

~~2135/4 CH~~

P.76/50/II

# HELVETICA CHIMICA ACTA

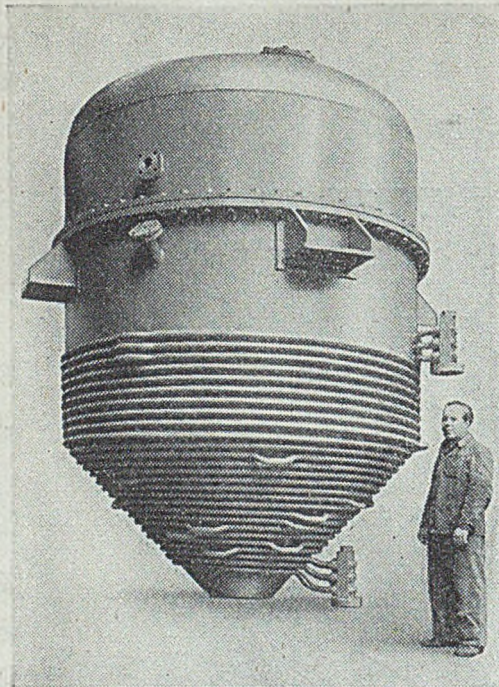
EDENDA CURAT SOCIETAS CHIMICA HELVETICA



85

VOLUMEN XXXIII  
FASCICULUS QUINTUS

VERLAG - EDITIONS - EDIZIONI  
HELVETICA CHIMICA ACTA, BASEL 7 (SCHWEIZ)  
1950



## NICKELPLATTIERTER KESSEL

zur Konzentration von KOH  
mit Hochdruck-  
heisswasserheizung  
(Thermosyphon)

**HCH. BERTRAMS  
AG.  
Basel 13**

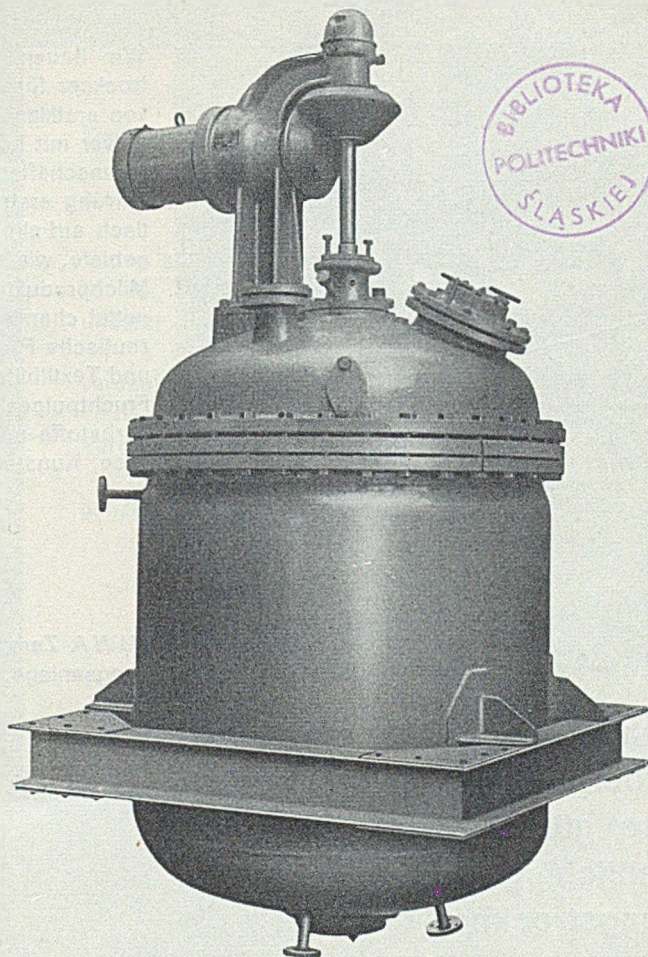
Maschinenfabrik

***Burckhardt***

Akt. Ges. Basel

Kompressoren  
Vakuumpumpen  
Wasserringpumpen  
Zentrifugen  
Kondensatoren  
Presspumpen  
Autoklaven  
Rührwerke  
Vakuum-Trockenschränke  
Filterpressen

P. 76/50/II



# Autoklaven

mit Motorgetriebe

Wir bauen:  
Rührkessel, Autoklaven,  
Filterpressen, Trockenschränke  
Trommeln,



Spezialitäten:  
Säurefest emaillierte Apparate  
Apparate aus hochlegiertem  
Spezialguss

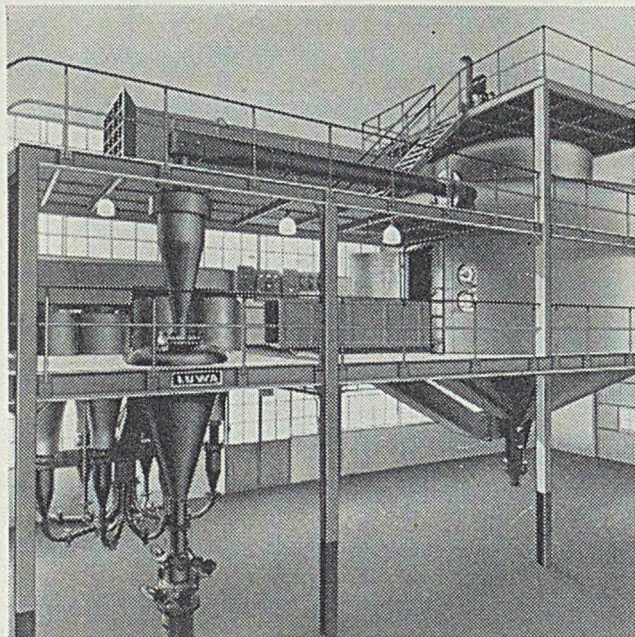
**Eisenwerk Klus / Klus**

Gesellschaft der Ludw. von Roll'schen Eisenwerke AG.

820



# Zerstäubungstrockner



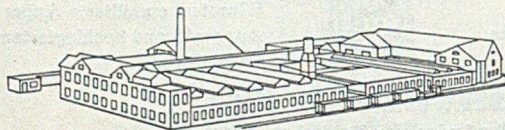
Wir bauen Zerstäubungstrockner für die Fabrikation von erstklassigem Trockenpulver mit besten Lösungseigenschaften. Unsere Erfahrung erstreckt sich praktisch auf alle Anwendungsgebiete, wie z. B. Milch und Milchprodukte. Nahrungsmittel, chemische u. pharmazeutische Produkte, Seifen- und Textilhilfsstoffe, Pektin, Fruchtpulpen (Tomaten), Farbstoffe und Leime, Glukose, Kunststoffe etc.

LUWA Zerstäubungstrocknungsanlage.

Immer mehr Produkte, die eine schonende Trocknungsweise verlangen, finden ihre günstigste Verarbeitung im neuzeitlich gebauten **LUWA Zerstäubungstrockner**.

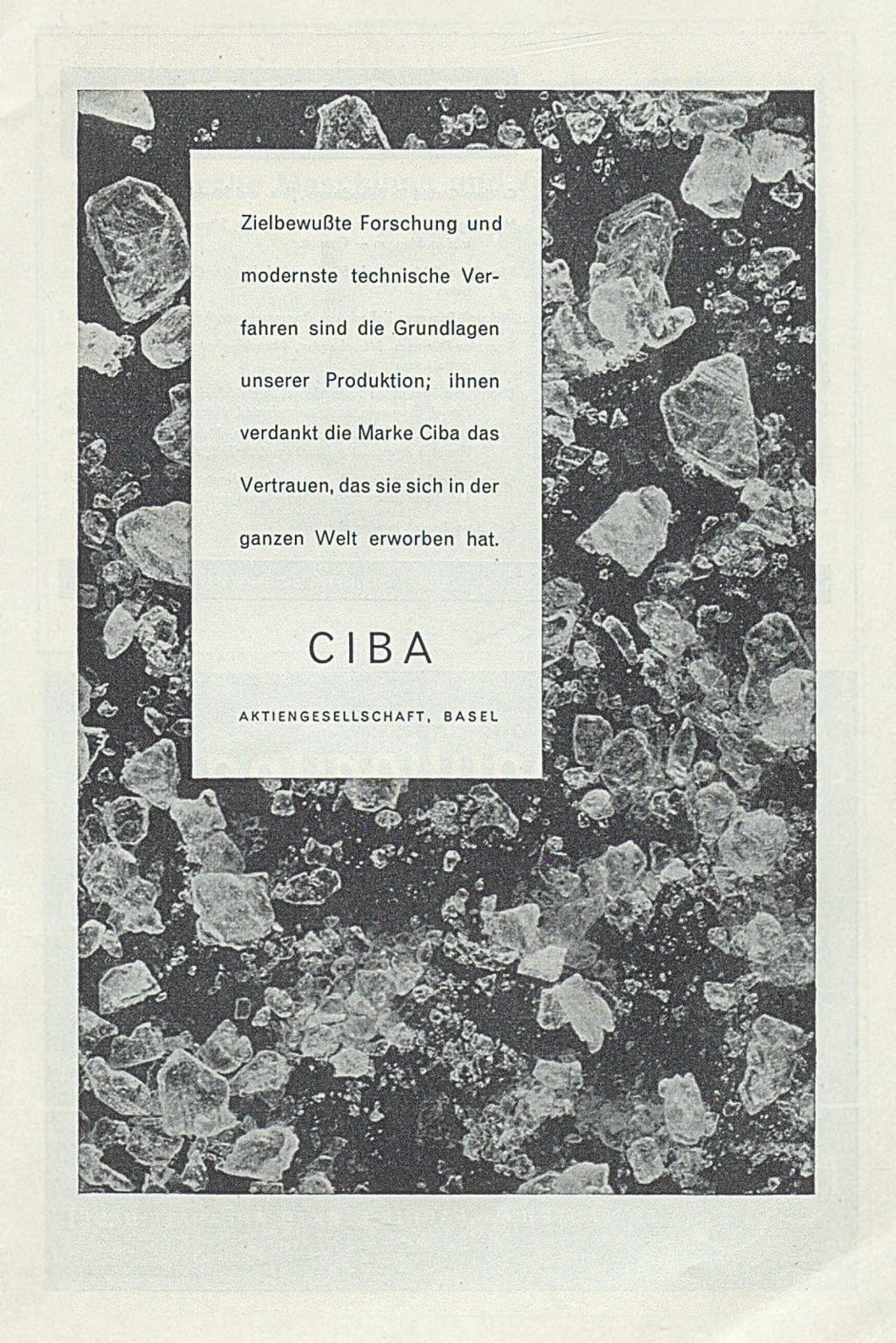
Verlangen Sie unseren Spezialprospekt.

**LUWA AG ZÜRICH**



LUWA AG., Spezialfabrik für Luft- und Wärmetechnik  
Maschinenfabrik  
Zürich-Albisrieden, Anemonenstr. 40. Tel. (051) 52 13 03

# LUWA

A black and white microscopic image of numerous irregular, translucent crystals of varying sizes and shapes, scattered across a dark background. The crystals have sharp edges and some internal structure visible.

Zielbewußte Forschung und  
modernste technische Ver-  
fahren sind die Grundlagen  
unserer Produktion; ihnen  
verdankt die Marke Ciba das  
Vertrauen, das sie sich in der  
ganzen Welt erworben hat.

CIBA

AKTIENGESELLSCHAFT, BASEL



Karbidabstich im Werk Visp (Wallis)

# LONZA

**Calcium-Carbid** für Beleuchtungs-, Heiz- und Schweisszwecke

**Metalllegierungen:** Ferrosilicium, Reinsilicium, Silico-Aluminium, Silico-Aluminium-Mangan — Graphit.

**Künstliche Schleifmittel:** Siliciumcarbid, Lonsicar (Siliciumcarbid) für Hart-beton

**Stickstoff-Dünger:** Kalksalpeter, Ammonsalpeter, Ammonsulfat, Kalkstickstoff

**Komplex-Dünger:** Nitrophosphat, Nitrophosphalkali, Voldünger, Com-posto Lonza

**Chemische Produkte:** Formaldehyd, Acetaldehyd, Crotonaldehyd, Paraldehyd, Essigsäure, Essigsäureanhydrid, Natriumacetat, Dicyandiamid, Ammoniak, Salpetersäure, Nitriersäure, Natriumnitrit, Natriumnitrat, Harnstoff, Ammonnitrat, Nitrobenzol, Anilinöl, Acetanilid

**Organische Lösungsmittel:** Aceton, Aethylacetat, Methyl- und Butylal-kohol und deren Acetale, Speziallösungsmittel

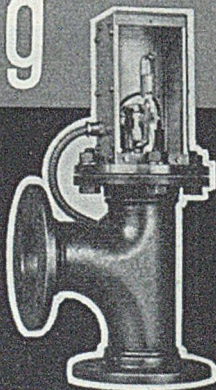
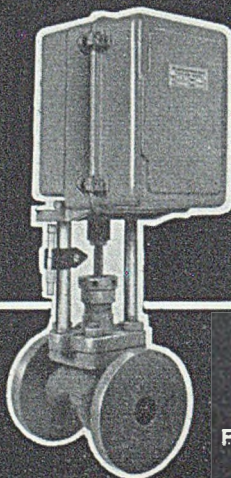
**Cellulose-Acetat** in allen Qualitäten

**LONZA** ELEKTRIZITÄTWERKE UND CHEMISCHE FABRIKEN · AKTIENGESELLSCHAFT · BASEL

## pH - Regulierung

Vom pH-Wert hängt die Raschheit und Ausbeute vieler Herstellungsprozesse sowie die Reinheit der Produkte weitgehend ab. Mit dem System SAUTER-POLYMETRON können jetzt pH-Werte auf einfache Weise vollautomatisch geregelt werden.

Unterbreiten Sie uns Ihre pH-Probleme;  
wir beraten Sie gern und ganz unverbindlich.

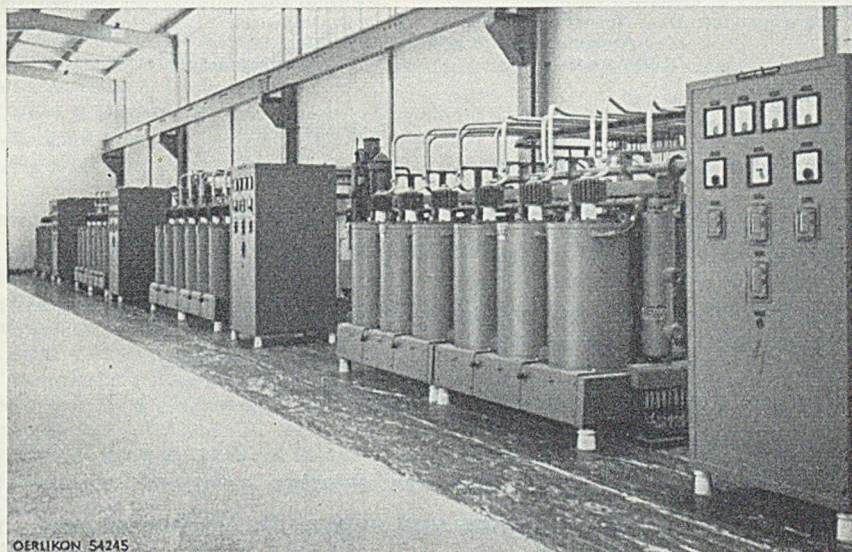


# SAUTER

FR. SAUTER AG., FABRIK ELEKTR. APPARATE, BASEL

# OERLIKON

Elektrische Maschinen und Apparate jeder Art



Vier Oerlikon-Einanoden-Gleichrichtergruppen je 4500 kW, 6000 A, 750 V,  
in einem elektrochemischen Werk.

Für die chemische Industrie liefern wir:

- Gleichrichter:** Normale Mehranoden-Gleichrichter und Hochstrom-Einanoden-Gleichrichtergruppen bis 10 000 A.
- Elektrolyseure:** Für die Herstellung von Wasserstoff und Sauerstoff, für Leistungen von 1 bis 500 m<sup>3</sup> H<sub>2</sub> pro Stunde.
- Spezialantriebe:** Für Aufstellung in Räumen mit chemischen Dämpfen oder aktiven Gasen.
- Mittelfrequenz-Generatoren:** Für den Betrieb von Glüh- und Schmelzöfen, für Hartlötanlagen, Oberflächenhärtung etc.
- Dampfturbinen, Gasturbinen und Turbogeneratoren.**

**MASCHINENFABRIK OERLIKON, ZÜRICH**

TELEPHON (051) 46 85 30

Bureaux in Zürich, Bern und Lausanne

# BIOCHEMICA «ROCHE»

Die Sammlung der zur Unterstützung der wissenschaftlichen Forschung herausgebrachten Biochemica «Roche» wurde neuerdings weiter ausgebaut. Der Biochemica-Katalog 1950 umfaßt nun ca. 300 Verbindungen aus den nachfolgend angeführten Substanzklassen.

## Aminosäuren

Neu eingeführt: DL- $\alpha$ -Aminobuttersäure  
L(+)-Arginin-mono-hydrochlorid  
DL-Kynurenin

DL-Norleucin  
DL-Norvalin  
3-Oxy-anthranilsäure

## Peptide

Neu eingeführt: Carnosin

Histidyl-histidin

## Peptone und Proteine

## Alkanolamine, Alkylamine

## Heterocyclische Amine, Phenylalkylamine

Neu eingeführt: Gramin

## Zucker, Zuckeralkohole, Carbonsäuren

Neu eingeführt: Bernsteinsaures Natrium  
Fumarsaures Natrium

Linolsäure  
Malonsaures Natrium

## Sterine, Gallensäuren, Gallenfarbstoffe

## Herzglykoside

## Purinderivate, Pyrimidinderivate, Pterine

## Vitamine, Vitaminbausteine und verwandte Verbindungen

Neu eingeführt: (+)-Biotin  
DL-Biotin  
Desthiobiotin  
Folsäure  
Pyridoxal-äthyl-acetal-hydrochlorid  
Pyridoxamin-hydrochlorid  
DL- $\alpha$ -Tocopherol-phosphorester-saures Natrium  
Vitamin A-alkohol krist.  
Vitamin A-acetat krist.

Vitamin D<sub>2</sub>  
Vitamin D<sub>3</sub>  
Vitamin P  
L(+)-p-Aminobenzoylglutaminsäure  
2-Methyl-4-amino-5-aminomethyl-pyrimidin-dihydrochlorid  
4-Methyl-5-( $\beta$ -oxyäthyl)-thiazol  
D(-)- $\alpha$ -Oxy- $\beta$ , $\beta$ -dimethyl- $\gamma$ -butyrolacton  
6-D-Ribitylamino-3,4-dimethyl-1-amino-benzol-monohydrochlorid  
6-D-Ribitylamino-3,4-dimethyl-benzol

## Hormone und hormonähnlich wirkende Substanzen

## Pflanzenwuchsstoffe

## Krebserregende Substanzen

## Haematologie, Blutgerinnung

## Reagentien und Hilfsmittel für biologische und klinische Untersuchungen

Neu eingeführt: p-Aminoacetophenon  
p-Amino-hippursäure  
p-Amino-salicylsäure

(-)-Colchicin  
 $\alpha$ -Naphthyl-äthylendiamin-dihydrochlorid

Zustellung des Biochemica-Kataloges durch

**F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AG., BASEL**

Biochemische Abteilung



# HELVETICA CHIMICA ACTA XXXIII FASCICULUS V



herausgegeben am

publié le

pubblicato il

1. VIII. 1950

INHALT

SOMMAIRE

SOMMARIO

## Allgemeine und physikalische Chemie

## *Chimie générale et chimie physique*

146. J. E. Boner: Beitrag zur Kenntnis der Elektrometallurgie des Aluminiums . . . . . 1137  
 147. P. E. Wenger, D. Monnier et F. Jaccard: Etude potentiométrique de l' $\alpha$ -nitroso- $\beta$ -naphtolate d'argent en vue du dosage de l'ion argent . . . . . 1154  
 157. H. Deuel, G. Huber und R. Iberg: Organische Derivate von Tonmineralien. Vorläufige Mitteilung . . . . . 1229  
 180. N. Ibl und G. Trümpfer: Zur Kenntnis der elektrolytischen Abscheidung von Metallpulvern: Einfluss mechanischer Hindernisse in unmittelbarer Nähe der Kathode . . . . . 1370

## Organische und biologische Chemie

## *Chimie organique et biologique*

145. A. Caliezi und H. Schinz: Zur Kenntnis der Sesquiterpene und Azulene. 92. Mitteilung. Die Cyclisation der Dihydro- $\beta$ - und der Dihydro- $\alpha$ -jonyliden-essigsäure zur  $\alpha$ -Bicyclofarnesyssäure . . . . . 1129  
 148. E. Hardegger, E. Schreier und Z. El Hewehl: Kristallisierte Mercaptale von D-Ribose, von D-Lyxose und Derivate des Galactose- und Glucose-dibenzyl-mercaptals . . . . . 1159  
 149. R. Haller: Untersuchungen an Küpenfärbungen . . . . . 1165  
 150. P. Karrer und C. H. Eugster: Synthese von Carotinoiden II. Totalsynthese des  $\beta$ -Carotins I. . . . . 1172  
 151. Louis Chardonnet, Charles Perriard, Albert Würmli et Johann-B. Henzen: Sur l'aptitude réactionnelle du groupement méthylique XII. Dérivés de la fluorénone et de la benzophénone . . . . . 1175  
 152. H. Stenzl, A. Staub, Ch. Simon und W. Baumann: Zur Kenntnis der 3-Amino-pyrazolone-(5) . . . . . 1183  
 153. W. G. Stoll, Ch. J. Morel und Ch. Frey: Antihistaminica II. Über die Synthese von 1,2-disubstituierten 4-Amino- $\Delta^2$ -butenen . . . . . 1194  
 154. W. G. Stoll, Ch. Frey und Ch. J. Morel: Antihistaminica III. Über  $\alpha$ -(Aminoalkyl)-stilbene . . . . . 1208  
 155. F. E. Lehmann, A. Bretscher, H. Kühne, E. Sorkin, M. Erne und H. Erlenmeyer: Über die chemischen und biologischen Eigenschaften einiger  $\alpha$ -Aminoketone . . . . . 1217  
 156. H. Deuel, G. Huber und R. Leuenberger: Über das Geliervermögen von Polygalacturonsäuremethylester . . . . . 1226  
 158. P. Karrer, B. Nicolai und R. Schwyzer: Über die Konstitution des Methyl-pteridinrots . . . . . 1233  
 159. P. Karrer, E. Scheitlin und H. Siegrist: Über Homologe des Sulforaphans und über  $\omega$ -Aminoalkyl-sulf-oxide . . . . . 1237  
 160. M. Stoll, L. Ruzicka et C. F. Seidel: Synthèses d'époxydes hydro-aromatiques. III. Anhydride de la tétrahydro-ionol-3-one-2<sup>3</sup> . . . . . 1245  
 161. M. Stoll et M. Hinder: Odeur et Constitution III. Les substances bicyclohomofarnésiques . . . . . 1251  
 162. H. Heusser, Nelly Frick und Pl. A. Plattner: Über Steroide und Sexualhormone. 170. Mitteilung. Synthese von 14-Allo-17-iso-desoxy-corticosteron-acetat . . . . . 1260  
 163. Charles Tavel: Nouvelles synthèses de la pseudo-ionone et de la pseudo-irone . . . . . 1266  
 164. F. Zuber, E. Sorkin und H. Erlenmeyer: Über vergleichende Untersuchungen mit  $\text{NH}_2$ - und F-Verbindungen . . . . . 1269  
 165. H. Erlenmeyer, J. Eckenstein, E. Sorkin und H. Meyer: Über die tuberkulostatische Wirkung von Derivaten der 3 isomeren Phenylthiazole . . . . . 1271  
 166. V. Prelog und H. L. Meier: Untersuchungen über Organextrakte und Harn. 18. Mitteilung. Über die biochemische Oxydation von  $\beta$ -Jonon im Tierkörper . . . . . 1276  
 167. L. Ruzicka und C. F. Seidel: Über die flüchtigen Bestandteile des grauen Ambra. 2. Mitteilung. Über ein Oxyd  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}$ , einen Oxyaldehyd  $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_2$  und ein Keton  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}$  . . . . . 1285  
 168. W. Vögtli, E. Sorkin und H. Erlenmeyer: Über die Eigenschaften einiger 4-(o-Oxyphenyl)-thiazole . . . . . 1297  
 169. Gilbert Turian: Recherches sur la biosynthèse des caroténoïdes chez un bacille paratuberculeux. II. Identification d'un polyène acide voisin de l'astacine . . . . . 1303  
 170. M. Hinder et M. Stoll: Odeur et constitution IV. Sur les époxydes hydroaromatiques à odeur ambrée . . . . . 1308  
 171. Ch. A. Vodoz et H. Schinz: Quelques observations sur la préparation de l'acide géranique «synthétique» et de ses isomères cycliques . . . . . 1313  
 172. Ch. A. Vodoz et H. Schinz: Préparation de quelques composés apparentés à l'acide allo-cyclogéranique . . . . . 1321

Bitte wenden. - Tournez s. v. pl.

