de pancréas à 0,5%, préalablement bouillie et filtrée, et enfin 1,2 cm³ d'une solution d'enzyme. La teneur de cette dernière en α -amylase est telle qu'elle porte à [10] la concentration d'enzyme dans le mélange de réaction, ou à [20] dans d'autres cas. On prélève des prises de 4 cm³ dans des éprouvettes et on arrête la réaction enzymatique à temps voulu (généralement après 60, 120, 180, 240 et 300 secondes exactement) par l'adjonction de 4 cm³ de la solution alcaline d'acide dinitrosalicylique (solution 3 pour le dosage d'activité, du mémoire précédent). On plonge les éprouvettes dans de l'eau bouillante pendant 5½ minutes, refroidit, dilue chaque prise par 16 cm³ d'eau et lit au photomètre contre un blanc sans enzyme traité dans les mêmes conditions.

On répète le même essai avec une solution d'amylopectine 2,5 fois plus diluée, puis avec une solution d'amylopectine 5 fois plus diluée, puis 10 fois et finalement 13 fois plus diluée.

¹) P. Bernfeld et H. Studer-Pécha, Helv. 30, 1895 (1947).

²) T. J. Schoch, Am. Soc. 64, 2957 (1942).

Les extinctions observées sont exprimées en mgr. de maltose d'après une courbe d'étalon, établie dans les mêmes conditions. En portant ces valeurs de réduction en fonction du temps on obtient pour chaque concentration d'amylopectine une courbe. L'inclinaison de ces courbes au temps $t = 0$ donne la vitesse initiale de réaction. Nous exprimons cette vitesse en mgr. de maltose par minute et par prise de 4 cm^3 .

α -amylase de bactérie à p_H 6,9. L'essai se fait de la même façon avec la seule différence qu'on ajoute 1 cm^3 d'eau au lieu de la solution d'enzyme bouillie.

α -amylase de bactérie à p_H 5,3. 25 cm^3 de la solution d'amylopectine sont additionnés de $1,25 \text{ cm}^3$ de NaOH n. Après un repos de 10 minutes on ajoute $1,55 \text{ cm}^3$ de CH_3COOH n, puis 1 cm^3 d'eau et $1,2 \text{ cm}^3$ d'enzyme. On poursuit l'essai de la même façon que pour l' α -amylase de pancréas.

Comme exemple, nous montrons dans la figure 4 les résultats d'une série d'essais

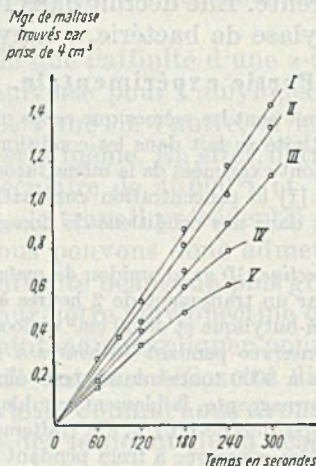


Fig. 4.

L'action de l' α -amylase de pancréas sur l'amylopectine à différentes concentrations.

- I = la concentration de l'amylopectine est de 0,465%
- II = la concentration de l'amylopectine est de 0,185%
- III = la concentration de l'amylopectine est de 0,093%
- IV = la concentration de l'amylopectine est de 0,047%
- V = la concentration de l'amylopectine est de 0,035%

effectués avec l' α -amylase de pancréas. Pour l' α -amylase de bactérie nous obtenons des figures analogues.

Dans la figure 3 les valeurs réciproques de vitesse initiale trouvées de cette façon pour les deux α -amylases sont portées en fonction des valeurs réciproques de la concentration d'amylopectine.

Nous remercions M. le Prof. K. H. Meyer de ses précieux conseils et de l'intérêt qu'il a porté à nos travaux.

Ces recherches ont été encouragés par des crédits ouverts par la Confédération en vue de créer des possibilités de travail.

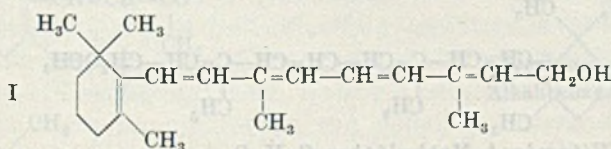
Laboratoires de Chimie organique et inorganique de l'Université de Genève.

238. Synthese des Vitamin A¹⁾

von O. Isler, W. Huber, A. Ronco und M. Kofler.

(10. IX. 47.)

Das Vitamin A, das schon 1911 entdeckt worden ist, besitzt eine mannigfaltige biologische Bedeutung. Es ist unentbehrlich für das Wachstum, das Sehvermögen und für die normale Entwicklung von Haut und Schleimhäuten. Zur biologischen Bestimmung des Vitamin A in natürlichen Materialien wurde ein Wachstumstest an jungen Ratten entwickelt. Diese Tiere magern ohne Vitamin A-Gaben ab, sie bekommen Augenschäden, erblinden und sterben. Zwei physikalische Bestimmungsmethoden sind auf der Beobachtung aufgebaut worden, dass alle Vitamin A-Konzentrate im Ultravioletspektrum ein Absorptionsmaximum bei 328 m μ zeigen und dass sie mit Antimontrichlorid eine charakteristische Blaufärbung, die sog. *Carr-Price*-Reaktion, mit Absorptionsmaximum bei 620 m μ geben²⁾. Die Isolierung des Vitamin A erfolgte aus Fischleberölen, in denen es teils als freier Alkohol und teils als Ester vorkommt. Die Reindarstellung und die Aufklärung der Konstitution durch Abbau erfolgte 1931 und 1932 durch *P. Karrer*³⁾ in Zürich und *I. M. Heilbron*⁴⁾ in London.



Das Vitamin A (I) ist ein Polyenalkohol mit 20 Kohlenstoffatomen und fünf zueinander konjugierten Doppelbindungen. Das Kohlenstoffgerüst besteht aus einem Trimethylcyclohexenyl-Ring und einer in regelmässiger Folge methylierten Seitenkette. In der linken Hälfte der Formel erkennt man die Konfiguration von β -Jonon (II), einem bekannten Zwischenprodukt der Riechstoffindustrie.

Seit 1931 sind zahlreiche Versuche zur Synthese des Vitamin A unternommen worden. Dabei wurde fast ausnahmslos das β -Jonon (II) als Ausgangsprodukt verwendet. Auf Grund physiko-chemischer Befunde ist eine Reihe von Erfolgsmeldungen veröffentlicht worden, die bei der nachfolgenden biologischen Überprüfung, welche das einzige spezifische Testverfahren ist, widerrufen werden mussten. *R. Kuhn*

¹⁾ Vortrag gehalten am 31. August 1947 vor der Schweiz. Chem. Gesellschaft in Genf.

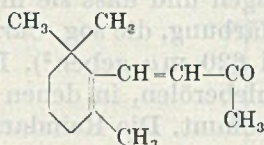
²⁾ Eine kritische Besprechung der Bestimmungsmethoden findet sich in *N. T. Gridgeman*, „The Estimation of Vitamin A“, London 1944.

³⁾ *P. Karrer* und Mitarbeiter, *Helv.* **14**, 1036 (1931); **16**, 625 (1933).

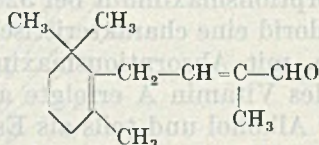
⁴⁾ *I. M. Heilbron* und Mitarbeiter, *Biochem. J.*, **26**, 1178 (1932).

und *C. Morris*¹⁾ berichteten 1937, dass ihnen die Darstellung einiger Milligramm eines synthetischen Produktes gelungen sei, das 7,5% Vitamin A enthalte. Ihre Synthese konnte seither trotz zahlreicher Bemühungen²⁾ nie reproduziert werden. Neue Wege beschritten 1942 *I. M. Heilbron* und Mitarbeiter³⁾, indem sie den β -Aldehyd $C_{14}H_{22}O$ (III) als Zwischenprodukt einführten. In einer Reihe von Arbeiten mit Modells-substanzen haben diese Forscher⁴⁾ darauf eine sichere Grundlage für die Synthese des Vitamin A geschaffen.

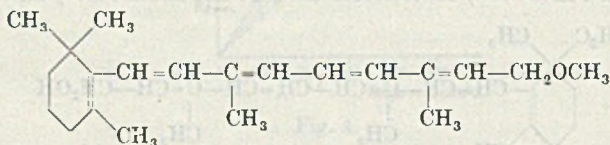
Vorzwei Jahren haben wir⁵⁾ ausgehend vom Aldehyd $C_{14}H_{22}O$ (III) die Synthese und nachher die Reinigung des Vitamin A-Methyläthers (IV) durchgeführt. Diese Synthese kann schematisch durch die Art des Aufbaues der Kohlenstoffkette durch die Zahlen $C_{13} \rightarrow C_{14} \rightarrow C_{20}$ ausgedrückt werden, indem zuerst β -Jonon $C_{13}H_{20}O$ (II) in den Aldehyd $C_{14}H_{22}O$ (III) übergeführt und dieser mit dem Methyläther einer 6-gliedrigen Kohlenstoffkette, dem 1-Methoxy-3-methyl-pentenin, verknüpft wird.