173. J. Dreiding, O. Jeger und L. Ruzicka: Zur Kenntnis der Triterpene. 154. Mitteilung. Überführung der Ursolsäure in 2 isomere Acetoxy-lactone C <sub>32</sub> H <sub>46</sub> O <sub>5</sub> . . . . .	1325
174. R. Fischer, G. Lardelli und O. Jeger: Steroide und Sexualhormone. 171. Mitteilung. Über eine neue Synthese von Δ <sup>5</sup> ; 17, 20-3-β-Acetoxy-pregnadien . . . . .	1335
175. Louis Chardonnes et Albert Würmli: Sur les dérivés de la fluorénone IV. La diméthyl-1,3-fluorénone	1338
176. E. Lederer et M. Stoll: Odeur et Constitution V. Synthèse de l'ambréinolide à partir du sclaréol . . . . .	1345
177. P. Karrer, C. H. Eugster und E. Tobler: Synthesen von Carothinoidfarbstoffen III. Totalsynthese des Lycopins . . . . .	1349
178. J. Eckenstein, E. Brogler, E. Sorkin und H. Erlenmeyer: Über die Eigenschaften einiger Phenyl-azol-Derivate . . . . .	1353
179. R. Hirt, H. Nidecker und R. Berchtold: Synthesen mit Cyanursäurechlorid . . . . .	1365
181. G. Anner und K. Miescher: Über Steroide. 98. Mitteilung. Zur Konstitution der synthetischen Oestronracemate. Totalsynthesen in der Oestronreihe V . . . . .	1379
182. E. Urech, A. Marxer und K. Miescher: 2-Aminoalkyl-imidazoline . . . . .	1386
Bei der Redaktion eingelaufene Bücher . . . . .	1408

## INDEX AUCTORUM

Anner, G.	1379	Frick, Nelly	1260	Marxer, A.	1386	Siegrist, H.	1237
Baumann, W.	1183	Haller, R.	1165	Meier, H. L.	1276	Simon, Ch.	1183
Berchtold, R.	1365	Hardegger, E.	1159	Meyer, H.	1271	Sorkin, E.	1217, 1269
Boner, J. E.	1137	Henzen, Johann-B.	1175	Miescher, K.	1379, 1386		1271, 1297, 1353
Bretscher, A.	1217	Heusser, H.	1260	Monnier, D.	1154	Staub, A.	1183
Brogler, E.	1353	Hinder, M.	1251, 1308	Morel, Ch. J.	1194, 1208	Stenzl, H.	1183
Caliez, A.	1129	Hirt, R.	1365	Nicolaus, B.	1233	Stoll, M.	1245, 1251
Chardonnes, Louis		Huber, G.	1226, 1229	Nidecker, H.	1365		1308, 1345
	1175, 1338	Iberg, R.	1229	Perriard, Charles	1175	Stoll, W. G.	1194, 1208
Deuel, H.	1226, 1229	Jbl, N.	1370	Plattner, Pl. A.	1260	Tavel, Charles	1266
Dreiding, J.	1325	Jaccard, F.	1154	Prelog, V.	1276	Tobler, E.	1349
Eckenstein, J.	1271, 1353	Jeger, O.	1325, 1335	Ruzicka, L.		Trümpler, G.	1370
El Hewehi, Z.	1159	Karrer, P.	1172, 1233		1245, 1285, 1325	Turian, Gilbert	1303
Erlenmeyer, H.	1217		1237, 1349	Scheitlin, E.	1237	Urech, E.	1386
	1269, 1271, 1297, 1353	Kühne, H.	1217	Schinz, H.		Vodoz, Ch. A.	1313, 1321
Erne, Max	1217	Lardelli, G.	1335		1129, 1313, 1321	Vögtli, M.	1297
Eugster, C. H.	1172, 1349	Lederer, E.	1345	Schreier, E.	1159	Wenger, P. E.	1154
Fischer, R.	1335	Lehmann, F. E.	1217	Schwyzer, R.	1233	Würmli, Albert	1175, 1338
Frey, Ch.	1194, 1208	Leuenberger, R.	1226	Seidel, C. F.	1245, 1285	Zuber, F.	1269

Abgabe der nächsten  
Hefte:

16. X. 1950 (Fasc. VI); 1. XII. 1950 (Fasc. VII)

Letzte Termine für Manuskripte:

*Montag, den 4. September 1950, 18<sup>h</sup>, und  
Freitag, den 20. Oktober 1950, 18<sup>h</sup>*

(für Manuskripte von höchstens 6 Seiten Garmond, ohne Figuren: *Montag, den 11. Sept. 1950, 18<sup>h</sup> bzw. Samstag, den 28. Oktober 1950, 18<sup>h</sup>*).

I prossimi fascicoli  
saranno pubblicati li:

Derniers délais pour les manuscrits:

*les lundi 4 septembre 1950, 18<sup>hes</sup>, et  
vendredi 20 octobre 1950, 18<sup>hes</sup>*

(pour manuscrits de 6 pages Garmond au maximum, sans figures, respectivement *les lundi 11 sept. 1950, 18<sup>hes</sup>, et samedi 28 octobre 1950, 18<sup>hes</sup>*).

## REDAKTIONS-KOMITEE — COMITÉ DE RÉDACTION — COMITATO DI REDAZIONE

**E. CHERBULIEZ**, Président  
Laboratoire de Chimie pharmac. de  
l'Université, Genève.

**W. D. TREADWELL**, Vize-Präsident  
Lab. für anorganische Chemie, Eidg. Techn.  
Hochschule, Zürich.

**E. BRINER**, Lab. de Chim. techn., théor. et  
d'Electrochimie de l'Université, Genève.

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

**H. DE DIESBACH**, Institut de chimie de l'Uni-  
versité, Fribourg.

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

## 145. Zur Kenntnis der Sesquiterpene und Azulene.

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

### Die Cyclisation der Dihydro- $\beta$ - und der Dihydro- $\alpha$ -jonyliden-essigsäure zur $\alpha$ -Bicyclofarnesyssäure

von A. Caliezi und H. Schinz.

(3. V. 50.)

In einer früheren Mitteilung<sup>2)</sup> beschrieben wir die Cyclisation der Farnesyssäure (I). Sie lieferte in guter Ausbeute ein Gemisch einer flüssigen (b) und einer stereoisomeren, festen bicyclischen Säure (a), denen wir beiden die Konstitution II zuschrieben. Es gelang uns bisher nicht, ein kristallines Derivat der flüssigen Säure IIb darzustellen, hingegen konnten wir nun den entsprechenden flüssigen Alkohol IIIb durch sein Allophanat vom Smp. 191—192° charakterisieren, während der feste Alkohol IIIa (aus der festen Säure IIa) ein solches vom Smp. 181—182° gab. Die Mischprobe der beiden Allophanate zeigte eine Schmelzpunktserniedrigung von 20°.

Im Rahmen unserer Studien über die Cyclisation von Terpenverbindungen<sup>3)</sup> schien es uns interessant, die Cyclisation der monocyclischen Farnesyssäure V (Dihydro- $\beta$ -jonyliden-essigsäure) zu einem bicyclischen Isomeren zu untersuchen. Ausser dem Studium des Cyclisationsvorganges an sich hatte diese Untersuchung einen weiteren Zweck: Sollten bei dieser Reaktion die gleichen Produkte (oder eines davon) entstehen wie bei der Cyclisation der Farnesyssäure, so wäre damit die Richtigkeit der Formel II für die früher beschriebene feste und flüssige Bicyclofarnesyssäure (a und b) erwiesen<sup>4)</sup>.

Wir führten die Cyclisation auch mit Dihydro- $\alpha$ -jonyliden-essigsäure (VII) durch, um den Einfluss der Lage der Ringdoppelbindung bei dieser Cyclisation feststellen zu können.



Als Ausgangsmaterial dienten  $\beta$ - und  $\alpha$ -Dihydro-jonon (IV bzw. VI), die man aus  $\beta$ - und  $\alpha$ -Jonon durch Absättigen der Doppelbindung in der Seitenkette mit Wasserstoff in Gegenwart von *Raney*-Nickel

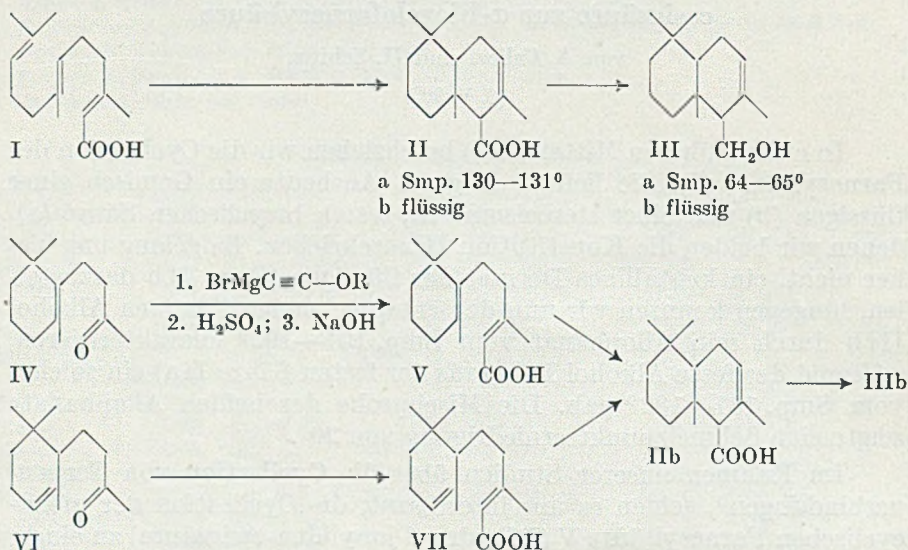
<sup>1)</sup> 91. Mitteilung, Helv. 33, 171 (1950).

<sup>2)</sup> A. Caliezi & H. Schinz, Helv. 32, 2556 (1949).

<sup>3)</sup> F. Zobrist & H. Schinz, Helv. 32, 1192 (1949); A. Eschenmoser & H. Schinz, Helv. 33, 171 (1950).

<sup>4)</sup> Die Entstehung der gleichen Bicycloprodukte aus Farnesyssäure und Monocyclofarnesyssäure setzt ähnlichen sterischen Verlauf der Reaktion voraus. Wenn aus der Monocyclofarnesyssäure ein anderes Produkt entstünde, wäre damit die Formel II für das Cyclisationsprodukt aus Farnesyssäure noch nicht widerlegt, da eine Verbindung dieser Formel in 4 verschiedenen racemischen Formen auftreten kann.

herstellte<sup>1</sup>). Die Dihydroketone wurden über die Semicarbazone gereinigt, welche beide zwischen 163 und 165° schmolzen. Die Infrarotspektren zeigen deutlich das Vorliegen der 2 Doppelbindungsisomeren IV und VI: Dasjenige des Dihydro- $\alpha$ -jonons weist die für die Gruppierung  charakteristischen Absorptionen bei 810  $\text{cm}^{-1}$  ( $\delta$ -CH-Schwingung) und 1670  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$ -CC-Schwingung) auf, welche beim Dihydro- $\beta$ -jonon fehlen (Gruppierung .



Die Überführung der Ketone in die  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Dihydrojonyliden-essigsäuren V bzw. VII erfolgte mittels Äthoxyacetylen<sup>2</sup>). Die Kondensation der Grignard'schen Verbindung des Acetylen-äthers mit den Dihydrojononen verlief glatt; die entstandenen tertiären Carbinole liessen sich aber bei 0,01 mm nicht destillieren. Wir führten deshalb die nachfolgende Umlagerung mit Alkohol und verdünnter Schwefelsäure an den rohen Reaktionsprodukten aus. Dabei erhielten wir in guter Ausbeute die gut destillierbaren Ester der Dihydrojonyliden-essigsäuren V und VII. Die UV.-Absorptionskurven der beiden Substanzen zeigten bei ca. 220  $\text{m}\mu$  ein Maximum. Die Verseifung mit 20-proz. methanolischer KOH bei Zimmertemperatur lieferte die entsprechenden Säuren, die durch ihre Benzyl-thiuroniumsalze charakterisiert wurden. Diese schmolzen beide bei 158,5—159,5° und zeigten bei der Mischprobe keine Schmelzpunktserniedrigung.

<sup>1</sup>) Y. R. Naves & P. Bachmann, Helv. 26, 2151 (1943); Y. R. Naves, Helv. 32, 206 (1949).

<sup>2</sup>) D. A. van Dorp & J. F. Arens, Nature 160, 189 (1947); R. 68, 604 (1949); W. Graham, D. A. van Dorp & J. F. Arens, R. 68, 609 (1949); J. Heilbron, E. R. M. Jones, M. Julia & B. C. L. Weedon, Soc. 1949, 1823; Th. L. Jacobs, R. Cramer & J. E. Hanson, Am. Soc. 64, 223 (1942).

Die Cyclisation erfolgte wie bei derjenigen der Farnesylsäure (I) mit 98–100-proz. Ameisensäure unter Zusatz von etwas konz. Schwefelsäure. Da aber dabei keine sichtbare Reaktion eintrat, wurde das Gemisch einige Stunden auf 60° erwärmt. Zur Abtrennung der cyclisierten von der uncyclisierten Säure veresterte man das Reaktionsprodukt mit methanolischer Schwefelsäure und trennte die schwer veresterbare bicyclische Säure mit Alkali aus dem Gemisch ab.

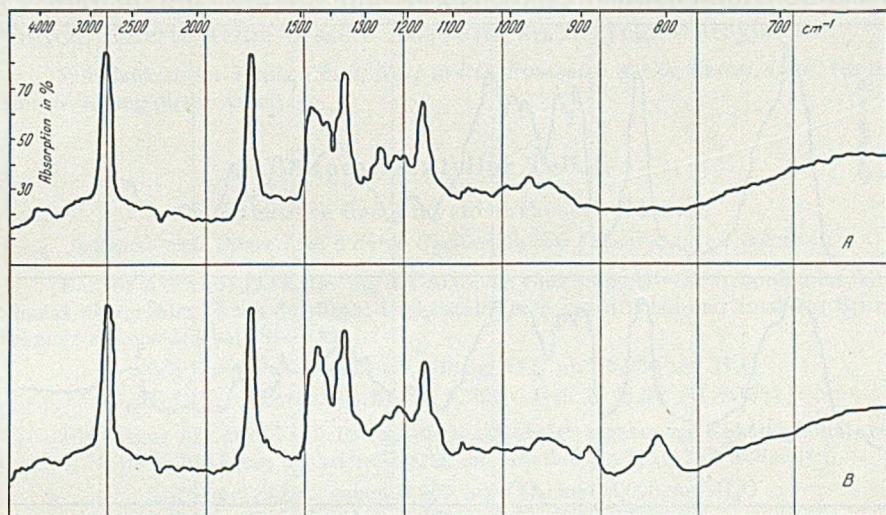


Fig. 1.

Infrarotspektren der Dihydrojonone<sup>1)</sup>).A: Dihydro- $\beta$ -jonon (IV); B: Dihydro- $\alpha$ -jonon (VI).

Sowohl  $\beta$ - wie  $\alpha$ -Dihydro-jonyliden-essigsäure gaben auf diese Weise in ca. 40-proz. Ausbeute je eine flüssige bicyclische Säure, deren IR.- und UV.-Spektren praktisch identisch sind mit denjenigen der früher erhaltenen flüssigen Bicyclofarnesylsäure IIb.

Bei der katalytischen Hydrierung mit Platin in Eisessig nahm die cyclisierte Säure 1 Mol Wasserstoff auf.

Die Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  führte zu je einem flüssigen, nach Cedernholz riechenden Alkohol. Die Allophanate schmolzen bei 191–192° und zeigten bei der Mischprobe sowohl miteinander, als auch mit dem Allophanat des flüssigen Alkohols IIIb keine Schmelzpunktserniedrigung. Damit erfährt Formel II (a und b) für das Cyclisationsprodukt aus Farnesylsäure ihre Bestätigung.

Die Cyclisation der monocyclischen Säuren V und VII verlief auffallend langsam und schlecht, im Gegensatz zu der fast quantitativen

<sup>1)</sup> Die IR.-Spektren wurden mit dem Baird-Ultrarotspektrophotometer in unverdünntem Zustand aufgenommen.

<sup>2)</sup> Vgl. H. Günthard & L. Ruzicka, Helv. 31, 645 (1948); 32, 2126 (1949).

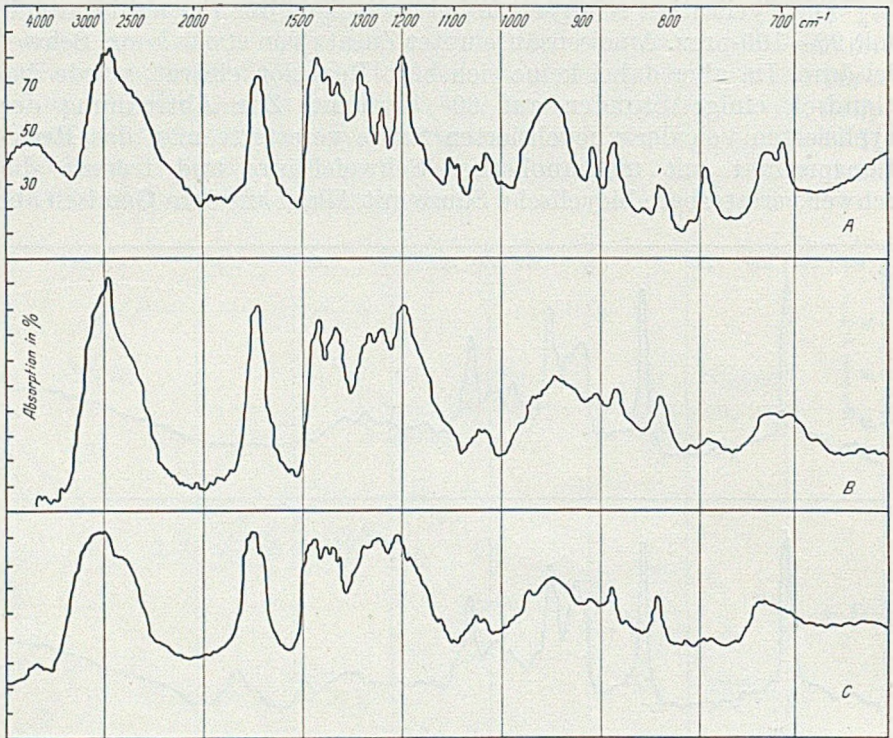


Fig. 2.

Infrarotspektren der Bicyclofarnesyssäuren.

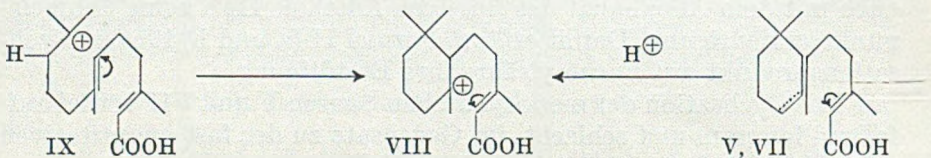
A: Feste Bicyclofarnesyssäure IIa.

B: Flüssige Bicyclofarnesyssäure IIb<sup>1)</sup>.

C: Bicyclische Säure aus Dihydro- $\beta$ -jonyliden-essigsäure.

Bemerkung: Die Kurve des IR.-Spektrums der Bicyclosäure aus Dihydro- $\alpha$ -jonyliden-essigsäure wird hier nicht reproduziert, da sie mit derjenigen von C identisch ist.

und rapiden Cyclisation der aliphatischen Säure I. Wir nehmen daher an, dass die Cyclisation der aliphatischen Säure I zur Bicyclofarnesyssäure II in einer einzigen Stufe stattfindet und nicht über die monocyclische Säure V oder VII geht. In beiden Fällen aber — von der monocyclischen wie von der aliphatischen Säure ausgehend — tritt als Zwischenstufe nach heutiger Auffassung des Cyclisationsmechanismus<sup>2)</sup> das Carbeniumkation VIII auf.