II β -Jonon $C_{13}H_{20}O$



III β -Aldehyd $C_{14}H_{22}O$



IV Vitamin A-Methyläther $C_{21}H_{32}O$

Der Vitamin A-Methyläther ist biologisch voll wirksam und besitzt sehr gute Stabilitätseigenschaften. Die Darstellung unreiner Präparate des Vitamin A-Methyläthers wurde einige Monate später auch von *N. A. Milas*⁶⁾ beschrieben. Kurze Zeit darauf veröffentlichten die holländischen Chemiker *J. F. Arens* und *D. A. van Dorp*⁷⁾ von „Organon“ die Synthese der „Vitamin A-Säure“, die ebenfalls bio-

¹⁾ *R. Kuhn* und *C. Morris*, *B.* **70**, 853 (1937).

²⁾ *P. Karrer* und *A. Ruegger*, *Helv.* **23**, 284 (1940); *I. M. Heilbron* und Mitarbeiter, *Soc.* **1942**, 727; *H. Sobotka* und *E. Bloch*, *Chem. Reviews*, **34**, 452 (1944).

³⁾ *I. M. Heilbron* und Mitarbeiter, *Soc.* **1942**, 727.

⁴⁾ *I. M. Heilbron* und Mitarbeiter, *Soc.* **1942**, 727; **1943**, 261; **1944**, 134; **1945**, 77; **1946**, 27, 500.

⁵⁾ *O. Isler*, *W. Huber*, *A. Ronco* und *M. Kofler*, *Exper.* **2**, 31 (1946); *Festschrift Emil Borell*, Basel **1946**, S. 31.

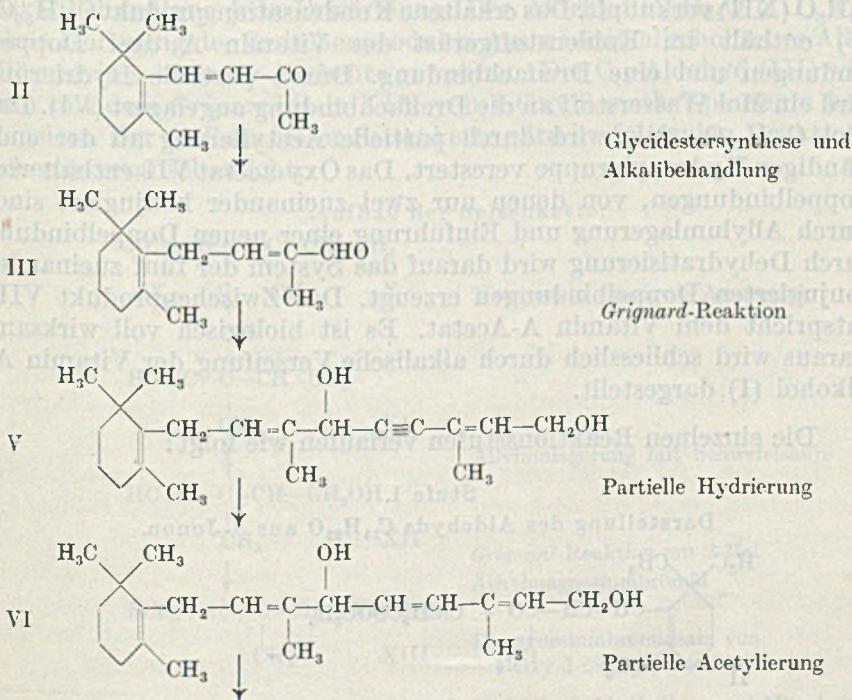
⁶⁾ *N. A. Milas*, *Science* **103**, 581 (1946).

⁷⁾ *J. F. Arens* und *D. A. van Dorp*, *Nature* **157**, 190 (1946); *R.* **65**, 338 (1946). Die Vitamin A-Säure wurde ungefähr gleichzeitig von *P. Karrer* und Mitarbeiter synthetisiert, *Helv.* **29**, 704 (1946).

logisch wirksam ist. Der ganz andersartige Syntheseverlauf kann schematisch durch den Aufbau der Kohlenstoffkette von $C_{13} \rightarrow C_{17} \rightarrow C_{18} \rightarrow C_{20}$ charakterisiert werden. Seither versuchten die Vitamin A-Bearbeiter von „Roche“ und die Chemiker von „Organon“ auf den vorher beschrifteten Wegen auch den Vitamin A-Alkohol darzustellen. Aus beiden Arbeitsgruppen wurde am Internationalen Kongress für reine und angewandte Chemie in London in einer Aussprache über das Vitamin A am 22. 7. 1947¹⁾, die auf verschiedenen Wegen erzielte Synthese gemeldet. *J. F. Arens* und *D. A. van Dorp*²⁾ haben nach dem früheren Aufbauprinzip der Kohlenstoffkette $C_{13} \rightarrow C_{17} \rightarrow C_{18} \rightarrow C_{20}$ den Vitamin A-Aldehyd synthetisiert. Daraus erhielten sie durch Reduktion und nach Chromatographie ein Präparat, das 35% Vitamin A-Alkohol enthält.

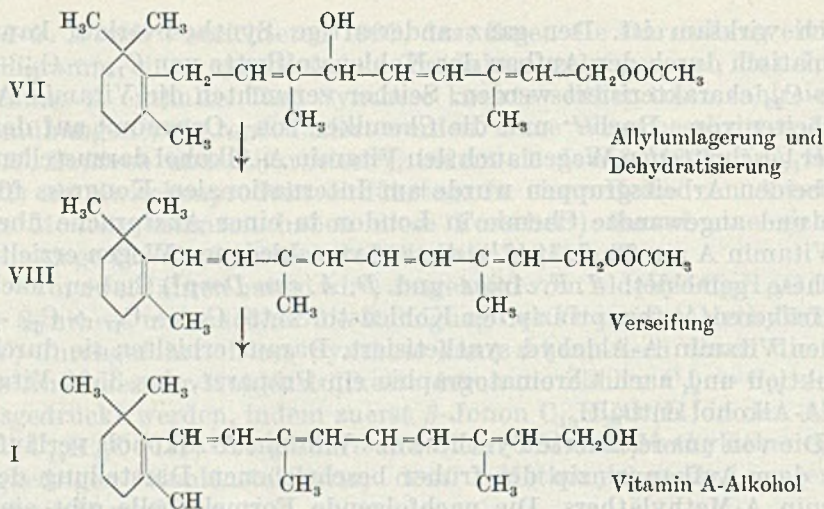
Die von uns realisierte Synthese des Vitamin A-Alkohols verläuft nach dem Aufbauprinzip der früher beschriebenen Darstellung des Vitamin A-Methyläthers. Die nachfolgende Formeltabelle gibt eine Übersicht über unser Verfahren. Die einzelnen Stufen werden anschliessend eingehender beschrieben. Zum Schluss wird die Reinigung und die Identifizierung des Syntheseproduktes dargelegt.

Synthese des Vitamin A-Alkohols. ($C_{13} \rightarrow C_{14} \rightarrow C_{20}$)



¹⁾ *Nature*, **160**, 247 (1947).

²⁾ *J. F. Arens* und *D. A. van Dorp*, *Nature* **160**, 189 (1947).

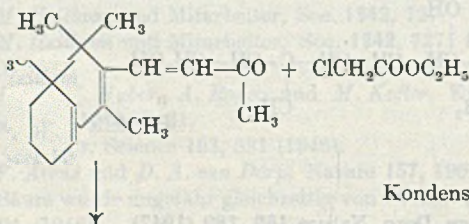


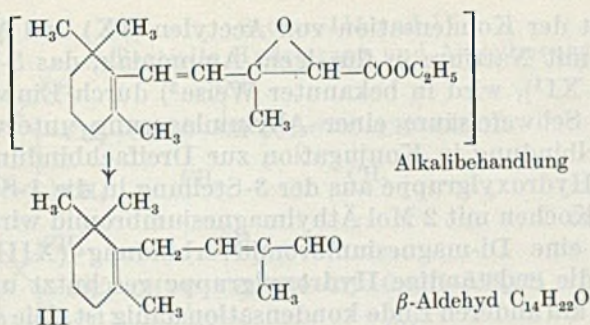
β -Jonon (II) wird durch Glycidestersynthese und Alkalibehandlung in den β -Aldehyd $C_{14}H_{22}O$ (III) übergeführt. Dieser wird darauf durch eine *Grignard*-Reaktion mit dem 1-Oxy-3-methyl-pentenin C_6H_8O (XII) verknüpft. Das erhaltene Kondensationsprodukt $C_{20}H_{30}O_2$ (V) enthält im Kohlenstoffgerüst des Vitamin A drei Doppelbindungen und eine Dreifachbindung. Durch partielle Hydrierung wird ein Mol Wasserstoff an die Dreifachbindung angelagert (VI). Das Diol $C_{20}H_{32}O_2$ (VI) wird durch partielle Acetylierung an der endständigen Hydroxylgruppe verestert. Das Oxy-acetat VII enthält vier Doppelbindungen, von denen nur zwei zueinander konjugiert sind. Durch Allylumlagerung und Einführung einer neuen Doppelbindung durch Dehydratisierung wird darauf das System der fünf zueinander konjugierten Doppelbindungen erzeugt. Das Zwischenprodukt VIII entspricht dem Vitamin A-Acetat. Es ist biologisch voll wirksam. Daraus wird schliesslich durch alkalische Verseifung der Vitamin A-Alkohol (I) dargestellt.