<sup>1)</sup> Aus den Kurven A und B geht hervor, dass es sich bei den beiden Substanzen um stereoisomere Formen handelt.

<sup>2)</sup> Ph. G. Stevens & S. C. Spalding, Am. Soc. **71**, 1787 (1949).

Die Ursache für die bedeutend geringere Cyclisationsfähigkeit der monocyclischen Säuren V und VII gegenüber der aliphatischen Säure I ist daher wohl in der verschiedenen Anlagerungsfähigkeit des Säureprotons an die aliphatische und cyclische Doppelbindung zu suchen. Hingegen verhalten sich die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Doppelbindung des Sechsrings bei dieser Ringschlussreaktion sehr ähnlich, da in beiden Fällen unter gleichen Bedingungen ca. 40% cyclisiert wurden. Der Versuch, die Cyclisation mit Eisessig und etwas konz. Schwefelsäure durchzuführen, lieferte keine bessere Ausbeute an Bicyclofarnesyssäure.

Wir danken der Firma *Chuit, Naef & Cie, Firmenich & Cie, Sucers*, Genf, für die Unterstützung dieser Arbeit.

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

#### Allophanate des Bicyclo-farnesols (IIIa, b)

(entsprechende Säure IIa, b durch Cyclisation von Farnesyssäure I erhalten).

Fester Alkohol IIIa. 180 mg des Alkohols vom Smp. 64—65<sup>0</sup><sup>2)</sup> wurden ins Allophanat übergeführt. Nach 3maligem Umkristallisieren aus Alkohol und 1mal aus Benzol schmolz es konstant bei 181—182<sup>0</sup>.

3,707 mg Subst. gaben 9,016 mg CO<sub>2</sub> und 3,030 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 66,20 H 9,15% Gef. C 66,37 H 9,15%

Flüssiger Alkohol IIIb. 680 mg dieses Alkohols<sup>2)</sup> ergaben ein Rohallophanat, von dem ca. <sup>3</sup>/<sub>4</sub> nach 3maligem Umkristallisieren aus Alkohol bei 191—192<sup>0</sup> schmolzen.

3,698 mg Subst. gaben 8,967 mg CO<sub>2</sub> und 3,020 mg H<sub>2</sub>O  
 2,834 mg Subst. gaben 0,232 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22<sup>0</sup>, 723 mm)  
 C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 66,20 H 9,15 N 9,08%  
 Gef. „ 66,17 „ 9,14 „ 9,08%

Aus den tiefer siedenden Anteilen (<sup>1</sup>/<sub>3</sub>) wurde ein Präparat vom Smp. 162—164<sup>0</sup> gewonnen, das aber vielleicht sterisch nicht einheitlich war.

3,738 mg Subst. gaben 9,059 mg CO<sub>2</sub> und 3,065 mg H<sub>2</sub>O  
 2,986 mg Subst. gaben 2,45 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19<sup>0</sup>, 722 mm)  
 C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 66,20 H 9,15 N 9,08%  
 Gef. „ 66,14 „ 9,18 „ 9,12%

#### Dihydro- $\beta$ -jonyliden-essigsäure (V).

Dihydro- $\beta$ -jonon (IV). 19,2 g  $\beta$ -Jonon<sup>3)</sup> wurden in Gegenwart von Raney-Nickel (aus 6 g Legierung) in 50 cm<sup>3</sup> Feinsprit bis zur Aufnahme von 1,1 Mol. Wasserstoff hydriert. Dauer 1 Stunde. Das so gewonnene Produkt lieferte 24 g Semicarbazon vom Smp. 163—165<sup>0</sup> (2mal umkristallisiert<sup>4)</sup>). Diese wurden mit 50 g Phtalsäureanhydrid im Wasserdampfstrom gespalten. Das so gereinigte Keton (15,8 g) ging neben etwas Vor- und Nach-

<sup>1)</sup> Bei den Schmelzpunktsangaben ist die Fadenkorrektur nicht berücksichtigt.

<sup>2)</sup> Helv. 32, 2559/60 (1949).

<sup>3)</sup> Hergestellt durch Cyclisation von Pseudo-jonon mit konz. Schwefelsäure bei -5 bis 0<sup>0</sup>.

<sup>4)</sup> Nach Y. R. Naves & P. Ardizio, Helv. 32, 206 (1949) schmilzt das Semicarbazon des Dihydro- $\beta$ -jonons bei 161—162<sup>0</sup>; L. Ruzicka & W. Fischer, Helv. 17, 638 (1934), geben 152—153<sup>0</sup> an, J. Kandel, Ann. Chim. [11] 11, 87 (1939), 169,5<sup>0</sup>.

lauf konstant bei 122—122,5° (12 mm) über. Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon schmolz bei 126—127°<sup>1)</sup>. IR.-Spektrum siehe theoretischer Teil, Fig. 1.

Kondensation mit Äthoxy-acetylen. Zu einer aus 11,7 g Äthylbromid und 2,2 g Magnesium in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Äther hergestellten *Grignard*'schen Lösung tropfte man bei Zimmertemperatur unter Rühren 6,85 g frisch bereitetes und mit etwas Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknetes Äthoxy-acetylen<sup>2)</sup> in 60 cm<sup>3</sup> absolutem Äther. Dauer ca. 1 Stunde. Das Gemisch wurde dann ½ Stunde am Rückfluss gekocht. Nun liess man — wiederum bei Zimmertemperatur und unter Rühren — 10 g Dihydro-β-jonon in 80 cm<sup>3</sup> absolutem Äther zutropfen und kochte das Gemisch 2 Stunden am Rückfluss. Den Kolbeninhalt goss man dann bei 0° in eine gesättigte Lösung (150 cm<sup>3</sup>) von NH<sub>4</sub>Cl. Das dunkel gefärbte Reaktionsprodukt wurde mit Äther ausgezogen, die ätherische Lösung mit Wasser neutral gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und einer Messerspitze Aktivkohle kurz durchgeschüttelt. Nach Abdampfen des Äthers verblieben 14,7 g Rohcarbinol. Beim Versuch, 2,4 g dieser Substanz bei 0,01 mm zu destillieren, trat teilweise Zersetzung ein.

Dihydro-β-jonyliden-essigsäureester. 11,3 g des rohen Äthynyl-carbinols wurden in einem Scheidetrichter in 50 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst. Dazu fügte man 30 Tropfen 10-proz. Schwefelsäure und liess unter zeitweisem Schütteln ½ Stunde stehen. Die Lösung wurde hierauf mit Wasser versetzt und das ausgefallene Öl mit Petroläther ausgeschüttelt. Man gewann 9,6 g Ester vom Sdp.<sub>0,04</sub> 100—104° (*Vigreux*-Kolben). Ausbeute 85%, bezogen auf Dihydrojonon.  $d_4^{21} = 0,9492$ ;  $n_D^{21} = 1,4910$ ;  $M_D$  ber. für C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>  $\bar{2}$  79,22; gef. 80,67;  $EM_D = + 1,45$ .

3,997 mg Subst. gaben 11,309 mg CO<sub>2</sub> und 3,912 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 77,22 H 10,68% Gef. C 77,21 H 10,95%  
 UV.-Absorptionsspektrum:  $\lambda_{max} = 215 \text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,1$

Verseifung. 8,4 g Ester wurden mit 50 cm<sup>3</sup> 20-proz. methanolischer Kalilauge eine Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die Lösung wurde dann mit Wasser verdünnt, die Neutralteile mit Petroläther ausgezogen, die wässrige Schicht mit 50-proz. Schwefelsäure angesäuert und die in Freiheit gesetzte Dihydro-β-jonyliden-essigsäure (V) mit Petroläther und hernach mit Äther ausgezogen. Zur Analyse wurde 1 g im *Vigreux*-Kolben (Sdp.<sub>0,05</sub> 130—132°) und 1mal im Kugelrohr destilliert.

3,600 mg Subst. gaben 10,067 mg CO<sub>2</sub> und 3,282 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 76,22 H 10,24% Gef. C 76,31 H 10,14%

Das Benzyl-thiuroniumsalz schmolz nach 4maligem Umkristallisieren aus Aceton und aus Methanol konstant bei 158,5—159,5°.

3,694 mg Subst. gaben 9,267 mg CO<sub>2</sub> und 2,865 mg H<sub>2</sub>O  
 3,597 mg Subst. gaben 0,225 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°, 726 mm)  
 C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S Ber. C 68,61 H 8,51 N 6,96%  
 Gef. „ 68,46 „ 8,68 „ 6,96%

#### Bicyclo-farnesylsäure IIb aus Dihydro-β-jonyliden-essigsäure.

Cyclisation. 3 g Dihydro-β-jonyliden-essigsäure wurden unter energischem Rühren zu einem Gemisch von 6 cm<sup>3</sup> Ameisensäure (98—100-proz.) und 12 Tropfen konz. Schwefelsäure getropft. Es trat keine merkliche Erwärmung und nur schwache Verfärbung ein. Nachdem alles eingetragen war, wurde das Gemisch noch 6 Stunden auf 60° erwärmt. Dabei färbte es sich dunkelviolett. Dann nahm man das ganze in Äther auf, wusch die so erhaltene Lösung mehrmals mit Wasser aus und destillierte das Lösungsmittel ab. Es blieben 3 g dickflüssiges Öl zurück.

<sup>1)</sup> Nach Y. R. Naves & P. Ardizio, *Helv.* **32**, 206 (1949) schmilzt das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Dihydro-β-jonons bei 126,5—127°, dasjenige des Dihydro-α-jonons bei 101—102°.

<sup>2)</sup> Darstellung nach J. Heilbron und Mitarb., l. c.



Isolierung der bicyclischen Säure IIb. Die 3 g Rohprodukt von der Cyclisation kochte man 3 Stunden am Rückfluss mit einem Gemisch von 10 cm<sup>3</sup> Methanol und 0,6 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure. Nach Verdünnen mit Wasser trennte man das Produkt in saure und neutrale Anteile. Die Säure (1,24 g = 40%) wurde zur Analyse im Claisen-Kolben und darauf noch 1mal im Kugelrohr destilliert.

4,292 mg Subst. gaben 11,984 mg CO<sub>2</sub> und 3,953 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 76,22 H 10,24 Gef. C 76,20 H 10,30%

IR.-Spektrum siehe theoretischer Teil, Fig. 2.

Hydrierung. 103 mg gereinigte Bicyclosäure wurden in 2 cm<sup>3</sup> Eisessig mit 30 mg vorhydriertem PtO<sub>2</sub> hydriert. Nach 4 Stunden war 1 Mol. H<sub>2</sub> aufgenommen. Das erhaltene Produkt war farblos gegen C(NO<sub>2</sub>)<sub>4</sub>.

Bicyclo-farnesol IIIb, entsprechend Bicyclofarnesyssäure IIb aus Dihydro- $\beta$ -jonyliden-essigsäure.

0,65 g Bicyclosäure führte man mit Diazomethan in den Methylester über. Dieser wurde in 10 cm<sup>3</sup> absolutem Äther unter Rühren zu einer Lösung von 500 mg LiAlH<sub>4</sub> in 15 cm<sup>3</sup> absolutem Äther getropft und das Gemisch eine Nacht stehengelassen. Dann wurde das überschüssige LiAlH<sub>4</sub> durch Zugabe von 6 cm<sup>3</sup> Wasser unter Eiskühlung zerstört und der Niederschlag mit ca. 30 cm<sup>3</sup> 10-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gelöst. Die Ätherlösung wurde mit Wasser und NaHCO<sub>3</sub> gewaschen und lieferte 0,65 g rohes Bicyclofarnesol. Dieses wurde im Vigreux-Kolben destilliert. Sdp.<sub>0,05</sub> 110°.

3,881 mg Subst. gaben 11,600 mg CO<sub>2</sub> und 4,179 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>O Ber. C 81,02 H 11,79% Gef. C 81,57 H 12,04%

Das Allophanat schmolz nach 3maligem Umkristallisieren aus Alkohol bei 191—192°.

3,819 mg Subst. gaben 9,264 mg CO<sub>2</sub> und 3,104 mg H<sub>2</sub>O  
 3,352 mg Subst. gaben 0,272 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (18°, 716 mm)  
 C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 66,20 H 9,15 N 9,08%  
 Gef. „ 66,19 „ 9,10 „ 8,97%

Die Mischprobe mit dem Allophanat des früher erhaltenen, flüssigen Bicyclofarnesols IIIb vom Smp. 191—192° zeigte keine Schmelzpunktniedrigung.

#### Dihydro- $\alpha$ -jonyliden-essigsäure (VII).

Dihydro- $\alpha$ -jonon (VI). Die partielle Hydrierung des  $\alpha$ -Jonons erfolgte analog derjenigen des  $\beta$ -Jonons. Das Dihydroketon wurde über das Semicarbazon vom Smp. 163,5—164,5<sup>1)</sup> gereinigt. Sdp.<sub>0,13</sub> 76°. IR.-Spektrum siehe theoretischer Teil, Fig. 1.

Kondensation mit Äthoxy-acetylen und Umlagerung des Äthinyll-carbinols. Ausführung wie beim Dihydro- $\beta$ -jonon. Aus einem Ansatz von 6,15 g C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>Br, 1,38 g Mg, 4 g Äthoxy-acetylen und 10 g Dihydro- $\alpha$ -jonon erhielt man 12,2 g rohe Äthinyll-verbinding. Die Umlagerung mit CH<sub>3</sub>OH—H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> lieferte 5,55 g Dihydro- $\alpha$ -jonyliden-essigsäure vom Sdp.<sub>0,04</sub> 98—101°; d<sub>4</sub><sup>19</sup> = 0,9509; n<sub>D</sub><sup>19</sup> = 1,4906; M<sub>D</sub> ber. für C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>  $\sqrt{2}$  79,22; gef. 80,47; EM<sub>D</sub> = + 1,25.

3,288 mg Subst. gaben 9,273 mg CO<sub>2</sub> und 3,128 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 77,22 H 10,68% Gef. C 76,96 H 10,65%

Verseifung. Der Ester lieferte bei der Verseifung mit KOH—CH<sub>3</sub>OH in der Kälte (siehe bei Dihydro- $\beta$ -jonyliden-essigsäureester) die freie Säure VII, deren Benzyl-thiuroniumsalz nach 4maligem Umkristallisieren aus Alkohol und 2mal aus Aceton bei 158,5—

<sup>1)</sup> Schmelzpunkt des Semicarbazons von Dihydro- $\alpha$ -jonon nach *L. Ruzicka, G. Büchi & O. Jeger*, *Helv.* **31**, 293 (1948), 165,5—167°, nach *Y. R. Naves*, *Helv.* **26**, 2162 (1943), 167—167,5°, nach *J. Kandel*, *Diss. Paris* 1938, 171—172°.

159,5° schmolz. Bei der Mischprobe mit dem Salz der Dihydrojonyliden-essigsäure beobachtete man keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

3,835 mg Subst. gaben 9,633 mg CO<sub>2</sub> und 2,919 mg H<sub>2</sub>O

4,015 mg Subst. gaben 0,251 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21°, 730 mm)

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S Ber. C 68,61 H 8,51 N 6,96%

Gef. „ 68,55 „ 8,52 „ 6,97%

Bicyclo-farnesyssäure IIb aus Dihydro- $\alpha$ -jonyliden-essigsäure.

1,4 g Dihydro- $\alpha$ -jonyliden-essigsäure (VII) wurden mit 3,2 cm<sup>3</sup> Ameisensäure (98—100-proz.) und 6 Tropfen konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, wie für Dihydro- $\beta$ -jonylidenessigsäure beschrieben, cyclisiert und im Hochvakuum destilliert. Man erhielt 1 g uneinheitliche Säure.

Zur Isolierung der bicyclischen Säure II koche man das Gemisch mit 5 cm<sup>3</sup> CH<sub>3</sub>OH und 0,4 cm<sup>3</sup> konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2 Stunden am Wasserbad und trennte in neutrale (0,72 g) und saure Teile (0,42 g). Letztere bestehen aus der bicyclischen Säure.

Bicyclo-farnesol IIIb, entsprechend Bicyclo-farnesyssäure IIb aus Dihydro- $\alpha$ -jonyliden-essigsäure.

Die oben beschriebene Bicyclosäure wurde mit Diazomethan in den Methylester verwandelt und mit 300 mg LiAlH<sub>4</sub> zum Alkohol reduziert. Das daraus bereitete Allophanat schmolz nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 191—192° und zeigte mit den gleichschmelzenden Allophanaten der oben erwähnten Bicycloalkohole (entsprechend der flüssigen bicyclischen Säure aus Farnesyssäure und der bicyclischen Säure aus Dihydro- $\beta$ -jonyliden-essigsäure) keine Erniedrigungen der Schmelzpunkte.

3,749 mg Subst. gaben 9,052 mg CO<sub>2</sub> und 2,968 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 66,20 H 9,15% Gef. C 65,89 H 8,86%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von den Herren W. Manser und P. Graf ausgeführt. Die UV.-Spektren verdanken wir Herrn Dr. O. Häfliger, die IR.-Spektren Herrn Dr. Hs. H. Günthard.

### Zusammenfassung.

Das in einer frühern Abhandlung beschriebene feste Bicyclo-farnesol wird durch das Allophanat vom Smp. 181—182°, das flüssige Stereoisomere durch das Allophanat vom Smp. 191—192° charakterisiert.

Die Ringschlussreaktion der beiden Dihydro-jonyliden-essigsäuren ( $\alpha$ - und  $\beta$ -Form) zur Bicyclofarnesyssäure verläuft weniger gut als diejenige der aliphatischen Farnesyssäure. Man erhält dabei das flüssige bicyclische Isomere. Der durch Reduktion mit LiAlH<sub>4</sub> daraus hergestellte Alkohol ergibt das oben erwähnte Allophanat vom Smp. 191—192°.

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

# 146. Beitrag zur Kenntnis der Elektrometallurgie des Aluminiums

von J. E. Boner.

(5. V. 50.)

## A. Einleitung.

In einer bemerkenswerten Publikation von *R. Piontelli* aus dem Jahre 1940<sup>1)</sup> wurde versucht, unter Benutzung nahezu aller bisher erschienenen Arbeiten über das Problem der Schmelzflusselektrolyse des Aluminiums ein möglichst vollständiges Bild über das seit 50 Jahren übliche Aluminiumgewinnungsverfahren zu geben. *Piontelli* hat alle bisher vorgeschlagenen Molekeln, Atome und Ionen, welche in einer Kryolith-Tonerdeschmelze denkbar sind, in einem Schema zusammengestellt und versucht, die nach den gegenwärtigen Kenntnissen als am wahrscheinlichsten vorhandenen Gruppierungen zu ermitteln. Da leider dabei die neueren Auffassungen über die Stabilität und die stufenweise Dissoziation von komplexen Molekeln und Ionen nicht angewendet wurde, soll hier auf die Arbeit von *Piontelli* nicht weiter eingegangen werden. Wir wollen nur das von ihm aufgestellte, etwas umgezeichnete Schema wiedergeben (Fig. 1), um zu zeigen, wie scheinbar vielfältig das Problem beim heutigen Stand der Kenntnisse aussieht.

Es sei nur noch bemerkt, dass die linke Seite des Schemas eher den wirklichen Verhältnissen entsprechen dürfte; da die Schmelzen im normalen Betrieb kaum über der Schmelztemperatur von Kryolith gehalten werden, ist z. B. das Vorhandensein von  $Al^{+++}$  als letzter Dissoziationsgrad des Kryoliths sehr unwahrscheinlich.

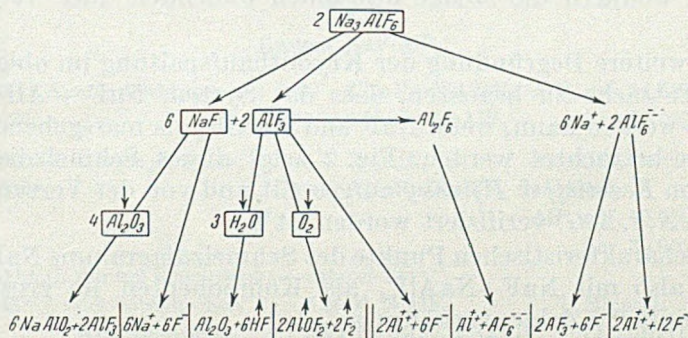


Fig. 1.

(In den Formeln der untersten Zeile muss es heißen  $AlF_6^{--}$  (drittletzte Formelgruppe) und  $AlF_3$  (vorletzte Formelgruppe) anstatt  $AF_6^{--}$  und  $AF_3$ .)

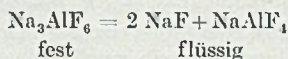
## B. Die Kryolithschmelze und die Kombinationselektrolyte.

Bei Berücksichtigung der Erkenntnisse über die stufenweise Abnahme der Koordinationswertigkeit von Komplexverbindungen bei steigender Temperatur<sup>2)</sup> ergeben sich für die Kryolithschmelzen ganz andere Verhältnisse, als bisher angenommen worden ist, und es resultiert ein wesentlich einheitlicheres Bild als bisher.

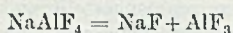
<sup>1)</sup> *Chimica e Industria* **22**, 501 (1940).

<sup>2)</sup> *W. Anderau*, *Theoretische Chemie*, S. 106 (1944).

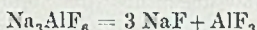
Betrachten wir zunächst den Schmelzvorgang beim reinen Kryolith und das schon lange bekannte System  $\text{NaF} + \text{AlF}_3$ . Beim Schmelzen des Kryolithes bei ca.  $1000^\circ$  tritt eine starke Volumenzunahme ein, indem die Dichte von 2,98 auf 2,10 absinkt. Somit dürfte auch eine relativ hohe spezifische Schmelzwärme erforderlich sein, deren Werte leider nicht bekannt sind. Diese Volumenänderung deutet auf eine Strukturänderung bzw. auf eine Dissoziation während des Schmelzvorganges hin. Dafür scheint folgende Formulierung am zutreffendsten:



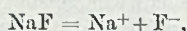
Als zweite Stufe, bei höherer Temperatur (z. B. Anodeneffekt) tritt dann erst ein:



oder:



Während nun  $\text{NaF}$  weiter in Ionen zu dissoziieren vermag:



scheint das  $\text{NaAlF}_4$  nicht zu dissoziieren, denn es ist bekannt, dass  $\text{NaF}$ -Zusatz zum Kryolith seine elektrische Leitfähigkeit vergrößert, während ein Zusatz von  $\text{AlF}_3$  dieselbe vermindert unter Bildung von  $\text{NaAlF}_4$ , wodurch die Menge des Ionen bildenden  $\text{NaF}$  vermindert wird.