Die einzelnen Reaktionsstufen verlaufen wie folgt:

Stufe I.

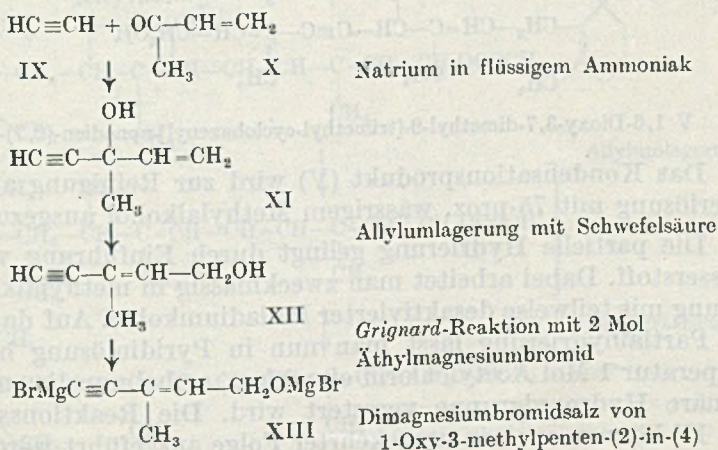
Darstellung des Aldehyds $C_{11}H_{22}O$ aus β -Jonon.





In der ersten Stufe wird β-Jonon (II) mit Chloressigester zum Glycidsäure-ester kondensiert. Das Produkt der Glycidestersynthese wird verseift und decarboxyliert, wobei die Doppelbindung in die α,β-Stellung zur Aldehydgruppe wandert. Diese Reaktionsfolge ist schon oft beschrieben worden¹⁾. *H. Lindlar*²⁾, der bei uns diese Reaktionsstufe ausgearbeitet hat, stellte nun überraschenderweise fest, dass der Glycidsäure-ester sehr hitzeempfindlich ist und dass die durch Verseifung daraus gewonnene, reine Glycidsäure schon in alkoholischem Alkali zum Aldehyd zerfällt. Im Gegensatz zu allen früheren Bearbeitern vermeiden wir deshalb bei der Kondensation und bei der Alkalibehandlung jede Erwärmung. Der Aldehyd C₁₄H₂₂O (III) wird ohne Isolierung der Zwischenprodukte aus wässrig-alkoholischer Alkalilösung in sehr guter Ausbeute gewonnen. Der C₁₄-Aldehyd (III) wird nun mit dem Grignard-Salz XIII von 1-Oxy-3-methyl-pentenin kondensiert. Der Aufbau dieser Seitenkette wird im folgenden Reaktionsschema veranschaulicht.

Aufbau der Seitenkette:

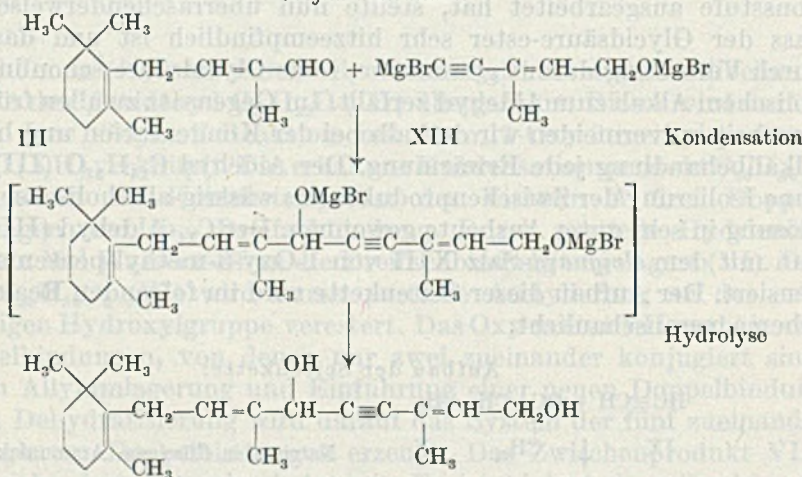


¹⁾ *S. Ishikawa* und *T. Matsuura*, C. 1937, II, 3452; *I. M. Heilbron* und Mitarbeiter, Soc., 1942, 727; 1946, 502.

²⁾ *F. Hoffmann-La Roche & Co. A. G.*, Basel, Schw. Patentanm. 18 443 (1946).

Das Produkt der Kondensation von Acetylen (IX) und Methylvinylketon (X) mit Natrium in flüssigem Ammoniak, das 3-Oxy-3-methyl-pentenin XI¹⁾, wird in bekannter Weise²⁾ durch Einwirkung von verdünnter Schwefelsäure einer Allylumlagerung unterworfen, wobei die Doppelbindung in Konjugation zur Dreifachbindung tritt und die tertiäre Hydroxylgruppe aus der 3-Stellung in die 1-Stellung wandert. Durch Kochen mit 2 Mol Äthylmagnesiumbromid wird diese Verbindung in eine Di-magnesiumbromidverbindung (XIII) verwandelt, in der die endständige Hydroxylgruppe geschützt und das Kohlenstoffatom am anderen Ende kondensationsfähig ist. Die so nach *Grignard* aufgebaute Seitenkette (XIII) wird nun in üblicher Weise in Ätherlösung mit dem C₁₄-Aldehyd (III) kondensiert und darauf unter schonenden Bedingungen hydrolysiert:

Stufe II.

Grignard-Reaktion

V 1,6-Dioxy-3,7-dimethyl-9-[trimethyl-cyclohexenyl]-nonadien-(2,7)-in-(4)

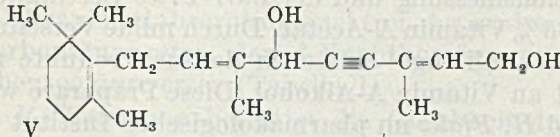
Das Kondensationsprodukt (V) wird zur Reinigung aus Petrolätherlösung mit 75-proz. wässrigem Methylalkohol ausgezogen.

Die partielle Hydrierung gelingt durch Einführung von 1 Mol Wasserstoff. Dabei arbeitet man zweckmässig in methylalkoholischer Lösung mit teilweise desaktivierter Palladiumkohle. Auf das Produkt der Partialhydrierung lässt man nun in Pyridinlösung bei Raumtemperatur 1 Mol Acetylchlorid einwirken, wobei nur die endständige primäre Hydroxylgruppe verestert wird. Die Reaktionsstufen III und IV können auch in umgekehrter Folge ausgeführt werden.

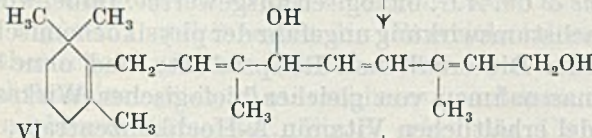
¹⁾ G. F. Hennion und D. J. Lieb, Am. Soc. 66, 1289 (1944); I. M. Heilbron und Mitarbeiter, Soc. 1945, 93.

²⁾ I. M. Heilbron und Mitarbeiter, Soc. 1945, 93.

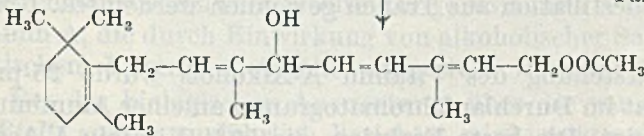
Stufen III und IV.
Partielle Hydrierung und Acetylierung.



Partielle Hydrierung



Partielle Acetylierung



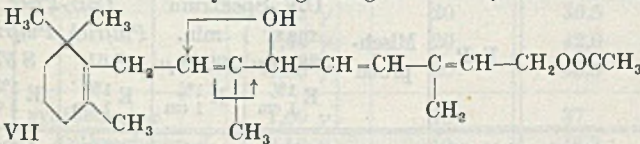
VII 1-Acetoxy-3,7-dimethyl-6-oxy-9-[trimethyl-cyclohexenyl]-nonatrien-(2, 4, 7)

Die Zwischenprodukte VI und VII werden ohne Reinigung weiter verarbeitet. Die Verbindung VII wird nun zwecks Bewirkung der Allylumlagerung und zur Dehydratisierung mit einer geringen Menge Jod in Petroläther vom Sdp. 80—110° gekocht.

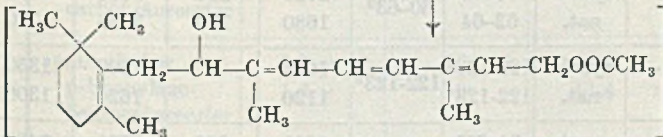
Dabei wandert die 6-ständige Hydroxylgruppe in die 8-Stellung und die 7-ständige Doppelbindung in die 6-Stellung. Unter den angewandten Reaktionsbedingungen wird darauf die in die 8-Stellung gewanderte Hydroxylgruppe unter Bildung einer weiteren Doppelbindung zusammen mit einem 9-ständigen Wasserstoffatom abgespalten. Damit entsteht die Kette von 5 konjugierten Doppelbindungen.

Stufe V.

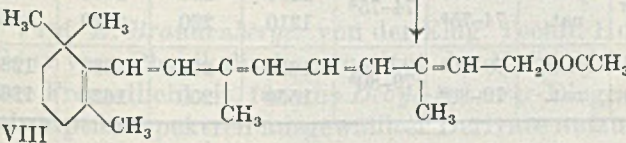
Allylumlagerung und Dehydratisierung.



Allylumlagerung



Dehydratisierung



Vitamin A-Acetat

Verseifung

I Vitamin A-Alkohol

Die mittelst Jod gewonnenen Rohprodukte besitzen auf Grund der Ultraviolettabsorptionsmessung und der *Carr-Price*-Bestimmung einen Gehalt von 25—35% Vitamin A-Acetat. Durch milde Verseifung mit methylalkoholischer Kalilauge entstehen daraus Produkte mit entsprechendem Gehalt an Vitamin A-Alkohol. Diese Präparate wurden von *R. Jürgens* und *H. Pfaltz* im pharmakologischen Institut der *F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G.* biologisch ausgewertet. Dabei wurde gefunden, dass die Wachstumswirkung ungefähr der physikochemischen Auswertung entspricht: Die erhaltenen Rohprodukte sind ohne besondere Reinigungsmassnahmen von gleicher biologischer Wirksamkeit wie die im Handel erhältlichen Vitamin A-Hochkonzentrate, die durch Molekulardestillation aus Tranen gewonnen werden (ca. 1 Mill. i. E./g).

Zur Reindarstellung des Vitamin A-Alkohols wurde 25-proz. Vitamin A-Acetat im Durchlaufchromatogramm an einer Aluminiumoxydsäule gereinigt. Die beste Fraktion, die 50% Vitamin A-Acetat enthielt, wurde verseift und darauf in Pyridinlösung einerseits mit Anthrachinon- β -carbonsäurechlorid und andererseits mit β -Naphthoesäurechlorid verestert. Die gebildeten Ester wurden wieder an Aluminiumoxydsäulen im Durchlaufchromatogramm gereinigt. Die Hauptfraktionen krystallisierten darauf beim Stehen im Eisschrank. Sie wurden bis zur Schmelzpunkt Konstanz umkrystallisiert und dann verseift. Der so erhaltene Vitamin A-Alkohol krystallisiert aus 5 Raumteilen Äthylformiat bei -30° in Prismen vom Smp. $60-62^{\circ}$.

Tabelle I.

Identitätsvergleich von synthetischem und natürlichem Vitamin A.

		F. P.	Mischprobe	U.V.-Spektrum		<i>Carr-Price</i>	
				max. 328 $m\mu$ E 1% 1 cm	min. 260 $m\mu$ E 1% 1 cm	<i>Pulfrich</i> S 61 E 1% 1 cm	<i>Pulfrich</i> S 57 E 1% 1 cm
Vitamin A-Alkohol	synth.	60-62	60-63°	1720	180	3660	1830
	nat.	62-64		1680	180	3685	1770
Anthrachinon- β -carbonsäure-ester	synth.	122-123°	122-123°	1080		1600	1350
	nat.	122-123°		1120		1620	1300
β -Naphthoesäure-ester	synth.	74-75°	74-75°	1210	220	2320	1480
	nat.	74-75°		1210	220	2320	1425
p-Phenylazobenzoesäure-ester	synth.	79-80°	79-80°	1650	200	1620	1285
	nat.	79-80°		1550	200	1620	1265

Zum Vergleich mit den reinen synthetischen Verbindungen stand uns ein natürlicher krystallisierter Vitamin A-Alkohol der „Distillation Products Inc.“, Rochester, zur Verfügung. Die Identität der

beiden Substanzen wurde bewiesen durch den Schmelzpunkt der Mischprobe und durch den Vergleich der *Carr-Price*-Bestimmung und der Ultraviolettabsorptionsspektren der analysenreinen Anthrachinon- β -carbonsäure-ester, der β -Naphthoesäure-ester und der p-Phenylazobenzoessäure-ester (Tabelle I).

H. Waldmann bestätigt die Gleichheit der Derivate auf Grund kristallographischer Untersuchungen (Tafel I).

Figuren 1 und 2 zeigen die Ultraviolettabsorptionsspektren von synthetischem und natürlichem Vitamin A-Alkohol sowie deren β -Naphthoesäure-ester, Anthrachinon- β -carbonsäure-ester und p-Phenylazobenzoessäure-ester. Fig. 3 zeigt die Ultraviolettabsorptionsspektren der Kohlenwasserstoffe Anhydrovitamin A und Iso-anhydrovitamin A, die durch Einwirkung von alkoholischer Salzsäure aus synthetischem Vitamin A-Alkohol dargestellt wurden.

Bei der biologischen Auswertung, über die von *R. Jürgens* und *H. Pfaltz* später ausführlich berichtet wird, zeigte sich das synthetische Vitamin A, welches in Form des Anthrachinon- β -carbonsäure-esters und des p-Phenylazobenzoessäure-esters geprüft wurde, in äquimolekularen Dosen gleich wirksam wie β -Carotin.

Tabelle II.

Biologischer Vergleich von synthetischem Vitamin A mit natürlichem Vitamin A.

Präparat	tägl. Dosis	Anzahl Ratten	durchschnittl. Gewichtszunahme in 21 Tagen	Wirksamkeit
β -Carotin	1,02 γ	20	36,5	1,7 i. E.
	1,44 γ	20	42,0	2,4 i. E.
	1,80 γ	20	45,5	3,0 i. E.
synthetischer Anthrachinon- β -carbonsäureester	1,09 γ	10	37	1,85 i. E.
	2,18 γ	10	46,3	> 3,0 i. E.
synthetischer p-Phenylazobenzoessäureester	1,3 γ	10	51,5	> 3,0 i. E.
	1,6 γ	10	51,4	> 3,0 i. E.

Prof. *E. Brandenberger* von der Eidg. Techn. Hochschule und Dr. *E. Ganz* vom Physikalischen Institut der Universität Basel hatten die grosse Freundlichkeit, für uns *Debye-Scherrer*-Diagramme resp. Ultrarotabsorptionsspektren ausgewählter Derivate aufzunehmen. In Fig. 4 und 5 sind die Ultrarotspektren von synthetischem und natürlichem Vitamin A-Alkohol sowie deren β -Naphthoesäure-ester abgebildet. Die Absorptionskurven zeigen völlig gleichen Verlauf.

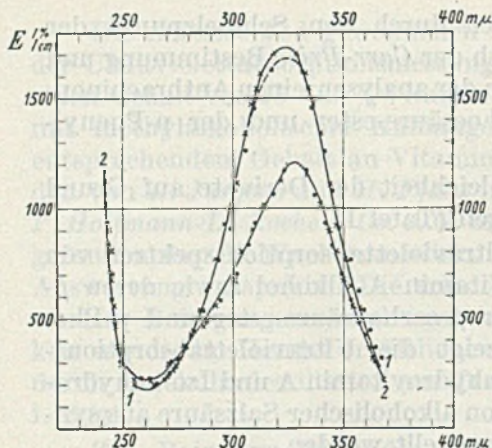


Fig. 1.

- 1: Vitamin A-Alkohol
 2: β -Naphthoesäure-ester
 × synth. Vit. · nat. Vit.

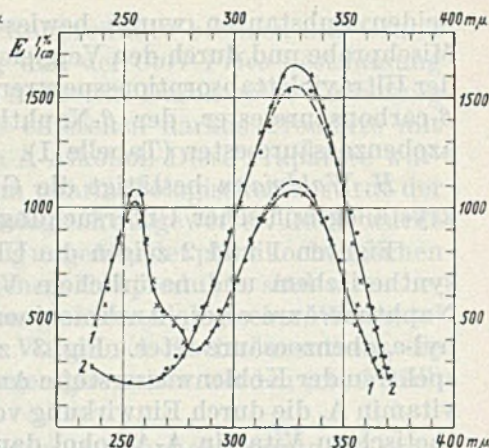


Fig. 2.