Als weitere Begründung der Kryolithaufspaltung im obigen Sinn ist die Tatsache zu beachten, dass das System  $\text{NaF} + \text{AlF}_3$  besser gedeutet werden kann, wenn  $\text{NaF}$  und  $\text{NaAlF}_4$  als massgebende Komponenten betrachtet werden. Fig. 2 zeigt dieses Schmelzdiagramm, wie es von *Fedotieff & Iljinsky* aufgestellt und von der Versuchsabteilung der *A. I. A. G.* verifiziert worden ist<sup>1)</sup>.

Die charakteristischen Punkte des Schmelzdiagramms  $\text{NaF} + \text{AlF}_3$  ergeben also mit  $\text{NaF} + \text{NaAlF}_4$  als Komponenten im grossen und ganzen einfache Zahlenverhältnisse.

Als weiteres Beispiel für die Anwendung der neuen Systematik sei die Zusammensetzung des Elektrolyten für die Al-Raffination nach dem Dreischichtenverfahren der *A. I. A. G.* erwähnt.

Nach Patentangaben<sup>2)</sup> soll als eine zweckmässige Zusammensetzung für den Schmelzelektrolyt folgende Mischung zur Anwendung kommen:

NaF	14,64%	Entsprechende Um-	NaF	7,31%	} bzw.	Na <sub>3</sub> AlF <sub>6</sub>	18,27%
MgF <sub>2</sub>	10,87%	rechnung ergibt	NaAlF <sub>4</sub>	22,00%		NaAlF <sub>4</sub>	11,04%
BaF <sub>2</sub>	30,57%	für den flüssigen Zustand:	FMgAlF <sub>4</sub>	25,52%	} 70,69%		29,31%
AlF <sub>3</sub>	43,92%		FBaAlF <sub>4</sub>	45,17%			
100,00%			100,00%				

<sup>1)</sup> *V. Engelhardt*, Handbuch der techn. Elektrochemie, Bd. III, S. 306.

<sup>2)</sup> Schweiz. P. 188371.

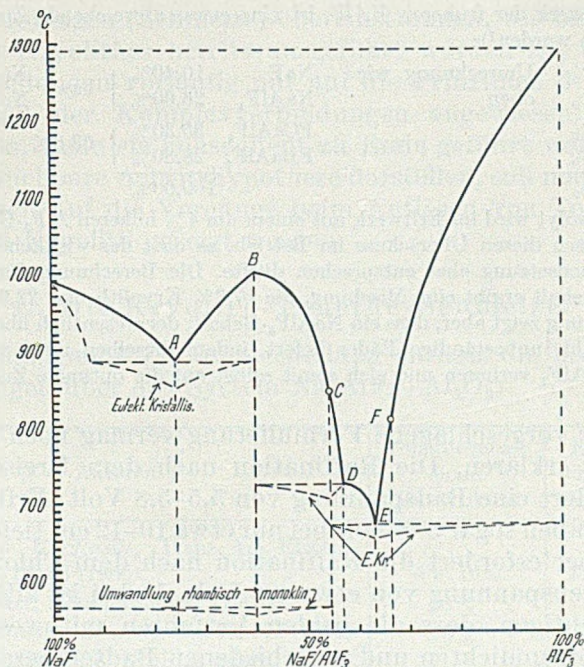


Fig. 2.

System NaF-AlF<sub>3</sub>.

Punkt A, entspricht nahezu: fest 3 NaF + Na<sub>3</sub>AlF<sub>6</sub> AlF<sub>3</sub> gef. 24,5%  
 885° flüssig 5 NaF + NaAlF<sub>4</sub> ber. 25,0%

Punkt B, entspricht genau: fest Na<sub>3</sub>AlF<sub>6</sub> Kryolith, bereits  
 1000° flüssig 2 NaF + NaAlF<sub>4</sub> erwähnt,  
 AlF<sub>3</sub> gef. 40,0%  
 ber. 39,9%

Punkt C, nur am Knickpunkt	entspricht:	
846° der eutektischen	5 NaF, 3 AlF <sub>3</sub>	} Mineral: Chiolith (I) AlF <sub>3</sub> ber. 54,55%
Kristallisations-	oder Na <sub>3</sub> AlF <sub>6</sub> , 2 NaAlF <sub>4</sub>	
temperatur und am	oder 2 NaF + 3 NaAlF <sub>4</sub>	

Verswinden der Umwandlungstemperatur des Kryoliths erkennbar.

Punkt D, entspricht genau: Na<sub>3</sub>AlF<sub>6</sub>, 3 NaAlF<sub>4</sub> Formel für synthetisches  
 725° oder 2 (3 NaF + 2 AlF<sub>3</sub>) Chiolith (II)  
 AlF<sub>3</sub> gef. 57,3%  
 besser 2 (NaF + 2 NaAlF<sub>4</sub>) ber. 57,2%

Punkt E, entspricht: 7 NaF + 6 AlF<sub>3</sub> AlF<sub>3</sub> gef. 63,3%  
 670° oder NaF + 6 NaAlF<sub>4</sub> ber. 63,2%

Punkt F, entspricht: NaAlF<sub>4</sub> AlF<sub>3</sub> ber. 66,7%  
 806° es wird aber schon von 64% AlF<sub>3</sub> an  
 starke Zersetzung mit AlF<sub>3</sub>-Dampf-  
 bildung beobachtet.

Vom Erftwerk der früheren V.A.F. ist eine etwas abweichende Zusammenstellung bekanntgegeben worden<sup>1)</sup>:

NaF	19,1%	Umrechnung, wie	NaF	10,40%	} bzw.	Na <sub>3</sub> AlF <sub>6</sub>	25,9%	
CaF <sub>2</sub>	17,0%	oben	NaAlF <sub>4</sub>	26,00%		NaAlF <sub>4</sub>	10,5%	
BaF <sub>2</sub>	19,1%		FCaAlF <sub>4</sub>	35,30%		} 63,6%		36,4%
AlF <sub>3</sub>	44,8%		FBaAlF <sub>4</sub>	28,30%				
	100,0%			100,00%				

Der Elektrolyt wird im Erftwerk mit einem um 4% höheren AlF<sub>3</sub>-Gehalt angesetzt, verliert aber rasch diesen Überschuss im Betrieb, so dass der wirkliche Elektrolyt der obigen Zusammensetzung eher entsprechen dürfte. Die Berechnung für einen um 4% höheren AlF<sub>3</sub>-Gehalt ergibt eine Mischung, die 17,3% Kryolith und 22,9% NaAlF<sub>4</sub> enthält. Die Erfahrung zeigt aber, dass ein NaAlF<sub>4</sub>-Gehalt, der wesentlich über den Kryolithgehalt hinausgeht, unbeständige Bäder liefert, indem dieselben rasch einen allfälligen Überschuss an AlF<sub>3</sub> verlieren und sich somit selbst auf die optimale Zusammensetzung einstellen.

Die hier vorgeschlagene Formulierung vermag noch eine weitere Tatsache zu erklären. Die Raffination nach dem Dreischichtenverfahren erfordert eine Badspannung von 5,5–5,8 Volt (Erftwerk), nach anderen Angaben sogar 6–8 Volt bei nur etwa 10–12 cm tiefer Schmelze. Demgegenüber erfordert die Raffination nach dem Chloridverfahren nur eine Zellenspannung von etwa 0,6 Volt. Dabei ist allerdings noch zu berücksichtigen, dass die beiden Verfahren mit wesentlich verschiedenen Stromdichten und verschiedenen Badtemperaturen arbeiten und dass der Strom die Arbeitstemperatur aufrechterhalten muss. Es scheint, dass trotzdem der Hauptanteil des Spannungsabfalles beim Dreischichtenverfahren auf die Elektrolytschicht entfällt, diese also eine relativ geringe elektrische Leitfähigkeit besitzt. Das wird durch die obigen Formulierungen verständlich, da solche Schmelzen nur etwa 7,5–10,5% NaF enthalten, welches allein als für die Stromleitung befähigter Anteil in Betracht kommt. Der Aluminiumtransport von der Anodenlegierung zum Kathodenmetall wird wohl am ehesten durch NaAlF<sub>4</sub> vermittelt.

Nach den bisherigen Ausführungen kommen also in einfachen wie in zusammengesetzten Schmelzen NaAlF<sub>4</sub>- oder andere Molekeln vor, welche als charakteristischen Bestandteil das Radikal bzw. Ion AlF<sub>4</sub><sup>-</sup> enthalten. Diese Atomgruppe ist röntgenographisch von *V. Gaglioti & G. Giacomelli*<sup>2)</sup> im Kristallgitter des Chiolithes festgestellt worden; andererseits bestreitet *C. Brosset*<sup>3)</sup>, ebenfalls auf Grund von röntgenkristallographischen Untersuchungen am Chiolith, das Vorhandensein von AlF<sub>4</sub><sup>-</sup>-Gruppen und will nachgewiesen haben, dass auch im Chiolith nur AlF<sub>6</sub><sup>---</sup>-Gruppen vorkommen, wobei aber im Schichtgitter jede vierte Gruppe fehlen soll. Da also die Interpretation der Röntgenbilder problematisch erscheint und andererseits keine Gewähr vorhanden ist, dass die Atomgruppierungen in der festen Phase (Kristall) mit

<sup>1)</sup> Met. Ind. (London) **73**, 51, 87 (1948).

<sup>2)</sup> Ricerca scientifica [2] **9**, (1) 193 (1938).

<sup>3)</sup> Z. anorg. Ch. **238**, 201 (1938).

jenen in der flüssigen (Schmelze) übereinstimmen, wie beim Schmelzvorgang des Kryolithes bereits ausgeführt worden ist, sind wir bei diesen Vorstellungen vorläufig nur auf die Prinzipien der Koordinationswertigkeit der Komplexverbindungen angewiesen. Dass diese Überlegungen, wenn sie konsequent zu Ende geführt werden, zumindest eine brauchbare Arbeitshypothese darstellen, soll noch durch ihre Anwendbarkeit auf die Vorgänge beim Auflösen von Tonerde in geschmolzenem Kryolith gezeigt werden.

C. Die Kryolith-Tonerde-Schmelze.

Die nachfolgende Zusammenstellung enthält die bedeutsamsten Untersuchungen über das System  $\text{Na}_3\text{AlF}_6 + \text{Al}_2\text{O}_3$ :

Autoren	Tonerdegehalt beim Eutektikum	Erstarrungstemperatur des Eutektikums
<i>F. B. Pyne &amp; Hardcastle</i> , Trans. Am. Electrochem. Soc. 10, 63 (1906).	5 u. 10%	915 u. 980°C
<i>M. Moldenhauer</i> , Metallurgie 6, 1 (1909).	20%	880°C
<i>Fedotieff &amp; Iljinsky</i> , Z. anorg. Ch. 80, 113 (1913).	16%	935°C
<i>R. Lorenz, A. Jabs &amp; W. Eitel</i> , Z. anorg. Ch. 83, 39 (1913).	(16%) 19,8%	(944°) 940°C
<i>Pascal &amp; Jouniaux</i> , Bl. 13, 439 (1913); Z. El. Chemie 19, 610 (1913).	24%	904°C
<i>Roush &amp; Miyake</i> , Trans. Am. Electrochem. Soc. 48, 153 (1925).	18,8%	935°C

Fig. 3 enthält die Ergebnisse von *Fedotieff & Iljinsky* und von *Roush & Miyake*.

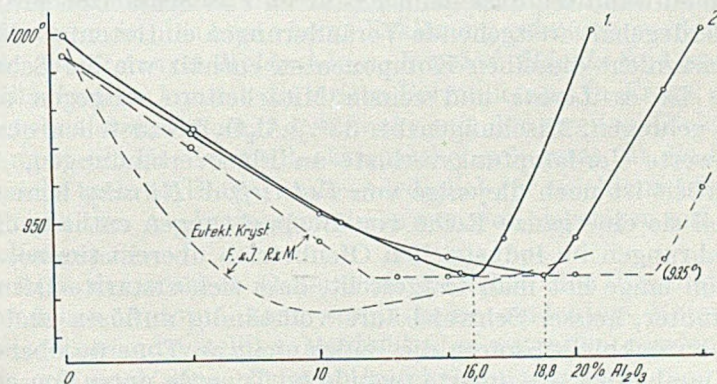
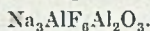


Fig. 3.



1. *Fedotieff & Iljinsky* (1912).    2. *Roush & Miyake* (1925).

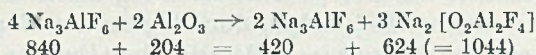
Bemerkenswert sind die grossen Unterschiede zwischen den Ergebnissen der verschiedenen Forscher. Es dürfte dies teils mit der schlechten Wärmeleitfähigkeit der Schmelzen und der dadurch bedingten Kristallisationsverzögerung bei der Abkühlung, teils mit der ungenügenden Reinheit der Ausgangsmaterialien zusammenhängen, wie das von mehreren Experimentatoren auch besonders hervorgehoben worden ist.

Bei den thermoanalytischen Untersuchungen von *Moldenhauer*, *Fedotieff & Iljinsky*, *Pascal & Journaux*, sowie von *Roush & Miyake* wurden regelmässig verlaufende Kurven für die Erstarrungstemperatur mit nur je einem eutektischen Minimum ermittelt. *Pyne* dagegen hat eine mehrfach gebrochene Linie gefunden, während *Lorenz*, *Jabs & Eitel* ausser dem eutektischen Punkt noch eine scharfe Spitze nach oben bei 10,6%  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Doppelbestimmung) feststellten. Diese Arbeit ist deshalb von besonderer Bedeutung, weil die erstarrten Schmelzen noch anhand von Dünnschliffen mineralogisch untersucht worden sind. Dabei konnte festgestellt werden, dass die für Kryolith charakteristische Doppelbrechung mit steigendem  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Gehalt abnimmt und bis gegen 10%  $\text{Al}_2\text{O}_3$  nur eine Kristallart vorhanden ist. Bei 10,8% trat eine dunkel erscheinende eutektische Grundmasse auf, wobei gleichzeitig die Doppelbrechung vom Kryolith nahezu verschwand. Bei 16,0%  $\text{Al}_2\text{O}_3$  waren die primären Kristallformen noch unverändert, jedoch ohne Doppelbrechung; unter + Nicols machte sich durch das Auftreten von  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Nadeln der Beginn einer Entmischung im Eutektikum bemerkbar, ohne dass die Thermoanalyse irgendwelche Anhaltspunkte dafür gegeben hätte. Beim eutektischen Gehalt von 19,8%  $\text{Al}_2\text{O}_3$  war nur noch stark entmisches Eutektikum vorhanden. Bei noch höherem Tonerdegehalt konnte keine wesentliche Änderung in der erstarrten Schmelze mehr festgestellt werden. Diese Untersuchung zeigt also einwandfrei, dass beim Erstarren von Schmelzen mit höherem Tonerdegehalt weitgehende Veränderungen eintreten, so dass die feste Phase nicht dieselben Komponenten enthält wie die Schmelze. Übrigens ist es *Lorenz* und seinen Mitarbeitern entgegen andern Autoren gelungen, Mischungen bis 33%  $\text{Al}_2\text{O}_3$  herzustellen ohne bemerkenswerte Verdampfungsverluste an Fluorverbindungen. Ausser dieser Arbeit ist noch diejenige von *Fedotieff & Iljinsky* bemerkenswert, weil sie eine ganze Reihe von Beobachtungen enthält, die mit den Erfahrungen im industriellen Ofenbetrieb übereinstimmen.

Schon lange hat man festgestellt, dass sich erstarrte Ofenflüsse in verdünnter, heisser Schwefelsäure vollständig auflösen und keine Tonerde zurückbleibt, sofern die Bäder nicht an Tonerde übersättigt waren. Da aber gut kalzinierte technische Tonerde unter den gegebenen Bedingungen nahezu unlöslich ist, muss angenommen werden, dass die Tonerde beim Auflösen in der Elektrolyse mit den Fluorverbindungen in Reaktion tritt und sich Oxyfluoride bilden, oder dass



sich beim Erstarren der Schmelze Mischkristalle ausscheiden, falls sich die Tonerde in molekularer Form lösen sollte. Die erste Möglichkeit wurde schon von *Hérault* in Betracht gezogen<sup>1)</sup>; er konnte aber keine befriedigende Formulierung finden, weil damals die Kenntnisse der Koordinationswertigkeit und der Komplexverbindungen noch fehlten. Die zweite Möglichkeit wurde von *Hall* befürwortet<sup>2)</sup>; er war der Meinung, die Tonerde löse sich im geschmolzenen Kryolith „wie Zucker im Wasser“. Eine erste Formulierung, welche den gegenwärtigen Erkenntnissen entspricht und die Oxyfluoridbildung berücksichtigt, ist von *W. D. Treadwell*<sup>3)</sup> vorgeschlagen worden, wobei er das Eutektikum bei der maximalen Störung der Kristallisation vermutet. Unter Berücksichtigung eines gleichen elektrischen Gleichgewichts der Salzkomponten wäre so das Eutektikum bei  $2 \text{ Na}_3\text{AlF}_6 : 3 \text{ Na}_2 [\text{O}_2\text{Al}_2\text{F}_4]$ , entsprechend:



bei 19,6%  $\text{Al}_2\text{O}_3$  in der Schmelze zu erwarten.

Für die Interpretation des Eutektikums der Kryolith-Tonerde-Schmelze scheinen mir aber die folgenden Formulierungen zweckmäßiger:

1.  $4 \text{ Na}_3\text{AlF}_6 + \text{ Al}_2\text{O}_3 = 3 (\text{Na}_3\text{AlF}_6 + \text{NaAlOF}_2)$   
840 + 102 = 942, Eutektikum bei 10,8%  $\text{Al}_2\text{O}_3$
2.  $5 \text{ Na}_3\text{AlF}_6 + 2 \text{ Al}_2\text{O}_3 = 3 (\text{Na}_3\text{AlF}_6 + 2 \text{ NaAlOF}_2)$  = „Oxychiolith“  
1050 + 204 = 1254, Eutektikum bei 16,3%  $\text{Al}_2\text{O}_3$
3.  $2 \text{ Na}_3\text{AlF}_6 + \text{ Al}_2\text{O}_3 = \text{Na}_3\text{AlF}_6 + 3 \text{ NaAlOF}_2$   
420 + 102 = 522, Eutektikum bei 19,6%  $\text{Al}_2\text{O}_3$
4.  $\text{Na}_3\text{AlF}_6 + \text{ Al}_2\text{O}_3 = 3 \text{ NaAlOF}_2$   
210 + 102 = 312, Eutektikum bei 32,6%  $\text{Al}_2\text{O}_3$

In der Arbeit von *Pyne* käme für das zweite Minimum seiner Kurve unsere erste Formulierung in Betracht, während für sein erstes, stärker ausgeprägtes Minimum, das übrigens noch von keinem Forscher bestätigt worden ist, bis heute keine Erklärung gefunden werden konnte. Für die Arbeiten von *Moldenhauer*, *Roush & Miyake* und von *Lorenz* und Mitarbeitern kommt die dritte Formulierung in Frage, während das Ergebnis von *Fedotieff & Iljinsky* mit der zweiten Gleichung im Einklang steht. Das letzte Reaktionsschema kommt für die Schmelzflüsse nicht mehr in Frage; es dient lediglich für stöchiometrische Umrechnungen von Analysenergebnissen von der bisherigen auf die neue Darstellungsweise.

Infolge der starken Differenzen zwischen den Ergebnissen der verschiedenen Autoren kann somit keine eindeutige Entscheidung über die oben aufgestellten Möglichkeiten getroffen werden. Ferner müssen wir noch eine röntgenologische Untersuchung von *E. Zintl*

<sup>1)</sup> Die Aluminiumindustrie, Dr. *F. Winteler* (1903), S. 72.

<sup>2)</sup> *I. Billeter*, Techn. Elektrochemie (1932), S. 149.

<sup>3)</sup> Schweizer Archiv für Wissenschaft und Technik 6, 69 (1940).

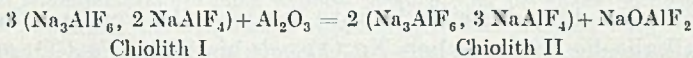
& W. Morawietz<sup>1)</sup> beachten, welche für die Möglichkeit der molekularen Auflösung der Tonerde im Kryolith spricht. Diese beiden Autoren haben Kryolith-Tonerde-Schmelzen bis zu 15%  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Gehalt untersucht und kommen zum Schluss, dass die maximale Löslichkeit der Tonerde im Kryolith bei etwas über 10%  $\text{Al}_2\text{O}_3$  liege, gemäss unserer ersten Formulierung. Aber die Röntgenbilder deuten auf Mischkristallbildung hin, wobei auf eine Substitutionseinlagerung von Tonerde im Kryolithgitter geschlossen wird, indem für ein  $\text{Na}_3\text{AlF}_6$  zwei  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , entsprechend  $\text{Al}_3\text{AlO}_6$ , in das Kristallgitter eintreten. Dieses Ergebnis steht wiederum in Übereinstimmung mit der oben erwähnten kristalloptischen Untersuchung von Lorenz und Mitarbeitern. Nur über die obere Grenze des Gebietes der Mischkristallbildung bleiben Unterschiede bestehen, da Zintl & Morawietz schon bei 15%  $\text{Al}_2\text{O}_3$  starke Tonerdelinien im Debye-Scherrer-Diagramm erhalten haben, während Lorenz erst bei 16%  $\text{Al}_2\text{O}_3$  den Beginn der Tonerdeausscheidung wahrgenommen hat. Der Vollständigkeit halber sei hier noch eingeschaltet, dass das von Lorenz und Mitarbeitern festgestellte scharfe Maximum bei 10,6%  $\text{Al}_2\text{O}_3$  anderseits wieder unserer ersten Formulierung entsprechen würde, in diesem Fall aber nicht einem Eutektikum, sondern einer Molekelverbindung zuzuschreiben wäre.

Aus den bisherigen experimentellen Befunden scheint somit hervorzugehen, dass für Tonerdegehalte bis zu 15–16%  $\text{Al}_2\text{O}_3$  dieses sich im Kryolith in Molekelform löst. Diese Folgerung ist jedoch nur aus der Zusammensetzung der festen Phase abgeleitet. Das bei höheren Tonerdekonzentrationen von Lorenz und Mitarbeitern in der erstarrten Schmelze festgestellte Eutektikum sowie sein teilweiser Zerfall unter Ausscheidung von  $\text{Al}_2\text{O}_3$  lassen vermuten, dass unsere obigen Formulierungen reversible Vorgänge darstellen, die sich in der Nähe des Erstarrungsintervalls abspielen. Dies wäre auch eine weitere plausible Erklärung für die grossen Schwierigkeiten, welche zur Erzielung übereinstimmender thermoanalytischer Resultate zu überwinden sind. Vielleicht sind die grossen Unterschiede zwischen den Ergebnissen der einzelnen Forscher auf nur geringfügige Abweichungen in ihren Versuchsbedingungen zurückzuführen. Die aus den thermoanalytisch ermittelten Phasendiagrammen erkennbaren Eutektika bei 19–20%  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Gehalt sprechen eher zugunsten der Oxyfluorbildung und stehen im Einklang mit der starken Abnahme der Lösungsgeschwindigkeit, mit steigendem Tonerdegehalt.

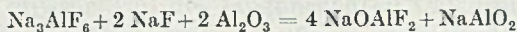
Im industriellen Ofenbetrieb, wo oft nur in geringer Marge über dem Erstarrungspunkt der Schmelzen gearbeitet wird, ist es praktisch unmöglich, über etwa 15%  $\text{Al}_2\text{O}_3$  hinauszugehen; es käme sonst wegen der erwähnten reduzierten Lösungsgeschwindigkeit zur Bildung von Bodensatz durch nicht gelöste Tonerde, was erhebliche Betriebsstörungen zur Folge hätte.

<sup>1)</sup> Z. anorg. Ch. 240, 145 (1939).

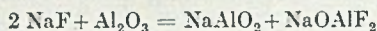
Obwohl mit dem bisherigen vielfältigen Beobachtungsmaterial noch nicht endgültig entschieden werden kann, auf welche Art sich die Tonerde eigentlich im geschmolzenen Kryolith auflöst, vermag doch die Auffassung der Oxyfluoridbildung noch weitere Erscheinungen zu erklären, was wieder zugunsten der obigen Formulierungen spricht. Zu nennen ist die schon erwähnte, bekannte Tatsache, dass ein Zusatz von  $\text{AlF}_3$  zum Kryolith die Löslichkeit der Tonerde herabsetzt, während  $\text{NaF}$  die umgekehrte Wirkung ausübt. Wenn wir nun, wie weiter oben ausgeführt, eine Dissoziation des Kryoliths in  $2 \text{NaF} + \text{NaAlF}_4$  annehmen, wird zunächst beim Auflösen von Tonerde durch die Bildung des Oxyfluorids  $\text{NaOAlF}_2$ , welches dem  $\text{NaAlF}_4$  strukturverwandt ist, der Anteil an komplexen Fluoriden gegenüber  $\text{NaF}$  vergrößert, bis bei einem bestimmten Verhältnis  $\text{NaF}:\text{NaAlX}$  die Löslichkeitsgrenze erreicht ist. Setzt man dem Kryolith  $\text{AlF}_3$  zu, so bildet sich unter entsprechendem Verbrauch von  $\text{NaF}$  weiter  $\text{NaAlF}_4$ , so dass nun weniger  $\text{NaF}$  und mehr  $\text{NaAlF}_4$  vorhanden ist als im ursprünglichen Kryolith. Somit wird bei Tonerdezugabe das für die Löslichkeitsgrenze massgebende Verhältnis von  $\text{NaF}$  zu den  $\text{NaAlX}$ -Komplexen bei geringerem Tonerdegehalt erreicht. *Fedotieff & Iljinsky* haben festgestellt, dass die Löslichkeit für Tonerde im Chiolith bei etwa 7,5%  $\text{Al}_2\text{O}_3$  erreicht ist. Dafür können wir beispielsweise folgende Reaktionsschemata aufstellen, die einem Tonerdegehalt von 6,9% bzw. 8% entsprechen:



Bei Zugabe von  $\text{NaF}$  zu Kryolith wird der  $\text{NaF}$ -Anteil der Schmelze gegenüber den  $\text{NaAlX}$ -Komplexen erhöht, so dass eine grössere Tonerdezugabe möglich wird, bis das für die Sättigung massgebende Grenzverhältnis zwischen den Komponenten erreicht wird. Nun haben schon *Fedotieff & Iljinsky* die Beobachtung gemacht, dass erstarrte Proben einer Kryolith-Tonerde-Schmelze in Gegenwart von Wasser immer neutral reagieren, während Proben mit  $\text{NaF}$ -Überschuss stark alkalische Reaktionen zeigen; sie haben die Bildung von Tri-(Ortho-)aluminat angenommen. Wie folgende Formulierung zeigt, kommt man aber mit der Bildung von Monoaluminat auch aus:



Für die Bildung alkalischer Schmelzen sind aber noch mehrere Ursachen bekannt geworden, und es ist gar nicht sicher, dass eine direkte Reaktion wie



überhaupt stattfindet.

## D. Veränderungen der Kryolith-Tonerde-Schmelzen im Betrieb.

Von *K. P. Bataschew*<sup>1)</sup> ist unter anderem festgestellt worden, dass in offenem Tiegel geschmolzenes NaF nach 5stündiger Einwirkung der Luftfeuchtigkeit schon alkalisch reagiert und dann 0,5–0,6% Na<sub>2</sub>O enthält, nach der Reaktion:



Bei Wiederholung der Versuche mit feuchtem NaF haben die Schmelzen dann noch bedeutend stärker alkalisch reagiert. Des weitern fand *Agnini*<sup>2)</sup>, dass natürlicher Kryolith schon nach 4stündigem Schmelzen bis zu 5% F verliert, unter teilweiser Substitution durch O, wobei dann die erstarrte Schmelze mit Wasser alkalische Reaktion zeigt. Auf Grund zahlreicher analytischer und physikalisch-chemischer Untersuchungen, die nur teilweise veröffentlicht wurden, kam auch schon *Agnini* zum Schluss, dass beim Auflösen von Tonerde in geschmolzenem Kryolith oxyfluoridartige Verbindungen entstehen müssen. Er wagte aber nicht, dafür konkrete Formulierungen vorzuschlagen, da ihm offenbar die Grundlagen der Komplexbildungen nicht geläufig sind.

Nach den bisherigen Ausführungen ist somit die Bildung alkalischer Kryolith-Tonerde-Schmelzen ohne unmittelbare Umsetzung der ursprünglichen Komponenten durchaus möglich, indem das durch Hydrolyse gebildete Na<sub>2</sub>O mit Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> direkt Aluminat zu bilden vermag. Auch wird bei einem NaF-Überschuss im Kryolith rascher Na<sub>2</sub>O gebildet als in Kryolith von normaler Zusammensetzung, da ersterer in geschmolzenem Zustand mehr NaF enthält als letzterer. Es gibt aber noch eine weitere, bisher kaum beachtete Möglichkeit für die Aluminatbildung. Anlässlich einer analytischen Untersuchung verschiedener Ofenflüsse aus dem Betrieb konnte festgestellt werden, dass sogenannte alkalische Bäder neben Na<sub>2</sub>O auch bis 1,2% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> enthalten können. Diese Soda vermag bei 950° unter Abgabe von Kohlensäure mit der aufgegebenen Tonerde Aluminat zu bilden. Sie kann ihrerseits durch Einwirken der primär an den Anoden sich entwickelnden Kohlensäure auf Na<sub>2</sub>O gebildet werden. Es ist aber auch möglich, dass die Soda zum Teil mit der Tonerde in die Schmelze eingebracht wird. Die besten technischen Tonerdequalitäten enthalten immer noch ca. 0,5% Na<sub>2</sub>O, teilweise in Form von Aluminaten, teilweise auch als Carbonatverbindung: NaAlO<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, namentlich bei schwach kalzinierter Ware. Gut kalzinierte Tonerde dürfte nur noch Aluminat enthalten, welches aber grösstenteils in den Tonerdekörnchen eingeschlossen ist und sich nicht auswaschen lässt. Somit wird also durch die Tonerde selbst Natron in irgendeiner Form in die Schmelzen eingebracht.

Als eine weitere Ursache für das Alkalischerwerden der Schmelzen bei gleichzeitigem Verlust von Fluor ist das Verarbeiten von ungenügend kalzinierter Tonerde zu erwähnen. Für die richtige Beurteilung der Tonerde muss bei der Bestimmung ihres Wassergehaltes zwischen

<sup>1)</sup> Trans. Leningrad. Ind. Inst. (Sect. met. Ing. No. 1) 1939, 40; C. 1941, I, 502.

<sup>2)</sup> Chimica e Industria 22, 209 (1940).

Feuchtigkeits- und Hydratwasser unterschieden werden. Die Feuchtigkeit kann bei schlecht kalzinierter Tonerde mehrere Prozent ausmachen, hat aber auf die Bäder kaum einen Einfluss, da der grösste Teil beim Lagern in den offenen Vorratsbehältern in den warmen Ofenhallen bereits entweicht, bevor die Tonerde auf den Ofen kommt. Sehr nachteilig wirkt sich aber allfälliges Hydratwasser auf die Schmelzflüsse aus. Beim Glühen des Tonerdehydrats, wie es nach dem heute üblichen *Bayer*-Verfahren erhalten wird, entweichen die letzten Procente des gebundenen Wassers erst über  $900^{\circ}$ , so dass bei schlecht kalzinierter Tonerde (Glühverlust über 0,1%) das Wasser erst beim Auflösen der Tonerde in der Kryolithschmelze frei wird und sofort in Form von überhitztem Dampf mit den Fluorverbindungen eine hydrolytische Reaktion eingeht, unter Abspaltung entsprechender Mengen Flussäure und Bildung alkalisch reagierender Verbindungen. Alkalische Bäder geben aber zu verschiedenen Unzulänglichkeiten Anlass, wie rasches Zerstören der Randpartien der Kohlefutter in den Alzellen, erhöhter Anodenverbrauch, Verschlechterung der Stromausbeute infolge stärkerer Natriuminfiltration in die Kohleböden, wodurch auch die Lebensdauer der Zellen erheblich verkürzt wird. Ferner ergibt sich aus Öfen mit alkalischer Schmelze Rohmetall mit einem erhöhten Abbrandverlust beim Umschmelzen.

Es ist deshalb unbedingt notwendig, die alkalische Degeneration zu verhüten oder, falls sie bereits eingetreten ist, wieder rückgängig zu machen. Dies ist bekanntlich durch Zugabe von Aluminiumfluorid ohne weiteres möglich, und bei einem normalen Betrieb kann durch Erfahrung die Menge einer regelmässigen Fluoridzugabe festgelegt werden. Erstarre Badproben zeigen schon durch ihr Aussehen, ob es sich um alkalische, normale oder um Schmelzen mit  $AlF_3$ -Überschuss handelt, so dass die zeitraubenden und nicht sehr einfachen Ofenflussanalysen bei gewöhnlichen Betriebszuständen überflüssig sind.

Die Schmelzen erfahren aber im Dauerbetrieb noch eine weitere bemerkenswerte Veränderung. Alle technischen Tonerdesorten enthalten immer einige Hundertstel Prozent  $CaO$ ; ebenso die Anoden, sofern zu ihrer Fabrikation aschearmer Anthrazit verwendet wird. In den Schmelzflüssen reichert sich der Kalk als  $CaF_2$  an. Für bestimmte Verhältnisse konnte berechnet werden, dass ein neu in Betrieb genommener Ofen nach einjähriger ununterbrochener Betriebsdauer einen  $CaF_2$ -Gehalt von ca. 8% in seiner Schmelze aufweisen soll, während andererseits bei einem 6 Jahre alten Bad unter gleichen Verhältnissen ein  $CaF_2$ -Gehalt von 12% bestimmt wurde. Man muss somit annehmen, dass ein grosser Teil des eingebrachten Calciums sich als  $CaF_2$  aus der Schmelze verflüchtigt und teilweise wohl auch vom Ofenfutter verschluckt wird, eventuell sogar unter Karbidbildung. Nach neueren Untersuchungen von *J. W. Fischer*<sup>1)</sup> wirkt sich ein  $CaF_2$ -Gehalt von 3–7% günstig auf die Stromausbeute aus, indem die Natriumabscheidung zurückgedrängt wird. Es sollen sogar  $CaF_2$ -Gehalte bis zu 12%

<sup>1)</sup> Z. angew. Ch. (B) 20, 17 (1948).

zulässig sein. Bei noch höheren Flusspatkonzentrationen nimmt die Stromausbeute wieder ab, weil dann der Dichteunterschied zwischen Metall und Schmelze geringer wird, so dass sich das Metall in dieser zu dispergieren beginnt und so an den Anoden zurückoxydiert wird.

Nach eigenen Erfahrungen kann aber schon ein  $\text{CaF}_2$ -Gehalt der Schmelzflüsse von 8–10% zu Störungen führen. Wenn nämlich die Bäder infolge eines längeren Stromunterbruches sich langsam abkühlen, steigt das Metall plötzlich an die Oberfläche, weil die Dichte der Fluoridschmelze rascher zunimmt als diejenige des Metalls. Dies kommt jedoch bei  $\text{CaF}_2$ -armen Schmelzen nicht vor.

Die nachfolgenden Beispiele aus dem Betrieb sollen zeigen, wie sich die bisherigen Ausführungen in der Praxis auswirken. Zur Vervollständigung der tabellarischen Zusammenstellung mögen zu den einzelnen Badproben noch folgende Angaben von Interesse sein:

Die Ofenhalle A enthält Al-Bäder von 10000 Amp., die Halle B solche zu 20000 Amp. Bei Badprobe A/1 kommt der verhältnismässig grosse  $\text{CaF}_2$ -Gehalt daher, dass das Bad nur zur Hälfte aus Neumaterial (in diesem Fall aus Chiolith) gebildet wurde, während die andere Hälfte aus andern Bädern durch Überschöpfen und aus erstarrten Badkrusten aus dem zu ersetzenden Ofen stammt.

Badprobe A/2, nur mit Chiolith ergänzt, ungenügender  $\text{AlF}_3$ -Zuschuss, bleibt dauernd alkalisch.

Badprobe B/3, mit stark kalk- und natronhaltiger Tonerde gespiesen, Korrektur mit Chiolith ungenügend, hoher  $\text{CaF}_2$ -Gehalt.

Badprobe B/4, gespiesen mit Tonerde von normalem Kalk-, jedoch hohem Natrongehalt; bei genügender  $\text{AlF}_3$ -Zugabe kann die normale Badzusammensetzung erhalten werden.

Es sei noch erwähnt, dass bei der neuen Berechnungsweise nach der zweiten Art, welche dem flüssigen Zustand entsprechen soll, noch eine teilweise Aufspaltung des Kryolithes in  $2\text{NaF}$  und  $\text{NaAlF}_4$  in Betracht zu ziehen wäre.

Eine wertvolle Hilfe zur Begründung dieser Auffassung scheint zunächst die thermoanalytische Untersuchung technischer Schmelzflüsse zu geben. Leider war unser Betriebslabor bisher nicht in der Lage, solche Untersuchungen durchführen zu können. Auf diesem Gebiet sind jedoch schon von verschiedenen Seiten Teiluntersuchungen begonnen worden. Für allfällige weitere Arbeiten in dieser Richtung dürfte die nachfolgende Zusammenstellung von einigem Interesse sein. Bisher sind die eutektischen Punkte bzw. Schmelzpunkte der folgenden binären Systeme bestimmt worden:

- |   |   |
|---|---|
| 1. Kryolith + $\text{Al}_2\text{O}_3$ (je nach $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Gehalt) | 1000°—935° (siehe oben)                                 |
| 2. Kryolith + $\text{CaF}_2$  | 905°—815° ( <i>Pascal &amp; Jouniaux</i> )              |
| 3. Kryolith + $\text{NaF}$  | 885° ( <i>Fedotieff &amp; Iljinsky</i> )                |
| 4. Kryolith + $\text{NaAlO}_2$  | 870°—880° ( <i>K. Batashev</i> )                        |
| 5. Kryolith + $\text{Na}_2\text{O}$   | 865°—870° ( <i>K. Batashev</i> )                        |
| 6. Kryolith + $\text{NaAlF}_4$ (Chiolith)                                       | 670° u. 725° (846°) ( <i>Fedotieff &amp; Iljinsky</i> ) |

Aus dieser Zusammenfassung geht leider hervor, dass die charakteristischen Haltepunkte von  $\text{NaF}$ ,  $\text{Na}_2\text{O}$  und  $\text{NaAlO}_2$  sehr nahe beieinander liegen, so dass beim gleichzeitigen Vorhandensein von je zwei

## Einige Beispiele von Badanalysen mit verschiedenen Umrechnungsarten.

Badprobe No. Betriebsdauer	A/1 3 Wochen		A/2 6 Jahre		B/3 1 ½ Jahre		B/4 1 Jahr	
<b>Bruttoanalyse</b>								
Na	25,4%		27,8%		28,6 %		25,5 %	
Al	14,9%		14,6%		11,1 %		16,7 %	
Ca	4,5%		6,1%		8,8 %		3,1 %	
Mg	0,3%		0,4%		0,17%		0,35%	
F	52,7%		43,8%		47,5 %		50,8 %	
Rest (O, C, CO <sub>2</sub> )	2,2%		7,3%		3,83%		3,65%	
<b>Umrechnungen:</b>								
<b>1. Bisherige Art</b>								
NaF	46,4%		50,7%		52,2 %		46,5 %	
AlF <sub>3</sub>	40,4%		22,3%		22,9 %		39,5 %	
CaF <sub>2</sub>	8,8%		11,9%		17,2 %		6,0 %	
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	3,6%		14,0%		7,0 %		7,5 %	
MgO	0,5%		0,6%		0,3 %		0,6 %	
Rest (C)	0,3%		0,5%		0,4 %		0,0 %	
Entspricht:								
Kryolith+	77,2%		55,9%		57,4 %		77,4 %	
NaF oder AlF <sub>3</sub>	AlF <sub>3</sub> 9,6%		NaF 17,1%		NaF 17,7%		AlF <sub>3</sub> 8,6%	
<b>2. Neue Arten</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>I</b>	<b>II</b>
Kryolith	71,7	52,1	61,9	42,0	63,5	54,5	77,4	51,1
NaF	—	—	8,0	8,0	8,8	8,8	—	—
AlF <sub>3</sub>	13,4	—	—	—	—	—	7,8	—
CaF <sub>2</sub>	8,8	8,8	11,9	11,9	17,2	17,2	6,0	6,0
MgF <sub>2</sub>	0,8	0,8	1,0	1,0	0,4	0,4	0,9	0,9
NaAlF <sub>4</sub>	—	29,9	—	—	—	—	—	17,5
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	1,5	—	9,7	—	4,4	—	8,0	—
NaAlOF <sub>2</sub>	—	4,6	—	29,6	—	13,4	—	24,5
NaAlO <sub>2</sub>	1,8	1,8	4,6	4,6	1,9	1,9	—	—
Na <sub>2</sub> O	1,7	1,3	2,4	1,7	3,7	3,6	—	—
CO <sub>2</sub>	0,3	—	0,5	—	0,1	—	—	—
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	—	0,7	—	1,2	—	0,2	—	—

dieser Komponenten oder gar von allen dreien, oft noch in geringen Mengen, keine scharfen Haltepunkte zu erwarten sein dürften. Ausserdem scheint es nicht ausgeschlossen, dass durch das Vorhandensein mehrerer Komponenten noch Verschiebungen der Haltepunkte auftreten können. Auf jeden Fall lassen sich die von *A. von Zeerleder* veröffentlichten thermischen Analysen<sup>1)</sup> auch beim heutigen Stand der Kenntnisse noch nicht befriedigend interpretieren.

<sup>1)</sup> *V. Engelhardt*, loc. cit., S. 310.

Trotz den vielen bisher bekannt gewordenen Untersuchungen und Beobachtungen auf dem Gebiet der Schmelzfluss-Elektrolyse des Aluminiums sind wir heute nach über 50jähriger praktischer Ausführung des Verfahrens immer noch nicht in der Lage, uns ein wirklich zutreffendes Bild zu machen über die in der Schmelze vorhandenen Bestandteile, und es muss noch viel unternommen werden, um die wünschbare Klarheit zu erlangen.

Zum Abschluss dieses Abschnittes sei noch (S. 1151) eine schematische Zusammenstellung der Bestandteile angegeben gemäss den bisherigen Ausführungen, wobei bemerkenswerte Unterschiede gegenüber Fig. 1 (S. 1137) festgestellt werden können.

### E. Die elektrolytischen Vorgänge.

Bei eingehendem Studium der bisher publizierten Untersuchungen über die elektrische Leitfähigkeit bzw. den Stromdurchgang durch den „Schmelzelektrolyten“ sowie über die elektrolytischen Vorgänge an den Elektroden selbst erkennt man, dass die Ansichten über diese Vorgänge ebenfalls noch weit auseinandergehen. Beim gegenwärtigen Stand der Dinge bleibt nichts anderes übrig, als auf einige dieser gegensätzlichen Vorstellungen hinzuweisen und sie durch einige eigene Ansichten zu ergänzen.

a) Leitfähigkeit. Bis vor wenigen Jahren basierten die Anschauungen über die elektrische Leitfähigkeit auf den diesbezüglichen Messungen von *Arndt & Kalass*<sup>1)</sup>, laut welchen die elektrische Leitfähigkeit einer Kryolithschmelze mit steigendem Tonerdegehalt abnehmen soll, um bei 100%  $\text{Al}_2\text{O}_3$  auf Null abzusinken. (Dies ist aus einer mir nicht zulässig erscheinenden Extrapolation gefolgert worden.) Ferner soll die Leitfähigkeit durch Zusatz von  $\text{NaF}$  ebenfalls abnehmen. Diese letzte Beobachtung steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von *K. P. Bataschew*<sup>2)</sup>, der eine ganze Anzahl von geschmolzenen Fluoridgemischen auf ihre elektrische Leitfähigkeit hin untersucht hat. So hat er beim System  $\text{NaF}-\text{AlF}_3$  bei steigendem Gehalt an  $\text{AlF}_3$  eine proportionale Abnahme der Leitfähigkeit ermittelt; ebenso auch beim System Kryolith-Tonerde bei steigendem  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Gehalt. Alle diese Beobachtungen sprechen dafür, dass allfällige Verbindungen wie  $\text{NaAlF}_4$  und  $\text{NaAlOF}_2$  nicht in Ionen dissoziiert sind.