- 1: Anthrachinon- β -carbonsäure-ester
 2: p-Phenyl-azobenoesäure-ester
 × synth. Vit. · nat. Vit.

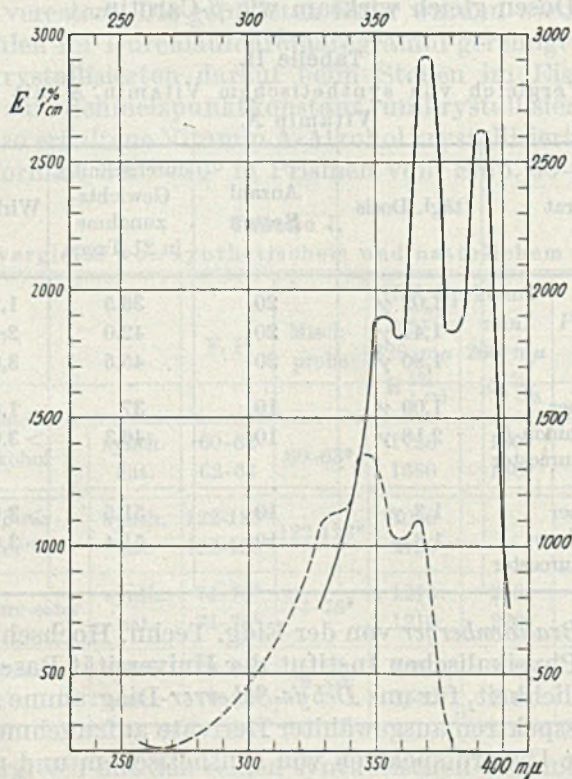
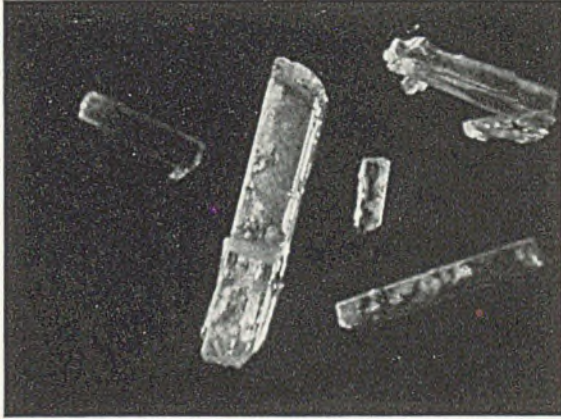


Fig. 3.

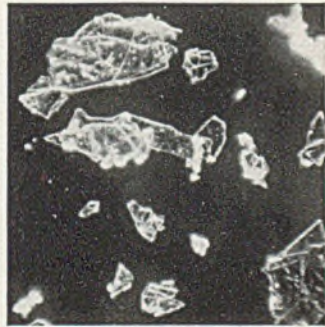
- Iso-anhydro-Vitamin A — Anhydro-Vitamin A.



Synthet. Vitamin A-Alkohol, $F = 60-62^{\circ}$



Anthracinon- β -carbonsäure-ester,
 $F = 122-123^{\circ}$



β -Naphthoesäure-ester
 $F = 74-75^{\circ}$



p-Phenyl-azobenzoesäure-ester, $F = 79-80^{\circ}$

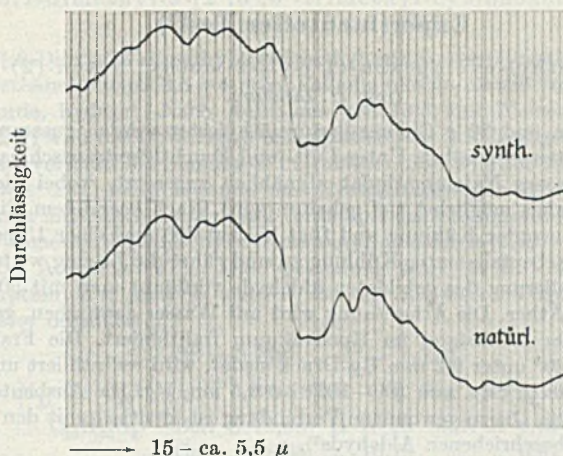


Fig. 4.

Ultrarotspektrum von Vitamin A-Alkohol.

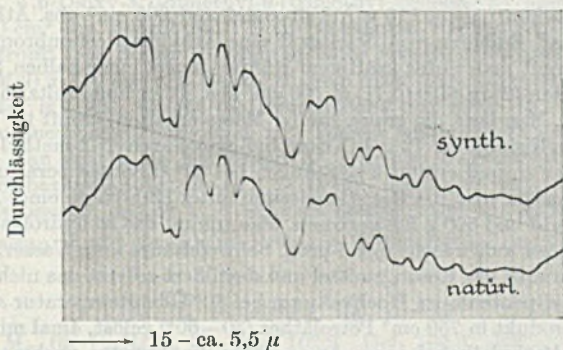


Fig. 5.

Ultrarotspektrum der β -Naphthoesäure-ester.

Auch die Röntgenogramme der synthetischen und natürlichen Anthrachinon- β -carbonsäure-ester und der β -Naphthoesäure-ester stimmen unter sich in jeder Einzelheit überein. Auf Grund all dieser Befunde kann an der Identität von synthetischem und natürlichem kristallisiertem Vitamin A nicht gezweifelt werden.

Aus Fischeleberölen wurde kürzlich von *C. D. Robeson* und *I. G. Baxter*¹⁾ eine stereoisomere Form des Vitamin A, nämlich das Neovitamin A, isoliert. Theoretisch wurde von *L. Pauling*²⁾ und *L. Zechmeister*³⁾ abgeleitet, dass 4 Raumformen der Vitamin A-Molekel möglich sein sollen. Nach dem Beweis der Identität unseres gereinigten Syntheseproduktes mit natürlichem Vitamin A-Alkohol bleibt die Möglichkeit offen, dass aus den Mutterlaugen geringe Mengen der stereoisomeren Formen gewonnen werden können.

¹⁾ *C. D. Robeson* und *I. G. Baxter*, Am. Soc. **69**, 136 (1947).

²⁾ *L. Pauling*, Chem. organischer Naturstoffe, **3**, 203 (1939).

³⁾ *L. Zechmeister*, Chem. Reviews, **34**, 267 (1944).

Experimenteller Teil¹⁾.

4-[2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-2-methyl-buten-(2)-al-(1) (III)
(mit *H. Lindlar*).

100 g β -Jonon und 80 g Chloressigsäure-äthylester werden zusammen bei -10° Innentemperatur intensiv gerührt. Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss werden 40 g pulverisiertes, trockenes Natriumäthylat allmählich zugesetzt, wobei die Temperatur des Reaktionsgemisches möglichst tief gehalten wird. Nach beendetem Eintragen rührt man noch 4 Stunden unter Kühlung und fügt hierauf 300 cm³ einer 15-proz. methanolischen Natronlauge ebenfalls unter Kühlung zu und rührt die Lösung weitere 2 Stunden bei ca. $+5^{\circ}$. Zur Isolierung des gebildeten Aldehyds verdünnt man mit 500 cm³ Wasser und extrahiert mit Äther. Die Ätherlösung wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum fraktioniert. Die Fraktion, welche zwischen 100 und 120^o unter 0,2 mm Hg-Druck siedet, wird redestilliert und man erhält 86 g Aldehyd mit einem Sdp. von 100–102^o bei 0,5 mm Hg. Die Ausbeute bezogen auf β -Jonon beträgt 80%. Die so gewonnene Verbindung ist identisch mit den reinsten Präparaten des früher beschriebenen Aldehyds²⁾.

1,6-Dioxy-3,7-dimethyl-9-[2',6',6'-trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-nonadien-(2,7)-in-(4) (V).

Aus 22 g Magnesiumspänen, 110 g Äthylbromid und 200 cm³ abs. Äther stellt man unter Eiskühlung und Einleiten von Stickstoff eine Äthylmagnesiumbromidlösung her. Zu dieser Lösung tropft man unter kräftigem Rühren innert einer halben Stunde 39,6 g 1-Oxy-3-methyl-penten-(2)-in-(4)³⁾ (XII) in 100 cm³ abs. Äther und erhitzt hierauf 3 Stunden unter Rückfluss. Man lässt die graue, breiige Masse erkalten, tropft im Verlaufe einer halben Stunde unter Eiskühlung 72 g 4-[Trimethyl-cyclohexenyl]-2-methyl-butenal (III) in 100 cm³ abs. Äther zu und erhitzt 2½ Stunden bei 60^o Ölbadtemperatur unter Rückfluss. Nach dem Erkalten wird die Reaktionslösung unter Rühren zu einer Mischung von 80 g Ammoniumchlorid und 500 g Eis gegossen. Man nimmt das so hydrolysierte Kondensationsprodukt in Äther auf, wäscht mit 5-proz. Schwefelsäure und Wasser, trocknet mit Natriumsulfat, verdampft das Lösungsmittel und destilliert zuletzt das nicht in Reaktion getretene Oxy-methyl-pentenin im Hochvakuum bei 80^o Ölbadtemperatur ab. Zur Reinigung wird das Rohprodukt in 750 cm³ Petroläther (30–60^o) gelöst, 4mal mit total 1 Liter 75-proz. wässrigem Methylalkohol ausgezogen, wobei die Auszüge nochmals mit Petroläther gewaschen werden. Die hellgelben Methanolauszüge enthalten das reine Kondensationsprodukt; im Petroläther verbleiben dunkel gefärbte Wasserabspaltungsprodukte. Die vereinigten Methanolauszüge werden mit Wasser versetzt und mit Petroläther (30–60^o) extrahiert. Nach dem Waschen der Petrolätherlösung mit Wasser und Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man 85 g reines 1,6-Dioxy-3,7-dimethyl-9-[trimethyl-cyclohexenyl]-nonadien-in (V). Die Ausbeute, auf den Aldehyd bezogen, beträgt 81%. Es ist ein gelbes, sehr zähes Öl, das im U. V.-Absorptionsspektrum nur Endabsorption zeigt.

Zur Analyse wurde die Substanz 4 Stunden im Hochvakuum auf 80^o erhitzt.

$$d_4^{27} = 0,9984; \quad n_D^{22} = 1,5344$$

$$M_D \text{ für } C_{20}H_{30}O_2 \quad \left[\frac{3}{3} \right] \quad \text{Ber. } 92,0 \quad \text{Gef. } 93,8 \quad EM_D = +1,8$$

$$C_{20}H_{30}O_2 \quad \text{Ber. C } 79,41 \quad \text{H } 10,00 \quad \text{akt. H } 0,66\%$$

$$\text{Gef. „ } 79,09 \quad \text{„ } 10,34 \quad \text{„ „ } 0,67\%$$

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und somit korrigiert.

²⁾ *S. Ishikawa* und *T. Matsuura*, *C.* 1937, II 3452; *I. M. Heilbron* und Mitarbeiter, *Soc.*, 1942, 727; 1946, 502.

³⁾ *J. Cymerman*, *I. M. Heilbron* und *E. R. H. Jones*, *Soc.* 1945, 90.

1,6-Dioxy-3,7-dimethyl-9-[2',6',6'-trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-nonatrien-(2,4,7) (VI).

35,2 g 1,6-Dioxy-3,7-dimethyl-9-[trimethyl-cyclohexenyl]-nonadien-in (V) werden in 175 cm³ Methanol mittels 3,5 g 4-proz. Palladiumkohle, an die vor Gebrauch Chinolin adsorbiert wurde, hydriert. Nach Aufnahme von 1,05 Mol Wasserstoff (3,1 Liter H₂, 740 mm Hg, 25°) wird die Hydrierung unterbrochen, die Kohle abgenutscht und das Filtrat mit Wasser versetzt. Man nimmt in Petroläther (30—60°) auf und wäscht die Petrolätherlösung mit 1-n. Schwefelsäure, mit Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und verdampft das Lösungsmittel. Man erhält 34,2 g 1,6-Dioxy-3,7-dimethyl-9-[trimethyl-cyclohexenyl]-nonatrien-(2,4,7) (VI) als hellgelbes, zähflüssiges Öl. Ausbeute: 97%. Die Verbindung zeigt im U. V. Absorptionsspektrum nur Endabsorption. Zur Analyse wurden 200 mg Substanz im Hochvakuum bei 190° Ölbadtemperatur destilliert.

$$d_4^{25} = 0,9785; \quad n_D^{23} = 1,5220$$

M_D für $C_{20}H_{32}O_2$	$\sqrt[4]{}$	Ber. 93,5	Gef. 94,8	$EM_D = +1,3$
$C_{20}H_{32}O_2$		Ber. C 78,88	H 10,60	akt. H 0,66%
		Gef. „ 78,65	„ 10,73	„ „ 0,67%

1-Acetoxy-3,7-dimethyl-6-oxy-9-[2',6',6'-trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-nonatrien-(2,4,7) (VII).

34,0 g 1,6-Dioxy-3,7-dimethyl-9-[trimethyl-cyclohexenyl]-nonatrien-(2,4,7) (VI) werden in 170 cm³ abs. Benzol und 170 cm³ trockenem Pyridin gelöst. Unter Eiskühlung und Rühren tropft man innert 15 Minuten unter Feuchtigkeitsausschluss 10,1 g Acetylchlorid (1,15 Mol) in 170 cm³ abs. Benzol zu. Man rührt über Nacht bei Zimmertemperatur, versetzt hierauf mit Eis, wäscht die Benzollösung mit verd. Schwefelsäure, mit verd. Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser und dampft das Lösungsmittel im Vakuum ab. Man erhält als Rückstand 38 g reines 1-Acetoxy-3,7-dimethyl-6-oxy-9-[trimethyl-cyclohexenyl]-nonatrien-(2,4,7) (VII). Ausbeute: 98%. Die Verbindung ist ein gelbes, viskoses Öl, das im U. V. Absorptionsspektrum nur Endabsorption zeigt.

Zur Analyse wurde eine kleine Probe im Hochvakuum bei 180° Ölbadtemperatur destilliert.

$$d_4^{24} = 0,9965; \quad n_D^{21} = 1,5140$$

M_D für $C_{22}H_{34}O_3$	$\sqrt[4]{}$	Ber. 102,9	Gef. 104,5	$EM_D = +1,6$
$C_{22}H_{34}O_3$		Ber. C 76,24	H 9,90	akt. H 0,29
		Gef. „ 76,42	„ 10,05	„ „ 0,29
				CH ₃ CO 12,4%
				„ 11,8%

Bildung des Vitamin A-Acetates (VIII).

20 g 1-Acetoxy-3,7-dimethyl-6-oxy-9-[trimethyl-cyclohexenyl]-nonatrien-(2,4,7) (VII) werden in 350 cm³ Petroläther (Sdp. 80—110°) gelöst, zur Stabilisierung mit 200 mg *d, l*-Tocopherol versetzt und unter Rühren und Einleiten von Stickstoff in einem Ölbad zum Sieden erhitzt. Man tropft nun innert 5 Minuten eine Lösung von 200 mg Jod in 50 cm³ Petroläther (Sdp. 80—110°) hinzu und kocht 15 Minuten unter Rückfluss. Man kühlt ab, verdünnt mit Petroläther (80—110°) und wäscht die Petrolätherlösung einmal mit 2-proz. Natriumthiosulfatlösung, 5mal mit 95-proz. wässrigem Methylalkohol und 3mal mit Wasser, wobei alle Waschlösungen noch 2mal mit Petroläther ausgeschüttelt werden. Die Methylalkoholauszüge enthalten unverändertes Ausgangsmaterial. Die vereinigten Petrolätherauszüge werden mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum im Stickstoffstrom eingedampft. Man erhält 14 g eines gelbbraunen Öles, das im U. V. Absorptionsspektrum ein ausgeprägtes Maximum bei 325—328 m μ aufweist. Der Gehalt an Vitamin A-Acetat beträgt nach der quantitativen Carr-Price-Messung und der U. V. Absorptionssmessung 25—35%. n_D^{20} ca. 1,55.

Chromatographische Reinigung des Vitamin A-Acetat-Rohproduktes
(mit O. Straub).

40 g 25-proz. Vitamin A-Acetat-Rohprodukt werden in 100 cm³ Petroläther (Sdp. 60–80°) gelöst und bei –5° durch eine Säule mit 3,5 kg neutralem, schwach aktiviertem Aluminiumoxyd filtriert. Die Lage des Vitamin A-Acetates in der Säule kann leicht durch die intensiv gelb-grüne Fluoreszenz im Ultraviolettlicht festgestellt werden. Die beste Fraktion im Durchlaufchromatogramm ist gekennzeichnet durch die reine kornblumenblaue Farbe der Carr-Price-Reaktion, während Vor- und Nachläufe unreine Farbtöne ergeben. Als Hauptfraktion erhält man ca. 10 g eines gelborange gefärbten Öles mit einem Vitamin A-Acetat-Gehalt von 50%. n_D^{20} ca. 1,585.

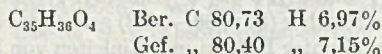
Verseifung des chromatographisch gereinigten Vitamin A-Acetat-Konzentrates.