Von *Arndt & Kalass* ist eine Abnahme der spezifischen Leitfähigkeit von 9,4% bei 10%  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Gehalt und von 19,25% bei 20%  $\text{Al}_2\text{O}_3$  ermittelt worden. Nun haben aber *N. Parravano & O. D'Agostino*<sup>3)</sup> die Lösungsgeschwindigkeit verschiedener Tonerdearten in geschmolzenem Kryolith bestimmt und dabei allerdings nur die direkt gemessenen Widerstände in Ohm angegeben. Man kann aber daraus doch die entsprechende Abnahme

<sup>1)</sup> Z. Elektrochemie 31, 12 (1924).

<sup>2)</sup> Legkije Metally 5, 48 (1936, No. 10); C. 1937, I, 3449.

<sup>3)</sup> Atti Accad. Lincei 16, 186 (1932).



der Leitfähigkeit beim Lösen einer bestimmten Tonerdemenge berechnen und kommt dabei auf eine Abnahme der Leitfähigkeit von 5,25% bei einem Tonerdegehalt von 13% gegenüber der Leitfähigkeit des reinen Kryolithes. Dieser Wert stimmt also mit dem Resultat von *Arndt & Kalass* nicht überein. Somit kommen vorläufig die Ergebnisse der Leitfähigkeitsuntersuchungen für die Beurteilung der Art der Lösungsvorgänge nicht in Betracht.

Nach den heutigen Kenntnissen über die Leitfähigkeit der Materie ist es nicht ausgeschlossen, dass der Stromdurchgang bei der Temperatur der Schmelzelektrolyse (ca. 950°) zumindest teilweise durch direkten Elektronenstrom erfolgen könnte. Es weisen ja viele bei Raumtemperatur als gute Isolatoren bekannte Stoffe bei 1000° schon eine erhebliche elektrische Leitfähigkeit auf.

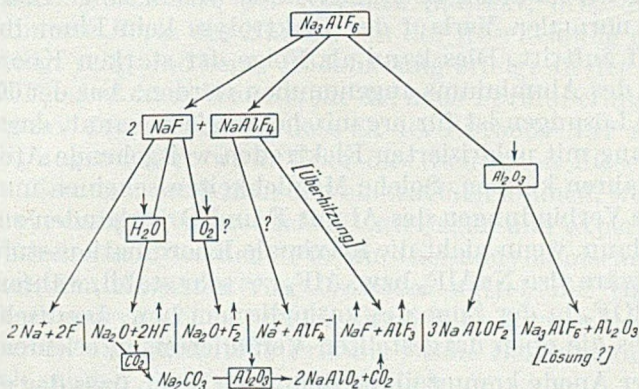


Fig. 4.

b) Elektrodenprozesse. In letzter Zeit haben sich verschiedene Forscher (*Drossbach, Piontelli, Grube & Hantelmann, Grünert, Röntgen, Fischer*) erneut mit den elektrolytischen Vorgängen an den Elektroden befasst, ohne dass jedoch eine einheitliche Auffassung über diese Reaktionen zustande gekommen wäre. Es ist immer noch unentschieden, ob an der Kathode primär Na abgeschieden und Al sekundär gebildet wird, oder ob Al direkt an der flüssigen Al-Kathode zur Abscheidung gelangt. Für letztere Auffassung spricht die praktische Erfahrung, dass eine „normale“ Al-Produktion mit guter Ausbeute nur dann erreicht wird, wenn der Kohleboden hinreichend mit geschmolzenem Aluminium bedeckt ist.

Beachtenswert ist noch, dass unter Umständen je nach Konzentration und Art der Komponenten und der Temperatur der Schmelze verschiedene Reaktionswege auftreten können. Zum Beispiel dürften die von *R. Gadeau* und von *M. Fréjacques*<sup>1)</sup> vorgeschlagenen Reaktionsschemata nur für alkalische Bäder zutreffen.

<sup>1)</sup> *R. Gadeau*, J. Four Electr. 57, 10 (1948); *M. Fréjacques*, Bull. Soc. franç. des Electriciens [6] 9, No. 99 (Dezember 1949).

Für eine normale Badzusammensetzung kann folgender Zyklus aufgestellt werden:

1. Lösen der Tonerde:  $\text{Na}_3\text{AlF}_6 + \text{Al}_2\text{O}_3 \rightarrow 3 \text{NaAlOF}_2$
2. Reaktion an der Kathode:  $2 \text{NaAlF}_4 + 6 \text{Na}^+ + 6 \ominus \rightarrow 8 \text{NaF} + 2 \text{Al}$
3. Reaktion an der Anode:  $3 \text{NaAlOF}_2 + 1 \frac{1}{2} \text{C} + 6 \text{F}^- + 6 \oplus \rightarrow 3 \text{NaAlF}_4 + 1 \frac{1}{2} \text{CO}_2$
4. (2+3) Globale Reaktion:  $3 \text{NaAlOF}_2 + 1 \frac{1}{2} \text{C} \rightarrow \text{Na}_3\text{AlF}_6 + 2 \text{Al} + 1 \frac{1}{2} \text{CO}_2$

Nach Versuchen von *Drossbach*<sup>1)</sup> kann die primäre Bildung von  $\text{CO}_2$  an der Anode als gesichert angesehen werden. Das  $\text{CO}$  wird durch Einwirkung der heissen Anoden auf  $\text{CO}_2$  zurückgebildet (Generatorgas-Reaktion). Das Mischungsverhältnis  $\text{CO}/\text{CO}_2$  ist von der Temperatur und von der Reaktionsfähigkeit der Anodenkohle<sup>2)</sup> sowie von der anodischen Stromdichte abhängig. Es ist schon lange bekannt, dass bei einem normalen Verlauf der Elektrolyse kein Fluor bzw. Fluorkohlenstoff auftritt. Dies kann als Folge der starken Koordinationswertigkeit des Aluminiums angenommen werden. Aus der Elektrolyse wässriger Lösungen ist für organische Stoffe bekannt, dass Molekeln in Berührung mit polarisierten Elektroden weitgehende Atomumlagerungen erfahren können. Solche Möglichkeiten scheinen nun auch bei komplexen Verbindungen des Al mit F und O vorhanden zu sein, und zwar nur dann, wenn nicht die maximale Koordinationsstufe vorliegt. Demnach wäre also  $\text{NaAlF}_6$  bzw.  $\text{AlF}_6^{---}$  sehr stabil, während  $\text{NaAlF}_4$  bzw.  $\text{NaAlOF}_2$  in der Zone des kathodischen bzw. anodischen Potentialsprungs die oben dargestellten Veränderungen erleiden.

Bei der Anode kommt ausserdem noch dazu, dass der polarisierte Kohlenstoff mit dem O des  $\text{NaAlOF}_2$  direkt in Reaktion treten kann, wobei als Zwischenstufe  $\text{NaAlF}_2$  in Frage käme, welches infolge seines stark unterkoordinierten Zustandes sofort  $2 \text{F}^-$  aufnimmt, um wieder  $\text{NaAlF}_4$  zu bilden. Die beiden  $\ominus$  der Fluorionen werden gleichzeitig an die Anode abgegeben. Diese Reaktionen müssen sehr rasch vor sich gehen, da bei normaler Elektrolyse infolge der Gasentwicklung eine ziemlich lebhaft bewegte Elektrolyte vorhanden ist. Aber auch für jede andere Reaktionsweise müsste die Bedingung der raschen Umsetzung an der Anode zutreffen.

Bei den Vorgängen an der Kathode darf man sich durch das bisher vorliegende experimentelle Material nicht irreführen lassen. Es ist unter anderem bekannt, dass bei der Kryolithelektrolyse an Bleikathoden zur Hauptsache Natrium ausgeschieden wird. Wird aber die Bleikathode mit geschmolzenem Al überschichtet, so gelangt wieder Al zur Ausscheidung. Daraus muss noch nicht gefolgert werden, dass bei der Al-Produktion der primäre Vorgang die Na-Abscheidung ist, denn es kann angenommen werden, dass  $\text{Na}^+$  oder  $\text{NaF}$  die Bleikathode infolge der guten Löslichkeit des Na in Pb besser benetzen als die Al-

<sup>1)</sup> *P. Drossbach*, Elektrochemie geschmolzener Salze (1938), S. 124—126.

<sup>2)</sup> *J. Four élect.* 57, 11 (1948).

Kathode und sich deshalb das Na eher abscheidet, da es unter diesen Verhältnissen stärker in den Bereich des hohen Spannungsgradienten des kathodischen Potentialsprunges hineingelangt. Andererseits wäre denkbar, dass an der Al-Kathode das  $\text{NaAlF}_4$  infolge seiner unterkoordinierten Wertigkeitsstufe eine stärkere Annäherung an die Al-Kathode ermöglicht und so eine tiefere Einwirkung des Potentialsprunges erreicht wird, als das zum Beispiel für  $\text{Na}_3\text{AlF}_6$  bzw.  $\text{AlF}_6$  der Fall ist. Dadurch wäre ebenfalls die Möglichkeit der Auflockerung der  $\text{NaAlF}_4$ -Molekel gegeben, wobei sich die Elektronenumlagerung in analoger Weise wie an der Anode als sekundärer Vorgang abspielen würde, der durch die unmittelbare Nähe der Al-Kathode begünstigt wird. Darnach würde also der Kryolith indirekt, d.h. durch seine unterkoordinierte Form des  $\text{NaAlF}_4$ , an der Abscheidung des Aluminiums beteiligt sein, und seine Rückbildung erfolgt an der Anode aus dem  $\text{NaAlOF}_2$ . Auf diese Weise steht die neue Formulierung ebenfalls in Einklang mit der Erfahrung, dass an der Kathode  $\text{NaF}$  und an der Anode  $\text{AlF}_3$  angereichert wird. Über die Richtigkeit dieser oder anderer Formulierungen wird man erst entscheiden können, wenn einmal die dafür notwendigen theoretischen Unterlagen und experimentellen Daten vorhanden sein werden: Für die thermodynamischen Berechnungen nach den Ansätzen von *Drossbach* mittels der Gesetze von *van der Waals* und *van Laar*<sup>1)</sup> fehlen zur Zeit noch verschiedene Konstanten. Für die experimentelle Prüfung ist die Bestimmung der Einzelpotentiale an den Elektroden erforderlich.

#### F. Zusammenfassung.

Nach einem Hinweis auf die umfangreiche Literatur über die Elektrometallurgie des Aluminiums, in welcher noch viele Unstimmigkeiten enthalten sind, wird versucht, durch Anwendung der neueren Auffassungen über die Koordinationswertigkeit komplexer Atomgruppen bzw. Molekeln eine Vereinfachung dieses vielfältigen Problems zu finden. Es wird ferner darauf hingewiesen, in welcher Richtung theoretische und experimentelle Untersuchungen zu unternehmen sind, um auf diesem Arbeitsgebiet weitere Fortschritte zu erzielen.

Laboratorium der *Aluminiumfabrik Martigny AG.*,  
Martigny-Bourg.

<sup>1)</sup> *P. Drossbach*, loc. cit., S. 12, 42, ff.

## 147. Étude potentiométrique de l' $\alpha$ -nitroso- $\beta$ -naphtholate d'argent en vue du dosage de l'ion argent

par P. E. Wenger, D. Monnier et F. Jaccard.

(8 V 50)

Faisant suite à notre article précédent<sup>1)</sup> et, avant d'entreprendre l'étude potentiométrique de la formation et de la précipitation des composés de l' $\alpha$ -nitroso- $\beta$ -naphthol avec l'argent, nous avons cherché à savoir dans quelles conditions la formule classique de *Nernst* était applicable; nous avons étudié l'effet des solutions tampons que nous serons appelés à utiliser pour ces mesures potentiométriques.

### 1° Potentiel de l'électrode d'argent.

Nous avons déterminé le potentiel de l'électrode d'argent (selon *Lewis et Kolthoff*<sup>2)</sup>) au moyen d'une solution de nitrate d'argent de concentration variable, en appliquant la formule  $E = E_0 + 0,058 \log [Ag^+]$ .

Ces mesures ont été effectuées avec un fil d'argent et une électrode de calomel saturé. Cette dernière est reliée à la solution d'argent par un pont, constitué d'un tube de verre rempli d'une solution saturée de nitrate de potassium dont le potentiel de contact est négligeable. Les activités ont été calculées au moyen des formules données dans un article précédent (loc. cit.).

Une seconde série de mesures a été faite dans des conditions semblables, sauf en ce qui concerne le pont; le tube est remplacé alors par un papier filtre imbibé d'une solution saturée de nitrate de potassium. Les résultats obtenus figurent dans le tableau suivant:

Conc. Ag	Activité Ag	Pont tube		Pont papier	
		Pot. mesuré	Pot. normal	Pot. mesuré	Pot. normal
1	0,42	0,790	0,814	0,802	0,824
10 <sup>-1</sup>	0,72 · 10 <sup>-1</sup>	0,745	0,811	0,758	0,824
10 <sup>-2</sup>	0,89 · 10 <sup>-2</sup>	0,691	0,810	0,705	0,824
10 <sup>-3</sup>	0,97 · 10 <sup>-3</sup>	0,634	0,809	0,648	0,823
10 <sup>-4</sup>	0,99 · 10 <sup>-4</sup>	0,576	0,808	0,591	0,823
10 <sup>-5</sup>	1,00 · 10 <sup>-5</sup>	0,518	0,808	0,533	0,823

Les formules d'activités que nous avons utilisées s'appliquent souvent mal aux solutions concentrées, c'est pourquoi il y a, particulièrement avec le pont «tube», une telle différence dans les potentiels normaux. Les courbes potentiel-concentration avec «pont tube» et «pont filtre», sont parallèles, décalées l'une par rapport à l'autre de 14 millivolts environ. Le potentiel normal de l'électrode d'argent, pour les solutions suffisamment diluées, est de 0,808 avec «pont tube» et 0,822 volt avec «pont filtre».

<sup>1)</sup> Helv. 33, 550 (1950); Thèse E. Jaccard, Genève 1950.

<sup>2)</sup> Lewis, Z. physik. Ch. 55, 473 (1906); Kolthoff, Z. anorg. Ch. 132, 117 (1933).

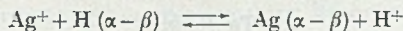
La présence de tampons, constitués par un mélange d'acide borique et de borax (solution), ne provoque que de très faibles perturbations sur les potentiels mesurés. Il ne se forme donc pas de complexe stable entre le tampon et l'ion argent. Ces diverses considérations vont nous permettre, partant des potentiels de l'électrode d'argent, de déterminer la solubilité des complexes de l' $\alpha$ -nitroso- $\beta$ -naphthol avec l'argent et les conditions de précipitation.

Pour relier les deux demi-piles, nous utiliserons le papier filtre pour des raisons de commodité.

### 2<sup>o</sup> Etude du complexe argent- $\alpha$ -nitroso- $\beta$ -naphthol.

A 5 cm<sup>3</sup> d'une solution de nitrate d'argent de concentration  $2,35 \cdot 10^{-2}$ -m. (pH 5,4), on ajoute une solution d' $\alpha$ -nitroso- $\beta$ -naphthol de concentration  $2,35 \cdot 10^{-2}$ -m, dans l'alcool à 94 % (pH 5,8).

L'équation:



nous montre qu'au cours de la réaction, la concentration des ions  $\text{Ag}^+$  diminue et celle des ions  $\text{H}^+$  augmente d'une quantité équivalente. Nous avons déterminé, après chaque addition, le pAg et le pH, la fin du titrage devant se marquer par un saut dans les deux cas. Or, le tableau ci-dessous nous montre qu'il n'en est rien. On observe une diminution sensible du pH au début, de 5, 4 à 3, puis la concentration en ions hydrogène reste constante. Par contre, on remarque que le pAg ne varie pas de façon appréciable. Néanmoins, il faut se rappeler que dans l'intervalle de pH où nous travaillons, la moindre variation des ions  $\text{H}^+$  a une très forte répercussion sur le pH. Il n'en est pas de même pour les ions  $\text{Ag}^+$ .

H( $\alpha - \beta$ ) cm <sup>3</sup>	0	1	2	4	5	7	11	19	36
E volt . . . .	0,725	0,725	0,723	0,723	0,721	0,720	0,717	0,712	0,691
pAg . . . . .	1,63	1,63	1,65	1,65	1,67	1,70	1,75	1,85	2,25
pH . . . . .	5,4	3,0	2,75	2,80	2,85	2,85	2,90	2,95	3,1

### 3<sup>o</sup> Influence du pH sur la formation du complexe Ag- $\alpha$ -nitroso- $\beta$ -naphthol.

Le dosage de l'ion argent avec l' $\alpha$ -nitroso- $\beta$ -naphthol ne peut se faire que si le composé formé a une formule définie. Nous avons recherché les conditions pour lesquelles le rapport stoechiométrique est  $1/1$ . Dans ce but, nous avons effectué une série de titrages identiques à ceux décrits au paragraphe précédent, mais en solutions tamponnées à divers pH par un mélange «borax-acide borique» ou «hydroxyde de sodium-hydrogénophthalate de potassium». Ces substances ne gênent pas, elles ne forment ni complexe, ni composé insoluble.

Afin d'éviter la précipitation de l'hydroxyde d'argent, nous avons calculé approximativement, en partant du produit de solubilité

( $1,52 \cdot 10^{-8}$  à  $20^0$ ), le pH du début de précipitation de ce composé, pour diverses concentrations d'ions argent.

(Ag <sup>+</sup> )	$1,52 \cdot 10^{-1}$ M	$1,52 \cdot 10^{-2}$ M	$1,52 \cdot 10^{-3}$ M
pH	≤ 7	≤ 8	≤ 9

*Solutions utilisées.*

$\alpha$ -Nitroso- $\beta$ -naphтол:  $2,89 \cdot 10^{-2}$ -m. dans alcool à 94%.

Nitrate d'argent:  $2,32 \cdot 10^{-2}$ -m.

Tampon pH 5 :  $238,5 \text{ cm}^3$  NaOH 0,1-m. +  $500 \text{ cm}^3$  hydrogénophthalate de K 0,1-m.

Tampon pH 7,0:  $94 \text{ cm}^3$   $\text{H}_3\text{BO}_3$  0,2-m. +  $6 \text{ cm}^3$  borax 0,05-m.

Tampon pH 7,5:  $86 \text{ cm}^3$   $\text{H}_3\text{BO}_3$  0,2-m. +  $14 \text{ cm}^3$  borax 0,05-m.

Tampon pH 8,0:  $75 \text{ cm}^3$   $\text{H}_3\text{BO}_3$  0,2-m. +  $25 \text{ cm}^3$  borax 0,05-m.

Au cours des titrages, la variation maximum de pH a été de 0,2.

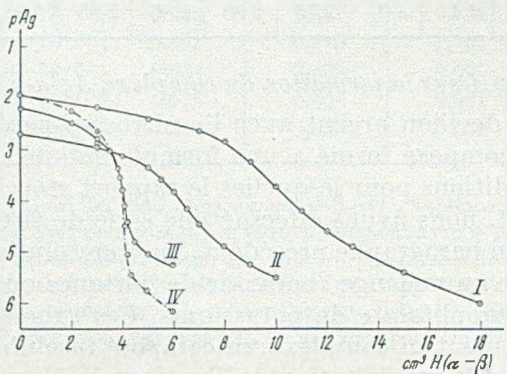
Les résultats sont donnés dans la figure et le tableau suivants:

Tableau.

	Courbe I	Courbe II	Courbe III	Courbe IV
Quantité totale d'argent en mg . . . . .	20	20	20	20
Volume init. en $\text{cm}^3$ . . . . .	10	55	20	10
pH . . . . .	5,0	7,0	7,5	8,0
Volume tampon ajouté en $\text{cm}^3$ . . . . .	15	50	15	15
Volume de H ( $\alpha - \beta$ ) ajouté au point d'inflexion . . . . .	9,75	6,30	4,08	4,08

Aspect du précipité	brun-rouge puis vert	brun-rouge puis vert	brun-rouge	brun-rouge
Rapport H ( $\alpha - \beta$ )/Ag au point d'inflexion . . . . .	2,4	1,55	1	1

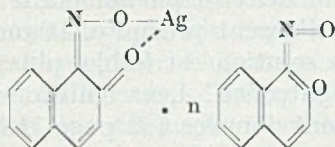
Courbes.



I — Tampon pH 5,0  
II — Tampon pH 7,0

III — Tampon pH 7,5  
IV — Tampon pH 8,0

Dans les solutions d'argent de concentration  $10^{-2}$  environ, il n'est pas possible d'obtenir un composé stable, de formule définie, à un pH inférieur à 7,5. Pour des valeurs plus faibles, il y a transformation progressive du complexe en un composé dont la teneur en  $\alpha$ -nitroso- $\beta$ -naphtol augmente avec l'acidité. Cette évolution est marquée par le fait que le précipité tout d'abord brun-rouge, passe peu à peu au vert, à la suite probablement d'un phénomène d'adsorption d' $\alpha$ -nitroso- $\beta$ -naphtol sur le complexe. Le nombre de molécules adsorbées dépend du pH de la solution. Afin de nous assurer que nous avons bien un phénomène d'adsorption, nous avons recueilli le précipité obtenu au point d'inflexion, au cours d'un titrage au pH 7. Nous l'avons séché et pesé. Sa composition correspond à l'expression  $(\alpha - \beta) \text{ Ag} \cdot x \text{ H}(\alpha - \beta)$ . L'opération a été répétée afin d'éliminer les particules adsorbées, le précipité a été lavé avec de l'alcool à 30% (milieu dans lequel le réactif est soluble), séché et pesé. On obtient alors un poids de substance correspondant au complexe  $\text{Ag}(\alpha - \beta)$  pur. On montre ainsi que le composé est formé d'un atome d'argent et d'une molécule d' $\alpha$ -nitroso- $\beta$ -naphtol, complexe stable, bien déterminé et reproductible. Dans certaines conditions, il adsorbe un nombre plus ou moins grand de molécules de réactif. En résumé, l'on peut dire que le précipité obtenu a la formule:



$n$  varie de 0 à 1,4 lorsque le pH passe 7,5 à 5;  $n = 0$  pour un pH  $\geq 7,5$ .