10 g 50-proz. Vitamin A-Acetat-Konzentrat werden in 30 cm³ Methylalkohol gelöst, mit 80 cm³ 1-n. methylalkoholischer Kalilauge versetzt und unter Durchleiten von Stickstoff 10 Minuten bei 50° verseift. Zur Aufarbeitung wird die abgekühlte Lösung auf Eiswasser gegossen und mit Petroläther (25–35°) extrahiert. Die Petrolätherlösung wird neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und unter Vakuum im Stickstoffstrom eingedampft. Man erhält 9 g eines zähflüssigen, gelbbraunen Öles vom n_D^{20} ca. 1,595. Der Gehalt an Vitamin A-Alkohol beträgt nach der quantitativen Carr-Price-Messung und der U. V. Absorptionsmessung ca. 50%. Dieses 50-proz. Konzentrat wird ohne weitere Reinigung zur Darstellung kristallisierter Derivate verwendet.

Vitamin A-Anthrachinon- β -carbonsäure-ester¹⁾.

4,5 g eines synthetischen, durch chromatographische Reinigung erhaltenen 50-proz. Vitamin A-Alkohol-Präparates wurden in 25 cm³ Methylenchlorid und 8 cm³ abs. Pyridin gelöst. Zu dieser Lösung wurden 4,0 g Anthrachinon- β -carbonsäurechlorid²⁾, gelöst in 60 cm³ Methylenchlorid, gegeben und über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Um überschüssiges Säurechlorid zu zerstören, wurde nun mit 3 cm³ Wasser versetzt und auf 50° erwärmt, dann in 5-proz. eiskalte Schwefelsäure gegossen, ausgeäthert, mit 5-proz. Schwefelsäure, 0,5-n. Natronlauge und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der rot gefärbte Rückstand (7,0 g) wurde durch eine Säule mit 600 g stark desaktiviertem Aluminiumoxyd filtriert. Aus den rot gefärbten Mittelfractionen erhielt man 5,0 g eines dunkel gefärbten Harzes, aus dem sich beim Stehenlassen mit Aceton 1,7 g orange gefärbte kristallisierte Anteile ausschieden. Nach 3maligem Umkristallisieren aus Aceton wurden leuchtend gelbe flache Prismen erhalten vom konstanten Smp. 122–123°, die mit einem aus natürlichem Vitamin A hergestellten Anthrachinon- β -carbonsäure-ester vom Smp. 122–123° keine Schmelzpunkterniedrigung gaben.

Zur Analyse wurde die pulverisierte Substanz während 4 Stunden bei 80° im Hochvakuum über P₂O₅ getrocknet.



U. V. Absorptionsmessung: 325–328 μ (Max.) $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1080$

255 μ (Max.) $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1030$

283 μ (Min.) $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 350$

Carr-Price-Messung: (Pulfrich S 61) $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1600$

(Pulfrich S 57) $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1350$

¹⁾ Vgl. Vitamin A-Anthrachinon- β -carbonsäure-ester aus natürlichem Vitamin A. C. D. Robeson und J. G. Baxter, Am. Soc. 69, 140 (1947).

²⁾ Helv. 9, 805 (1926).

Vitamin A-Alkohol aus Vitamin A-Anthrachinon- β -carbonsäure-ester.

1,0 g Anthrachinon- β -carbonsäure-ester vom Smp. 122—123° wurde mit 20 cm³ 2-n. alkoholischer Kalilauge in einer Stickstoffatmosphäre 7 Minuten bei 50° verseift. Es wurde vom ausgeschiedenen Kaliumsalz der Anthrachinon- β -carbonsäure abfiltriert, mit Wasser verdünnt und mit Petroläther (Sdp. 25—35°) extrahiert. Die Petrolätherlösung wurde hierauf mehrmals mit 0,5-n. Kalilauge und mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhielt 500 mg eines gelb gefärbten, viskosen Öles vom $n_D^{26} = 1,6280$. Dieses wurde mit 2,5 cm³ gereinigtem Äthylformiat versetzt, in ein Kältebad von -35° gestellt und mit einer Spur von natürlichem Vitamin A-Alkohol geimpft. Nach 12-stündigem Stehen bei -30° krystallisierte der Vitamin A-Alkohol in gelben, zu Büscheln vereinigten Spiessen aus. Durch Absaugen der Mutterlauge bei -30° erhielt man 200 mg Krystalle vom Smp. 59—61°. Nach 3-maligem Umlösen aus der 5-fachen Menge Äthylformiat krystallisierte der Vitamin A-Alkohol in hellgelben Prismen vom Smp. 60—62°, die mit natürlichem Vitamin A-Alkohol keine Schmelzpunktserniedrigung gaben.

U. V. Absorptionsmessung: 325 m μ (Max.) $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1720$

260 m μ (Min.) $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 180$

Carr-Price-Messung: (*Pulfrich* S 61) $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 3660$

(*Pulfrich* S 57) $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1830$

Vitamin A- β -Naphthoat¹⁾.

Zu der Lösung von 4,5 g eines 50-proz. Vitamin A-Alkoholkonzentrates in 25 cm³ Äthylchlorid und 5 cm³ Pyridin wurde in kleinen Portionen bei 25° eine Lösung von 3 g β -Naphthoylechlorid²⁾ in 25 cm³ Äthylchlorid gegeben. Die Lösung wurde 4 Stunden im Dunkeln stehen gelassen, dann in 100 cm³ 0,5-n. eiskalte Schwefelsäure gegossen und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde nochmals mit Schwefelsäure, dann mit 10-proz. Kaliumcarbonatlösung, mit 0,5-n. Kalilauge und schliesslich mit Wasser gewaschen. Nach dem Abdampfen des Äthers verblieben 7 g eines rotbraunen, zähen Öles. Zum Entfernen nicht veresterter Anteile wurde der Rückstand in 200 cm³ Petroläther (30—60°) aufgenommen, vom Ungelösten abfiltriert und 6mal mit 95-proz. wässrigem Methylalkohol extrahiert. Nach gründlichem Waschen mit Wasser und Trocknen über Natriumsulfat wurde die Petrolätherlösung durch eine Säule von schwach aktivem Aluminiumoxyd filtriert. Die Fraktionen mit rein blauer *Carr-Price*-Reaktion fing man gesondert auf. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man 5 g eines zähen, gelben Öles, das in 100 cm³ abs. Alkohol gelöst und bei -15° 24 Stunden stehen gelassen wurde. Man filtrierte in der Kälte von den ausgeschiedenen Flocken ab, engte im Vakuum auf das halbe Volumen ein, kühlte auf 0° ab und impfte mit einer Spur krystallisiertem Vitamin A- β -Naphthoat, hergestellt aus natürlichem Vitamin A. Nach mehrtägigem Stehen bei 0° krystallisierte das synthetische Vitamin A- β -Naphthoat in gelben Drusen aus. Das Rohprodukt (1,2 g) schmolz unscharf zwischen 68—72°. Nach 3maligem Umkrystallisieren aus abs. Alkohol erhielt man 300 mg schwach gelb gefärbte, glänzende Plättchen, die konstant bei 74—75° schmolzen. Mit einem Vitamin A- β -Naphthoat-Präparat aus natürlichem Vitamin A vom Smp. 74—75° gibt die Substanz keine Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.

$C_{31}H_{26}O_2$ Ber. C 84,50 H 8,24%

Gef. „ 84,31 „ 8,45%

¹⁾ Vgl. Vitamin A- β -Naphthoat aus nat. Vitamin A, *J. G. Baxter* und *C. D. Robeson*, *Am. Soc.* 64, 2410 (1942).

²⁾ *Organic Syntheses*, 21, 86 (1941).

U. V. Absorptionsmessung: 325—328 $m\mu$ (Max.)	$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1210$
260 $m\mu$ (Min.)	$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 220$
<i>Carr-Price</i> -Messung: (<i>Pulfrich</i> S 61)	$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 2320$
(<i>Pulfrich</i> S 57)	$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1480$

Vitamin A-Alkohol aus Vitamin A- β -Naphthoesäure-ester.

186 mg Vitamin A- β -Naphthoat vom Smp. 74—75° wurden mit 20 cm³ 1-n. methanolischer Kalilauge in Stickstoffatmosphäre 15 Minuten bei 55° verseift. Die klare, schwach gelb gefärbte Lösung wurde nun mit Wasser versetzt und mit Petroläther (Sdp. 25—30°) extrahiert. Die Petrolätherlösung wurde hierauf nochmals mit 0,5-n. Kalilauge und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen und Eindampfen des Lösungsmittels erhielt man 117 mg eines hellgelben Öles. Dieses wurde in 0,5 cm³ Äthylformiat gelöst, auf -30° abgekühlt und mit einer Spur eines natürlichen kristallisierten Vitamin A-Alkohol-Präparates geimpft. Über Nacht kristallisierten bei -30° schön ausgeprägte Prismen aus, die durch Absaugen der Mutterlauge bei -30° isoliert wurden. Nach dem Entfernen der anhaftenden Mutterlauge auf einem Hartfilter wurden 6 mg kristallisierter Vitamin A-Alkohol vom Smp. 60—61° erhalten.