#### 4<sup>o</sup> Solubilité et constante du complexe $\alpha$ -nitroso- $\beta$ -naphtolate d'argent.

*Solubilité.* La solubilité du complexe est obtenue de la façon suivante: Un gramme de ce complexe est introduit dans un litre d'eau bidistillée de pH 7,1. Après plusieurs jours, le pAg déterminé au potentiomètre est égal à 4,4; mais, comme il s'agit probablement d'un complexe interne, on peut supposer qu'une partie importante des molécules dissoutes ne sont pas dissociées. Après avoir soigneusement filtré la solution, un volume déterminé a été évaporé. Le poids du résidu permet de calculer la solubilité pratique du complexe, soit  $S = 3,2 \cdot 10^{-4}$  mol.-g/l.

*Constante  $K_c$  du complexe.* La constante du complexe est donnée par l'expression:

$$K_c = \frac{[\text{Ag}'] [(\alpha - \beta)']}{[\text{Ag} (\alpha - \beta)]}$$

Elle a été évalué à partir d'une solution aqueuse du complexe, au moyen des données suivantes:

$$\text{Concentration totale d'argent en solution} = 3,2 \cdot 10^{-4}$$

$$\text{Activité de l'argent ionique } [\text{Ag}'] = 10^{-4,4} = 4 \cdot 10^{-5}$$

$$\text{pH} = 8.$$

Il nous faut évaluer la constante de dissociation de l' $\alpha$ -nitroso- $\beta$ -naphtol dans les conditions où nous travaillons, c'est-à-dire à un pH de 8. Nous avons vu que cette valeur varie en fonction du pH puisque notre réactif peut se présenter sous deux formes tauto-

mères. Nous estimons la valeur de cette constante à  $K_a = 10^{-8}$  dans les conditions de cette détermination.

De plus, nous confondons concentration et activité, puisque nous sommes en solution très diluée.

Nous pouvons écrire: la concentration du complexe d'argent en solution saturée  $3,2 \cdot 10^{-4}$  est égale à:

$$[H(\alpha - \beta)] + [(\alpha - \beta)'] + [(Ag(\alpha - \beta))] = 3,2 \cdot 10^{-4}.$$

D'autre part, la concentration totale d'argent  $3,2 \cdot 10^{-4}$  est donnée par l'expression:

$$[(Ag')] + [(Ag(\alpha - \beta))] = 3,2 \cdot 10^{-4};$$

enfin, nous disposons de la constante de dissociation de l'acide:

$$\frac{[H'][(\alpha - \beta)]}{[H(\alpha - \beta)]} = 10^{-8}.$$

Les calculs donnent  $K_c = 2,3 \cdot 10^{-6}$ .

### 5° Applications à l'analyse.

*Potentiométrie.* Les résultats qui précèdent, montrent que l'argent peut être dosé au moyen de l' $\alpha$ -nitroso- $\beta$ -naphthol avec une précision de 0,5%. L'étude des courbes de titrage, à diverses dilutions, non données ici, indique qu'il n'est pas possible d'effectuer ce titrage avec précision sur des solutions dont la concentration est inférieure à  $10^{-3}$ -m. D'autre part, il faut travailler en solution tampon à un pH suffisamment élevé pour éviter le phénomène d'adsorption, sans pourtant que l'hydroxyde d'argent précipite. D'une façon générale, plus la concentration de la solution est faible, plus le pH doit être élevé pour assurer un dosage précis. Les conditions de titrage potentiométrique de l'argent sont données à la page 1156.

*Gravimétrie.* Il a été possible, en se basant sur les observations faites dans la première partie de ce travail, de mettre au point rapidement une méthode de dosage gravimétrique. Elle a été donnée dans un article précédent<sup>1)</sup>.

### RÉSUMÉ.

La formation du composé argent- $\alpha$ -nitroso- $\beta$ -naphthol a été suivie au potentiomètre et au pH-mètre. Le précipité est formé du complexe  $\alpha$ -nitroso- $\beta$ -naphtholate d'argent auquel viennent s'adjoindre, par adsorption, un certain nombre de molécules du réactif. Les conditions de précipitation du complexe pur ont été recherchées. Elles dépendent du pH et de la concentration de la solution. D'autre part, la solubilité et la constante du complexe ont été évaluées. Ces diverses données ont permis la mise au point d'un dosage potentiométrique et d'un dosage gravimétrique de l'argent.

Genève, laboratoire de Chimie analytique et  
de Microchimie de l'Université.

<sup>1)</sup> Anal. chim. acta 3, 693 (1949).



## 148. Kristallisierte Mercaptale von D-Ribose, von D-Lyxose und Derivate des Galactose- und Glucose-dibenzyl-mercaptals

von E. Hardegger, E. Schreier und Z. El Hewehi.

(10. V. 50.)

Zur Identifizierung der Aldosen wurde schon mehrmals ihre Umwandlung in die gut kristallisierten Mercaptale vorgeschlagen, welche als Derivate der Carbonylform nicht die Isomerieerscheinungen<sup>1)</sup> anderer Zucker-Derivate zeigen. Für analytische Zwecke weisen die einheitlichen und stabilen Mercaptale der Aldosen demzufolge offenkundige Vorteile auf.

Wenn sich die Charakterisierung und Identifizierung der Aldosen als Mercaptale bisher nicht durchsetzen konnte, so scheint der Grund hierzu hauptsächlich in der etwas umständlichen Herstellungs- bzw. Isolierungsweise der Mercaptale zu liegen; die letzte, von *Wolfrom*<sup>2)</sup> für analytische Bestimmungen gegebene Vorschrift erfordert bis zu den reinen Mercaptalen etwa 5—7 verschiedene Operationen.

Unsere vor mehreren Jahren begonnenen Untersuchungen führten bald zu einer ebenso einfachen wie sauberen Herstellungsweise für Aldose-mercaptale<sup>3)</sup>. Danach wird die Suspension der fein pulverisierten Aldose in einer Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan<sup>4)</sup> und überschüssigem Mercaptan bis zur vollständigen Auflösung geschüttelt<sup>5)</sup>. Nach Abdampfen der flüchtigen Anteile des Reaktionsgemisches finden sich die Mercaptale meist in kristallisierter, schon recht reiner Form als Rückstand. Die in der Pentose- und Hexose-Reihe erprobte Methodik wird im experimentellen Teil dieser Arbeit für die Bereitung der bis anhin noch unbekannt, kristallisierten Methyl-, Benzyl- und Äthylen-mercaptale der D-Ribose (I, Ia, Ib) und der D-Lyxose (II, IIa, IIb) beschrieben<sup>6)</sup>. Die auf üblichem Wege mit

<sup>1)</sup> Zum Beispiel  $\alpha,\beta$ -, Pyranose- und Furanose-Formen der Acetate, Stellungsisomere der Isopropylidenverbindungen, Mutarotation der Hydrazone etc.

<sup>2)</sup> *M. L. Wolfrom, M. R. Newlin & E. E. Stahly*, Am. Soc. 53, 4379 (1931); *M. L. Wolfrom & J. V. Karabinos*, Am. Soc. 67, 500 (1945).

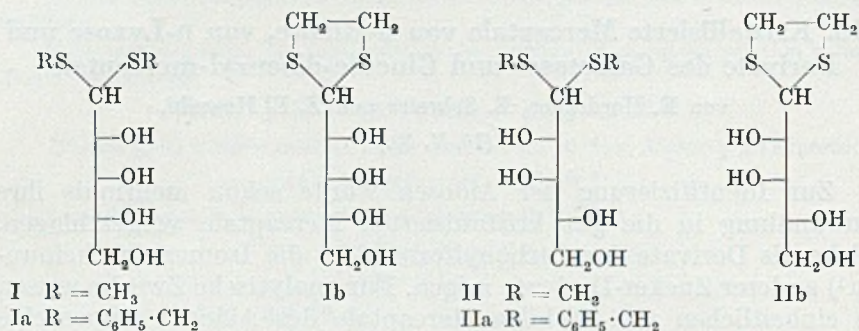
<sup>3)</sup> Vgl. dazu die Mercaptanolyse des Streptomycins, *F. A. Kühn, E. H. Flynn, N. G. Brink & K. Folkers*, Am. Soc. 68, 2096 (1946); *J. R. Hooper, L. H. Klemm, W. J. Polglase & M. L. Wolfrom*, Am. Soc. 68, 2120 (1946); Am. Soc. 69, 1052 (1947); *R. U. Lemieux, W. J. Polglase, C. W. de Walt & M. L. Wolfrom*, Am. Soc. 68, 2747 (1946).

<sup>4)</sup> Für optimale Ausbeuten an Mercaptal ist je nach Aldose und Mercaptan eine 6—15-proz. Lösung erforderlich. — Mit HCl gesättigtes Dioxan zeigte im Verlauf von 30 Tagen bei 20° kaum eine Veränderung des Titers.

<sup>5)</sup> Schütteln in inerter Atmosphäre (N<sub>2</sub> oder CO<sub>2</sub>) bot keine Vorteile.

<sup>6)</sup> Als einziges kristallisiertes Mercaptal der D-Ribose wurde inzwischen D-Ribose-diäthyl-mercaptal von *G. W. Kenner, H. J. Rodda & A. R. Todd*, Soc. 1949, 1616, beschrieben. Von D-Lyxose ist ebenfalls nur das kristallisierte Diäthyl-mercaptal bekannt; vgl. *M. L. Wolfrom & F. B. Moody*, Am. Soc. 62, 3465 (1940).

Acetanhydrid und Pyridin hergestellten Acetyl-Derivate von Ia, II, IIa, IIb konnten ebenfalls in kristallisierter Form gewonnen werden.



Besonderen Hinweis verdient in diesem Zusammenhang die Verschiebung der optischen Drehung bei der Acetylierung der Dibenzylmercaptale um ca. 100° nach den negativen Werten bei D-Ribose und um ca. 200° nach den positiven Werten bei D-Lyxose. In Übereinstimmung mit diesen aussergewöhnlich grossen Differenzen stehen Messungen am Dibenzylmercaptal der Glucose<sup>1)</sup> mit  $[\alpha]_D = -98^\circ$  (in Pyridin) und dessen Pentaacetat<sup>2)</sup> ( $[\alpha]_D = +32^\circ$  in Feinsprit).

Mehrere der hier beschriebenen Präparate enthielten Kristallmethanol, von dem sie am einfachsten durch Schmelzen oder Destillieren im Hochvakuum befreit werden konnten. Wie wir fanden, gelingt auch die Destillation bzw. Sublimation der freien Mercaptale, sogar in der Hexose-Reihe, im Hochvakuum zwischen 130° und 220°<sup>3)</sup> ohne Zersetzung<sup>4)</sup>.

Nach E. Fischer<sup>5)</sup> werden die Mercaptale der Aldosen von Quecksilber(II)-chlorid oder von Silbernitrat schon bei 20° in Mercaptane und Aldosen gespalten; präparativ wird die Spaltung in Aceton-Wasser in Gegenwart von Cadmiumcarbonat durchgeführt<sup>6)</sup>. Die Fähigkeit der Aldosemercaptale, sich mit Quecksilber(II)-chlorid und anderen Schwermetallsalzen zu relativ stabilen Additionsverbindungen zu vereinigen, deren Herstellung am Beispiel von HgCl<sub>2</sub>-Galactose-dibenzylmercaptal beschrieben wird, erschien daher höchst überraschend.

Den orientierungshalber hergestellten Penta-p-nitrobenzoaten des Galactose- und des Glucose-dibenzylmercaptals sowie dem Ga-

<sup>1)</sup> E. Pacsu, B. 57, 851 (1924).

<sup>2)</sup> W. Schneider, J. Sepp & O. Stiehler, B. 51, 229 (1918).

<sup>3)</sup> Temperatur des Luftbades.

<sup>4)</sup> Im allgemeinen können Verbindungen der Zucker-Reihe, die mehr als 3 freie Oxygruppen enthalten, kaum mehr ohne Zersetzung destilliert werden.

<sup>5)</sup> B. 27, 676 (1894).

<sup>6)</sup> Z. B. P. A. Levene & G. M. Meyer, J. Biol. Chem. 69, 175 (1926); M. L. Wolfrom, Am. Soc. 51, 2188 (1929).

lactose-dibenzyl-mercaptopentaphenylurethan dürfte kaum analytische Bedeutung zukommen.

Wir danken der *Rockefeller Foundation* in New York für die Unterstützung dieser Arbeit.

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

D-Ribose-dimethyl-mercaptopentaphenylurethan (I) und D-Lyxose-dimethyl-mercaptopentaphenylurethan (II).

1,5 g (= 10 Millimol) D-Ribose, bzw. D-Lyxose wurden in einer Lösung von 1 g HCl-Gas in 10 cm<sup>3</sup> absolutem Dioxan suspendiert. Die farblose Mischung wurde nach Zugabe von 1,2 g (= 25 Millimol) Methylmercaptopentaphenylurethan im geschlossenen Gefäß bei 20° geschüttelt. Nach 30 Minuten war die Pentose aufgelöst; die klare Lösung hatte eine gelbliche bis weinrote Farbe angenommen. Nach einstündigem Schütteln wurden die flüchtigen Anteile im Vakuum abgedampft. Der gelbliche, ölige Rückstand wurde mit wenig Methanol angespritzt, worauf das Mercaptopentaphenylurethan I, bzw. II kristallisierte. Für das Umkristallisieren der Mercaptopentaphenylurethane eignen sich Mischungen von Methanol-Benzol, Methanol-Äther, Chloroform-Äther, Chloroform-Benzol. Die reinen Präparate wogen 1,4–1,5 g, d. h. 60–66% der Theorie. Die Mercaptopentaphenylurethane I und II sind leicht löslich in Wasser, Alkohol, Dioxan, Pyridin.

D-Ribose-dimethyl-mercaptopentaphenylurethan (I) schmolz bei 78°. Das 48 Stunden bei 20° im Hochvakuum getrocknete Analysenpräparat enthielt  $\frac{1}{2}$  Mol Kristall-Methanol.

3,971; 3,771; 4,635 mg Subst. verbrauchten 3,250; 3,066; 3,782 cm<sup>3</sup> 0,02-n. KJO<sub>3</sub>

C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>,  $\frac{1}{2}$  CH<sub>3</sub>OH Ber. S 26,24% Gef. S 26,3; 26,07; 26,16%

Für die CH-Bestimmung wurde das Analysenpräparat im Hochvakuum geschmolzen.

3,675 mg Subst. gaben 4,950 mg CO<sub>2</sub> und 2,260 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> Ber. C 36,82 H 7,06% Gef. C 36,75 H 6,88%

$[\alpha]_D = -21^\circ$  (c = 1,3 in Wasser)

= -9,5° (c = 1,4 in Feinsprit)

D-Lyxose-dimethyl-mercaptopentaphenylurethan (II) wurde aus Methanol-Benzol umkristallisiert. Das bei 102–103° schmelzende Analysenpräparat wurde 48 Stunden bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

3,840 mg Subst. gaben 5,160 mg CO<sub>2</sub> und 2,474 mg H<sub>2</sub>O

4,790 mg Subst. verbrauchten 4,197 cm<sup>3</sup> 0,02-n. KJO<sub>3</sub>

C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> Ber. C 36,82 H 7,06 S 28,09%

Gef. „ 36,67 „ 7,21 „ 28,09%

$[\alpha]_D = +6^\circ$  (c = 2 in Feinsprit)

Tetraacetat: 1 g Mercaptopentaphenylurethan II wurde in 10 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst und nach Zugabe von 10 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid 24 Stunden bei 20° gehalten. Die Mischung wurde auf 50 g Eis gegossen und nach 1 Stunde mit Äther ausgeschüttelt. Das neutral gewaschene Tetraacetat schmolz nach dem Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther bei 98–99°. Das Analysenpräparat wurde 48 Stunden bei 40° getrocknet.

3,768 mg Subst. gaben 6,288 mg CO<sub>2</sub> und 2,108 mg H<sub>2</sub>O

4,030 mg Subst. verbrauchten 2,005 cm<sup>3</sup> 0,02-n. KJO<sub>3</sub>

C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub> Ber. C 45,44 H 6,26 S 16,18%

Gef. „ 45,54 „ 6,26 „ 15,95%

$[\alpha]_D = +37,5^\circ$  (c = 1 in Feinsprit)

D-Ribose-dibenzyl-mercaptopentaphenylurethan (Ia) und D-Lyxose-dibenzyl-mercaptopentaphenylurethan (IIa).

Die Herstellung und Aufarbeitung der Dibenzyl-mercaptopentaphenylurethane Ia und IIa erfolgte wie jene der Dimethyl-mercaptopentaphenylurethane I und II. Die Ansätze wurden mit je 3,1 g Benzyl-mercaptopentaphenylurethan 20–24 Stunden bei 20° geschüttelt. Die Kristallisation der Mercaptopentaphenylurethane gelang aus einer Mischung von Äther-Petroläther. Die aus Benzol oder Benzol-Petroläther umkristallisierten Präparate wogen 2,8–3,1 g (75–82% der Theorie).

<sup>1)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

D-Ribose-dibenzyl-mercaptal (Ia) schmolz bei 80° und wurde zur Analyse 48 Stunden bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

3,666 mg Subst. gaben 8,017 mg CO<sub>2</sub> und 2,135 mg H<sub>2</sub>O

4,170 mg Subst. verbrauchten 2,157 cm<sup>3</sup> 0,02-n. KJO<sub>3</sub>

C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> Ber. C 59,97 H 6,36 S 16,85%

Gef. .. 59,67 .. 6,52 .. 16,58%

[α]<sub>D</sub> = -19° (c = 1,7 in Feinsprit)

= -20° (c = 2,3 in Methanol)

Tetraacetat: Das mit Pyridin-Acetanhydrid acetylierte Mercaptal Ia schmolz nach dem Umkristallisieren aus Methanol-Wasser bei 75°. Das 48 Stunden bei 20° im Hochvakuum getrocknete Acetat enthielt ½ Mol. Kristall-Methanol.

3,676 mg Subst. gaben 7,885 mg CO<sub>2</sub> und 2,047 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>, ½ CH<sub>3</sub>OH Ber. C 58,48 H 6,07% Gef. C 58,54 H 6,23%

Das im Hochvakuum geschmolzene, auf 95° erhitzte Präparat wurde nochmals analysiert.

3,718 mg Subst. gaben 8,043 mg CO<sub>2</sub> und 1,986 mg H<sub>2</sub>O

5,110 mg Subst. verbrauchten 1,870 cm<sup>3</sup> 0,02-n. KJO<sub>3</sub>

C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub> Ber. C 59,10 H 5,87 S 11,69%

Gef. .. 59,04 .. 5,98 .. 11,73%

[α]<sub>D</sub> = -115° (c = 1,5 in Feinsprit)

= -97° (c = 1,9 in Chloroform)

D-Lyxose-dibenzyl-mercaptal (IIa) schmolz bei 105°. Das Analysenpräparat wurde 48 Stunden bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

3,776; 3,830 mg Subst. gaben 8,288; 8,400 mg CO<sub>2</sub> und 2,178; 2,156 mg H<sub>2</sub>O

5,330 mg Subst. verbrauchten 2,788 cm<sup>3</sup> 0,02-n. KJO<sub>3</sub>

C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> Ber. C 59,97 H 6,36 S 16,85%

Gef. .. 59,90; 59,85 .. 6,46; 6,30 .. 16,77%

[α]<sub>D</sub> = -1,5° (c = 1 in Feinsprit)

= -26° (c = 2 in Pyridin)

Tetraacetat: Das aus IIa mit Acetanhydrid-Pyridin hergestellte, aus Methanol unkristallisierte Präparat schmolz bei 104°. Zur Analyse wurde das Tetraacetat 24 Stunden bei 50° im Hochvakuum getrocknet.

3,720 mg Subst. gaben 7,938 mg CO<sub>2</sub> und 1,933 mg H<sub>2</sub>O

3,674; 7,367 mg Subst. verbrauchten 1,301; 2,579 cm<sup>3</sup> 0,02-n. KJO<sub>3</sub>

C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>, ½ CH<sub>3</sub>OH Ber. C 58,48 H 6,03 S 11,36%

Gef. .. 58,23 .. 5,81 .. 11,35; 11,23%

Für die folgende CH- und S-Bestimmung wurde das Tetraacetat bei 150° im Hochvakuum sublimiert.

3,770 mg Subst. gaben 8,154 mg CO<sub>2</sub> und 1,994 mg H<sub>2</sub>O

5,150 mg Subst. verbrauchten 1,870 cm<sup>3</sup> 0,02-n. KJO<sub>3</sub>

C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub> Ber. C 59,10 H 5,87 S 11,69%

Gef. .. 59,02 .. 5,92 .. 11,64%

[α]<sub>D</sub> = +174° (c = 2,1 in Chloroform)

= +203° (c = 1,0 in Feinsprit)

D-Ribose-äthylen-mercaptal (Ib) und D-Lyxose-äthylen-mercaptal (IIb).

Zur Herstellung der Äthylen-mercaptale Ib und IIb wurden je 1,5 g D-Ribose, bzw. D-Lyxose mit 10 cm<sup>3</sup> einer 6-proz. Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan und 1,25 cm<sup>3</sup> 1,2-Äthan-dithiol 20—24 Stunden bei Zimmertemperatur geschüttelt. Die Aufarbeitung erfolgte wie jene der Dimethyl-mercaptale I und II. Die Ausbeuten an Ib und IIb betrugen 1,7—1,9 g (75—85% der Theorie).

D-Ribose-äthylen-mercaptal (Ib) schmolz nach dem Umkristallisieren aus Methanol-Benzol bei 108°. Die 48 Stunden bei 18° im Hochvakuum getrocknete Substanz enthielt  $\frac{1}{2}$  Mol Kristall-Methanol.

3,435 mg Subst. verbrauchten 2,807 cm<sup>3</sup> 0,02-n. KJO<sub>3</sub>  
 C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>,  $\frac{1}{2}$  CH<sub>3</sub>OH Ber. S 26,39% Gef. S 26,20%

Für die weiteren CH- und S-Bestimmungen wurde das Analysenpräparat bei 120° im Hochvakuum destilliert.