Vitamin A-p-Phenylazobenzoat¹⁾ (mit *W. Guex*).

1 g synthetischer, chromatographisch gereinigter 60-proz. Vitamin A-Alkohol wurde in 7 cm³ Äthylchlorid und 1 cm³ Pyridin gelöst und langsam mit einer Lösung von 0,9 g p-Phenylazobenzoylchlorid²⁾ in 7 cm³ Äthylchlorid versetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Durch Zusatz von 0,6 cm³ Wasser wurde hierauf überschüssiges Säurechlorid bei 50° verseift. Man goss nach dem Erkalten in 30 cm³ 5-proz. Salzsäure und extrahierte mit Äther. Der Ätherauszug wurde mit 5-proz. Salzsäure, mit 0,5-n. Kalilauge und schliesslich mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in wenig Petroläther gelöst und durch eine mit Wasser desaktivierte Säule von 100 g Aluminiumoxyd filtriert. Die orangerot gefärbten Petroläthereluate wurden vereinigt, auf 2 cm³ eingengt und auf -70° abgekühlt, wobei das Vitamin A-p-Phenylazobenzoat in Form kleiner roter Warzen auskristallisierte. Nach 3maligem Umkristallisieren aus wenig Aceton wurden 100 mg Vitamin A-p-Phenyl-azobenzoat in orange-gelben Plättchen vom Smp. 79—80° erhalten. Der Schmelzpunkt mit dem aus natürlichem Vitamin A hergestellten p-Phenylazobenzoat vom Smp. 79—80° zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse wurde 40 Stunden im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.

$C_{33}H_{33}O_2N_2$	Ber. C 80,13	H 7,74	N 5,66%
	Gef. „ 79,80	„ 8,05	„ 5,68%

U. V. Absorptionsmessung: 325—328 $m\mu$ (Max.)	$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1650$
260 $m\mu$ (Min.)	$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 200$
<i>Carr-Price</i> -Messung: (<i>Pulfrich</i> S 61)	$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1620$
(<i>Pulfrich</i> S 57)	$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1285$

Anhydrovitamin A³⁾.

3 g 50-proz. Vitamin A-Alkohol wurden bei 20° 15 Minuten in 300 cm³ 0,033-n. alkoholischer Salzsäure stehen gelassen. Darauf wurde mit Eiswasser verdünnt, mit 0,1-n.

¹⁾ Vgl. Vitamin A-p-Phenylazobenzoat aus natürlichem Vitamin A, *C. D. Robeson* und *J. G. Baxter*, *Am. Soc.* **69**, 139 (1947).

²⁾ *Organic Syntheses* **25**, 87 (1945).

³⁾ Anhydrovitamin A aus natürlichem Vitamin A: *E. M. Shantz* und Mitarbeiter, *Am. Soc.* **65**, 901 (1943).

Natronlauge neutralisiert und mit Petroläther vom Sdp. 25–35° ausgeschüttelt. Die Petrolätherauszüge wurden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und dann im Durchlaufchromatogramm an zwei Säulen mit schwach aktiviertem Aluminiumoxyd gereinigt, wobei jedesmal ein geringer Vorlauf und ein grosser Nachlauf abgetrennt wurden. Der Rückstand der Hauptfraktion krystallisierte bei –80° aus Petroläther vom Sdp. 25–35° in gelben Drusen. Nach einmaligem Umkrystallisieren schmolz das Präparat bei 70°.

$C_{20}H_{28}$ Ber. C 89,43 H 10,57%
Gef. „ 88,96 „ 10,69%

U. V. Absorptionsmessung: 352 $m\mu$ (Max.) $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1900$

370 $m\mu$ (Max.) $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 2910$

391 $m\mu$ (Max.) $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 2620$

Carr-Price-Messung: (Pulfrich S 61) $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 3750$

(Pulfrich S 57) $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1610$

Iso-anhydrovitamin A¹⁾.

1 g 50-proz. Vitamin A-Alkohol wurde bei 20° 12 Stunden in 100 cm³ 0,033-n. alkoholischer Salzsäure stehen gelassen und dann wie das Anhydrovitamin A aufgearbeitet. Beim Durchlaufchromatogramm wurde ein grosser Vorlauf und ein kleiner Nachlauf abgetrennt. Aus der Hauptfraktion wurde ein braunrotes Öl isoliert.

U. V. Absorptionsmessung: ca. 330 $m\mu$ (Infl.) $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1100$

347 $m\mu$ (Max.) $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1360$

367 $m\mu$ (Max.) $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1100$

Carr-Price-Messung: (Pulfrich S 61) $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 2960$

(Pulfrich S 57) $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1290$

Alle U. V. Absorptionsspektren wurden in 95-proz. Alkohol mit Hilfe der Sektoren-Methode²⁾ aufgenommen. Die Messung aller Carr-Price-Reaktionen erfolgte durch E. Würgler am Pulfrich-Photometer mit den Filtern S 61, bzw. S 57³⁾. Die Mikroanalysen sind unter der Leitung von H. Waldmann ausgeführt worden.

Wissenschaftliche Laboratorien der
F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G., Basel.

¹⁾ Iso-anhydrovitamin A aus natürlichem Vitamin A: E. M. Shantz und Mitarbeiter, Am. Soc. 65, 901 (1943).

²⁾ H. v. Halban, G. Kortüm und B. Szigeti, Z. El. Ch. 42, 628 (1936).

³⁾ P. B. Müller, Helv. 30, 1172 (1947).

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.)

The Chemical Society 1841—1941, A Historical Review, by *Tom Sidney Moore* and *James Charles Philip*, London, The Chemical Society, 1947, 236 pages.

Maria Serrallach, Bibliografía química, Documentación científico-industrial, Primera Edición, Barcelona 1946, 360 pag., Pesetas 130.—

Confederación Farmacéutica y Bioquímica Argentina, Boletín No. 40, Febrero-Marzo, No. 42, Mayo, 1947, Buenos Aires.

C. V. Gheorghiu, Profesor la Universitatea din Jasi, Coloranti organici, 588 pag., Collection de Monographies des Sciences pures et appliquées par la Revista Stiintifica «*V. Adamachi*», Jassy, 1947.

Przemysł Chemiczny, Organ centralnego zarządu przemysłu chemicznego w Polsce, 1947, No. 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8.

ENDOCRINOLOGY (Experimental and Clinical), being Section III of EXCERPTA MEDICA, under the General Editorship of *M. W. Woerdeman*, M. D., F. R. N. A. S., Vol. 1, No. 1, 1947, 111 Kalverstraat, Amsterdam C., (The Netherlands), \$ 15 per yearly volume of approximately 600 pages.

SURGERY, being Section IX of EXCERPTA MEDICA, under the General Editorship of *M. W. Woerdeman*, M. D., F. R. N. A. S., Vol. 1, No. 1, September 1947, 111 Kalverstraat, Amsterdam C. (The Netherlands), \$ 25 per yearly volume of approximately 1000 pages.

Index culturel espagnol, 2e année, No. 18 (juillet 1947), No. 19 (août 1947).

Rivista dell'Istituto sieroterapico italiano, Sezione prima, Vol. 23, No. 2, Aprile-Giugno 1947, Abbonamento annuale L. 400.

Rivista dell'Istituto sieroterapico italiano, Sezione seconda, Vol. 22, No. 2, Aprile-Giugno 1947, Abbonamento annuale L. 350.

The Export and Import Journal of America, An Economic Digest of United States Trade in Europe, 25, rue de Chantepoulet, Genève, 12 \$ per annum.

Errata.

Helv. 30, 1340 (1947), Abhandlung No. 169 von *E. Schlittler* und *R. Merian*, 5, 6, 7, 8-Tetrahydro-iso-chinolin (Bz-Tetrahydro-iso-chinolin), Zeile 6 von oben, lies „3-Keto-4-cyan-2, 3, 5, 6, 7, 8-hexahydro-iso-chinolin“ anstatt „3-Keto-2, 3, 5, 6, 7, 8-hexahydro-iso-chinolin“.

Helv. 30, 1379 (1947), Abhandlung 173 von *W. Buser*, Titel: lies „ γ -Cholestenon und epi- γ -Cholestenol“ anstatt „ γ -Cholestenon und epi- γ -Cholestenon“.

Helv. 30, 1383 (1947), dieselbe Abhandlung, Zeile 2 von oben: Das γ „beta“-Oxy-cholesteryl-monobenzoat-(3) (XIV) ist kurz vor Erscheinen dieser Arbeit bereits von *J. A. Keverling Buisman*, *W. Stevens* und *J. v. d. Vliet*, R. 66, 83 (1947), beschrieben worden.