3,704; 3,978 mg Subst. gaben 5,021; 5,434 mg CO<sub>2</sub> und 2,022; 2,236 mg H<sub>2</sub>O  
 4,190 mg Subst. verbrauchten 3,715 cm<sup>3</sup> 0,02-n. KJO<sub>3</sub>

C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> Ber. C 37,15 H 6,23 S 28,33%  
 Gef. „ 37,00; 37,27 „ 6,11; 6,29 „ 28,43%

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -21° (c = 1,8 in Pyridin)  
 = -25° (c = 2,7 in Methanol)  
 = -29° (c = 1,2 in Feinsprit)

D-Lyxose-äthylen-mercaptal (IIb) schmolz nach dem Umkristallisieren aus Methanol-Benzol bei 141°. Das Analysenpräparat wurde 48 Stunden bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

3,870 mg Subst. gaben 5,248 mg CO<sub>2</sub> und 2,107 mg H<sub>2</sub>O  
 4,580 mg Subst. verbrauchten 4,011 cm<sup>3</sup> 0,02-n. KJO<sub>3</sub>

C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> Ber. C 37,15 H 6,23 S 28,33%  
 Gef. „ 37,01 „ 6,09 „ 28,08%

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +12,5° (c = 0,8 in Feinsprit)

Tetraacetat: Das aus Benzol-Äther umkristallisierte, bei 83° schmelzende Analysenpräparat wurde bei 140° im Hochvakuum destilliert.

3,763 mg Subst. gaben 6,303 mg CO<sub>2</sub> und 1,850 mg H<sub>2</sub>O  
 4,804; 4,672 mg Subst. verbrauchten 2,440; 2,366 cm<sup>3</sup> 0,02-n. KJO<sub>3</sub>

C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub> Ber. C 45,67 H 5,62 S 16,26%  
 Gef. „ 45,71 „ 5,50 „ 16,28; 16,24%

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +39° (c = 0,8 in Feinsprit)

#### Additionsverbindung des Galactose-dibenzyl-mercaptals mit Quecksilber(II)-chlorid<sup>1)</sup>.

Eine Lösung von 0,4 g Galactose-dibenzyl-mercaptal in 15 cm<sup>3</sup> heissem Alkohol wurde zu einer heissen Lösung von 0,3 g HgCl<sub>2</sub> in 20 cm<sup>3</sup> Alkohol gegeben. Nach dem Erkalten der Mischung wurde die in quantitativer Ausbeute gebildete, in Nadeln kristallisierte Additionsverbindung abfiltriert. Das analysenreine Präparat vom Smp. 180–181° (u. Zers.)<sup>2)</sup> wurde 48 Stunden bei 20° im Hochvakuum getrocknet. Die Additionsverbindung kann ohne Zersetzung aus Dioxan umkristallisiert werden; man erhält sie daraus in würfelförmigen Kristallen.

5,540; 4,638 mg Subst. verbrauchten 1,606; 1,371 cm<sup>3</sup> 0,02-n. KJO<sub>3</sub>  
 C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>, HgCl<sub>2</sub> Ber. S 9,40% Gef. S 9,29; 9,48%

<sup>1)</sup> Aus D-Ribose-dibenzyl-mercaptal und HgCl<sub>2</sub> wurde eine bei 183° (u. Zers.) schmelzende, aus D-Lyxose-dibenzyl-mercaptal und HgCl<sub>2</sub> eine Additionsverbindung vom Smp. 173–175° (u. Zers.) erhalten.

PdCl<sub>2</sub> gibt mit Aldose-mercaptalen ebenfalls kristallisierte, etwas schwerer lösliche, orange gefärbte Additionsverbindungen, die aus Aceton-Petroläther umkristallisiert werden können. AuCl<sub>3</sub> führt zu gelb bis orange gefärbten, leichter zersetzlichen, in organischen Lösungsmitteln im allgemeinen unlöslichen Additionsverbindungen.

<sup>2)</sup> Die Zersetzung erfolgt ohne Verfärbung und ohne Gasentwicklung. Als im Hochvakuum flüchtiges Zersetzungsprodukt wurde Dibenzylsulfid identifiziert; der nicht flüchtige Anteil wurde noch nicht untersucht.

## Galactose-dibenzyl-mercaptopenta-p-nitrobenzoat.

Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1 g Galactose-dibenzyl-mercaptopenta-p-nitrobenzoat in 12 cm<sup>3</sup> Pyridin wurden 2,5 g p-Nitrobenzoylchlorid gegeben. Die Mischung wurde 6 Stunden bei 20° gehalten, dann 10 Minuten auf 100° erwärmt und nach dem Erkalten in 500 cm<sup>3</sup> Eiswasser gegossen. Der weisse Niederschlag wurde abfiltriert, in Chloroform aufgenommen und mit verdünnter HCl, gesättigter KHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand durch Waschen mit Aceton von gelblichen Nebenprodukten befreit. Das aus Chloroform umkristallisierte Penta-p-nitrobenzoat (2,1 g) schmolz bei 209°. Das Analysenpräparat wurde 24 Stunden bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

4,146 mg Subst. gaben 8,704 mg CO<sub>2</sub> und 1,284 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>55</sub>H<sub>41</sub>O<sub>20</sub>S<sub>2</sub>N<sub>5</sub> Ber. C 57,12 H 3,57% Gef. C 57,29 H 3,47%

Das Präparat ist unlöslich in Äther, schwer löslich in Methanol, Alkohol, Tetra-chlorkohlenstoff und Aceton; aus heissem Methylcellosolve lässt es sich gut kristallisieren.

## D-Galactose-dibenzylmercaptopenta-phenylurethan.

1 g Galactose-dibenzyl-mercaptopenta-phenylurethan wurde in 10 cm<sup>3</sup> Dioxan gelöst und zur Lösung bei 10° 1,5 g Phenylisocyanat und ein kleines Stück Natrium gegeben. Die Mischung wurde 1 Stunde am Rückfluss gekocht, im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Pyridin-Methanol umkristallisiert. Das bei 255° (u. Zers.) schmelzende Analysenpräparat wurde 36 Stunden bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

3,842 mg Subst. gaben 9,221 mg CO<sub>2</sub> und 1,788 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>55</sub>H<sub>51</sub>O<sub>10</sub>S<sub>2</sub>N<sub>5</sub> Ber. C 65,65 H 5,11% Gef. C 65,50 H 5,21%

## Glucose-dibenzylmercaptopenta-p-nitrobenzoat.

Das wie Galactose-dibenzylmercaptopenta-p-nitrobenzoat hergestellte Präparat (1,4 g) wurde aus Essigester bzw. Methanol umkristallisiert. Das bei 134° schmelzende Analysenpräparat wurde 24 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

3,882 mg Subst. gaben 8,136 mg CO<sub>2</sub> und 1,290 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>55</sub>H<sub>41</sub>O<sub>20</sub>S<sub>2</sub>N<sub>5</sub> Ber. C 57,14 H 3,57% Gef. C 57,21 H 3,72%

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

## Zusammenfassung.

Die noch unbekanntesten Methyl-, Benzyl- und Äthylenmercaptopenta-phenylurethane der D-Ribose und der D-Lyxose wurden durch starke Vereinfachung der bisherigen Herstellungsweise in kristallisierter Form bereitet und zum Teil in kristallisierte Acetyl-Derivate umgewandelt. Auf die Destillier- bzw. Sublimierbarkeit der Aldose-mercaptopenta-phenylurethane im Hochvakuum und auf Besonderheiten der optischen Drehung der Dibenzyl-mercaptopenta-phenylurethane und ihrer Acetate wird erstmals hingewiesen. Aus Galactose-dibenzyl-mercaptopenta-phenylurethan wird eine relativ beständige, gut kristallisierte Additionsverbindung mit Quecksilber(II)-chlorid hergestellt und gezeigt, dass analoge Verbindungen auch aus anderen Aldose-mercaptopenta-phenylurethanen mit Schwermetallsalzen gewonnen werden können. Von Galactose- und Glucose-dibenzyl-mercaptopenta-phenylurethan werden ein Pentaphenylurethan und 2 Penta-p-nitrobenzoate beschrieben.

## 149. Untersuchungen an Küpenfärbungen

von R. Haller.

(10. V. 50.)

Im Jahre 1925<sup>1)</sup> habe ich über ein eigenartiges Verhalten von Färbungen auf vegetabilischen Gespinnstfasern berichtet, welche in einer mehr oder weniger kräftigen, aber stets feststellbaren Verlagerung des auf der Faser fixierten Farbstoffes, beim Erhitzen der Färbung in Wasser unter Druck beobachtet werden kann. Besonders prägnant war die Erscheinung an Färbungen mit Küpenfarbstoffen, beispielsweise Indigo und an denen mit unlöslichen Azofarbstoffen. In beiden Fällen bildete der sich verlagernde Farbstoff, besonders im Lumen der Baumwollfaser, wohlausgebildete Kristalle, was besonders auffallend bei der Indigofärbung war, welche bekanntlich eine reine Appositionsfärbung darstellt, und bei der normalerweise im Lumen keine oder nur Spuren von Farbstoffablagerungen feststellbar sind. Dieses Verhalten der in Indigo gefärbten Baumwollfaser veranlasste mich zu der vorliegenden Untersuchung, da die Bildung wohlausgebildeter Kristalle im Lumen zunächst durchaus rätselhaft erscheint. Vor allem muss, um diese Kristallbildung im Lumen zu erklären, angenommen werden, dass die Zellwand der Faser unter den Bedingungen der „physikalischen Kondensation“, wie ich die Erscheinung benannt habe, für Farbstoffteilchen permeabel sein muss. Dass dieselbe in Wasser unter Druck einen abnormalen Quellungszustand annimmt, liegt durchaus im Bereich der Möglichkeit, obwohl experimentelle Belege dafür, in Anbetracht der sehr erschwerten Beobachtungsmöglichkeiten, nicht beigebracht werden konnten. Nehmen wir aber an, dass Teilchen des Farbstoffes in diesem Zustand in der Tat in die Micellarinterstitien eindringen und so bis ins Lumen gelangen, so ist damit immer noch nicht erklärt, auf welcher Ursache die Kristallbildung beruht, denn Indigo, als in Wasser unlösliche Substanz, ist aus diesem Medium niemals in Kristallen erhalten worden. Dass man Indigotin aus Eisessig, Nitrobenzol, Anilin und Pyridin kristallisiert erhalten kann, ist bekannt genug; dass auch Sublimation zur Bildung von schönen Kristallen führt, weiss man ebenfalls. Ohne allem Zweifel bleibt aber die Tatsache bestehen, dass der grösste Teil des Indigo in Substanz die Zellwand der Baumwollfaser passiert hat und auf diesem Wege bis ins Lumen gelangt ist. Zweck der vorliegenden Studie soll es sein, zu versuchen, diese rätselhaften Verhältnisse zu klären.

<sup>1)</sup> Mell. Textilberichte 6, 664 (1925); Cellulosechemie 6, 189 (1925); Helv. 17, 761 (1934).

Zunächst wäre es denkbar, dass Indigotin in Wasser unter den Bedingungen, unter denen die „physikalische Kondensation“ vorgenommen wurde, bei 190° in der Dauer von 20 Stunden — für Indigo genügt zwar eine niedrigere Temperatur und kürzere Zeit, einstündiges Erhitzen bei 120° — vollständig oder teilweise in Lösung gehen könnte. Diesbezügliche Versuche mit einer Suspension von Indigo rein B. A. S. F. ergaben aber ein absolut negatives Resultat. Dagegen könnte allenfalls die Gegenwart von Baumwolle irgendeinen Einfluss ausüben. Auch hier war von einer Lösung keine Spur festzustellen; die mitbehandelten Baumwollfasern zeigten weder auf der Oberfläche noch im Lumen auch nur eine Spur von Farbstoffablagerung. Hier ist aber der auf der Faser fixierte Indigo in einem vollkommen andern Zustand als derjenige vor der Verküpfung. Aus einer wässrigen Suspension von Indigo wird man, auch wenn man sich bestrebt, die höchstmögliche Dispersion zu erzielen, niemals eine brauchbare Färbung erhalten. Erst durch die Verküpfung, in welcher der Indigo auf dem Umweg über den sich in kolloider Zerteilung befindlichen Leukoindigo fixiert wird, sind die Bedingungen für die Aufnahme des Farbstoffes durch die Faser geschaffen. Auch hier, wie bei den meisten Baumwollfarbstoffen, ist die mehr oder weniger befriedigende Färbung eine Funktion der Dispersität der färbenden Substanz im wässrigen Medium. Dass dieser Dispersitätsgrad vom Charakter des Farbstoffes einerseits, andererseits von der Art der Faser abhängig ist, wissen wir schon lange. Man spricht daher mit Recht vom „optimalen Dispersitätsgrad“, der je nach dem Farbstoff und der Faser verschiedene Grösse hat. Für die Küpenfarbstoffe im allgemeinen und für den uns hier zunächst interessierenden Indigo im besonderen, erzielt man diesen „optimalen Dispersitätsgrad“ durch den Vorgang der Verküpfung. Aus den in der Küpenflüssigkeit aus dem Indigotin sich bildenden Leukoindigoteilchen von sehr hoher Dispersion, wird durch Agglomeration auf der Faseroberfläche durch die Wirkung der *van der Waal'schen* Adhäsionskräfte der homogene Farbstoffüberzug gebildet, den wir als Färbung bezeichnen. Die chemische Umwandlung von Indigotin in Leukoindigo hat also nur die Bedeutung einer Dispersitätsveränderung; sie hat nichts zu tun mit einer chemischen Verbindung Faser-Farbstoff, wie früher angenommen wurde. Auf Grund dieser Überlegungen haben wir also das Recht, den Zustand des Farbstoffes auf der Faser in physikalischer Hinsicht als vom Farbstoff als Ausgangsprodukt für die Verküpfung verschieden anzusehen.

Eine Zwischenstufe zwischen Indigotin in Substanz und Leukoindigo besitzen wir nun im „kolloiden Indigo“, wie er seinerzeit von *Möhlau* unter Verwendung von Spaltungsprodukten des Eiweiss, der als Schutzkolloid sehr wirksamen Protalbinsäure und Lysalbinsäure, dargestellt wurde<sup>1)</sup>. Das Färbevermögen dieses kolloiden Indigos ist

<sup>1)</sup> Zeitschrift für Farben und Textilchemie 1903, 25.



gering und die Substantivität sehr schwach. *Möhlau* gibt an, wie man mit diesem Produkt färben kann. Er imprägniert die Faser mit der blauen, opaken Lösung, presst ab und legt in verdünnte Schwefelsäure ein, veranlasst also so eine typische Elektrolytfällung, was zweifelsohne auch eine Verringerung der Dispersität zur Folge hat. Um eine nur halbwegs befriedigende Intensität der Färbung zu erzielen, ist man gezwungen, den Vorgang des öftern zu wiederholen. Im Prinzip entspricht dieses Vorgehen zwar dem bei der Küpfenfärberei, nur dass hier die Substantivität des Leukoindigo viel höher ist als beim kolloiden Indigo, daher die Anzahl der Züge, um zu einer mittleren Färbung zu gelangen, geringer sein kann.

Ich habe eine Färbung mit kolloidem Indigo nach etwa zehnmaliger Teilfärbung untersucht. Die Färbung lässt sich kaum über den Ton einer hellen Indigofärbung intensivieren. Unter dem Mikroskop zeigt die Faser eine kaum merkbare Färbung. Dass mit kolloidem Indigo nach *Möhlau* „jede gewünschte Nuance erzielbar“ ist, entspricht nicht den Tatsachen. Auch eine Färbung unter Zusatz von Kochsalz bei 90°, in Anlehnung an die Verfahren der substantiven Färbung, zeitigt keine bessern Resultate. Die mit dieser Färbung vorgenommene physikalische Kondensation, und zwar in der Dauer von 1 Stunde bei 120°, welche Bedingungen für normale Indigofärbungen zur Kondensation ausreichen, zeigt selbstredend eine vollkommene Agglomeration, doch sind die Teilchen wegen der verschwindend kleinen Menge des auf der Faser befindlichen Pigmentes nur sehr sporadisch über die Faser verteilt und schwer zu differenzieren. Es war nun zu untersuchen, wie sich kolloider Indigo in Gegenwart von Baumwollfasern in wässriger Lösung bei 120° in der Dauer von 1 Stunde verhält. Nach der Prozedur war auch hier von einem Eindringen von Farbstoff in die Substanz der Faser keine Spur festzustellen. Die Indigopartikel, vermutlich ihrerseits durch Agglomeration aus der kolloiden Lösung entstanden, waren deutlich neben den völlig farbstofffreien Fasern zu erkennen.

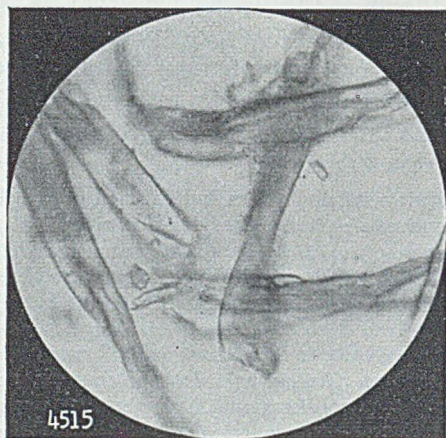
Unterwirft man aber kolloiden Indigo in wässriger Lösung in Gegenwart von Baumwollfasern der Kondensation bei 190° in der Dauer von 20 Stunden, so bleibt die Faser in ihrer Struktur vollkommen erhalten, zeigt aber eine gelbbraune Färbung. Man stellt im Lumen der Faser eigentümliche braune, tröpfchenartige Gebilde fest, welche unzweifelhaft durch die Zellwand ins Lumen gelangt sind und deren Charakter nicht festgestellt werden konnte. Es kann vermutet werden, dass es sich hier um Spaltungsprodukte der als Schutzkolloide verwendeten Lysalbinsäure oder Protalbinsäure handeln könnte. Diese Vermutung hat einen gewissen Rückhalt darin, dass die Faser bei Behandlung mit Jod-Kaliumjodid eine intensiv braune Färbung der Inhaltmassen des Lumens zeigt. Zweifellos erfolgt unter den Kondensationsbedingungen eine Abspaltung des Schutzkolloids, wahrscheinlich unter Zersetzung des Indigos, von dem weder auf der Faser noch im Lumen der Faser eine Spur zu finden ist. Die Spaltprodukte des Schutzkolloids, denn sicher sind es diese, findet man ausserhalb und innerhalb der Faser als tropfenförmige Gebilde.

Eine normale Indigofärbung, 3 Züge aus einer Küpe von 1–2 g/l Farbstoff, der Kondensation 20 Stunden bei 190° unterworfen, zeigt merkwürdigerweise einen Zerfall der Faser in Bruchstücke. Diese letzteren aber zeigen ausnahmslos die völlige Agglomeration der Teilchen in ganz besonders hoher Konzentration im Lumen der Faser.

Um nun zu untersuchen, wie die physikalische Kondensation auf die ungefärbte, einerseits native, andererseits gebleichte Baumwolle wirkt, wurden beide Fasern bei 190° 20 Stunden lang in Wasser erhitzt. Das Resultat dieser Prozedur war tatsächlich übereinstimmend mit dem, welches erhalten wurde bei der Behandlung der in Indigo gefärbten Faser: Zerfall in Bruchstücke, wie ich ihn seinerzeit bei der Karbonisation von Baumwolle mit Salzsäure von 10° Bé erhielt, und die ich damals im Lichtbild festgehalten habe<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> Helv. 20, 201 (1937), Tafel I, Fig. 1.

Es wäre nun keineswegs unmöglich, dass die Zellulose bei der Operation der Kondensation gewisse chemische Veränderungen erlitten hätte. Daher wurden entstandene Bruchstücke auf das Vorhandensein von Oxyzellulose oder Hydrozellulose, die einzigen Zellulosemodifikationen, welche unter den gekennzeichneten Bedingungen entstanden sein können, untersucht.



Vergrößerung 1:388

Fig. 1.

Baumwollfaser nach Behandlung in Wasser.  
20 Stunden bei 190°. Zerfall in Bruchstücke.

Die Bruchstücke färben sich in Zinkchlorid-Jod violett, in Jod, wobei das Jod als alkoholische Jodlösung zur Anwendung kommt, dann konz. Schwefelsäure färben sie sich normalerweise indigoblau. In konz. Natronlauge quellen dieselben und zeigen eigenartigerweise Querrisse, wie sie beispielsweise Bruchstücke in Säuren karbonisierter Baumwolle zeigen. Behandelt man die Bruchstücke mit schwach essigsaurer Stannochloridlösung unter dem Deckglas, wäscht ca.  $\frac{1}{2}$  Stunde gründlich aus und lässt dann verdünnte Goldehloridlösung zufließen, so nehmen diese Bruchstücke eine blasser rotbraune Färbung an. In Ferrichlorid-Ferrieyankalium zeigt die gebleichte Baumwolle kaum eine Färbung, die aus der nativen Baumwolle entstandenen Bruchstücke aber nehmen, wohl infolge einer Verlagerung der die Cuticula normalerweise inkrustierenden Hemizellulosen, eine merkliche grüne Färbung an. Die Reaktion mit Ferrosulfat, dann Ferrocyankalium, zeigt keine Färbung der Faserbruchstücke. Bei der nativen Faser stellt man eine schwache Blaufärbung der neben den Bruchstücken liegenden geringen Mengen der „begleitenden Kohlenhydrate“ (Hess, Chemie der Zellulose, 1928, S. 28) fest. Ammoniakalische Silberlösung gibt mit beiden Faserarten eine gelbliche Färbung. Rutheniumrot färbt die Faserfragmente gar nicht; lediglich bei der nativen Faser zeigen die begleitenden Kohlenhydrate eine gewisse Rotfärbung. Mit Methylenblau erfolgt weder in einem wie im andern Fall eine nennenswerte Färbung. Eine kleine Menge der der Kondensation unterworfenen, gebleichten Faser, mit *Fehling'scher* Lösung zum Kochen erhitzt, zeigt eine deutliche Verfärbung der Flüssigkeit. Von den hierbei sedimentierten Faserbruchstücken habe ich Proben unter dem Mikroskop untersucht und deutlich da und dort Ablagerungen von Kupferoxydul feststellen können. Auf die Ausführung dieses Versuches mit der nativen Faser habe ich verzichtet, da die diese begleitenden Kohlenhydrate eine Reduktionsfähigkeit der Faser hätten vortäuschen können.

Alle diese Reaktionen lassen darauf schliessen, dass unzweifelhaft unter den oben gekennzeichneten Kondensationsbedingungen eine merkliche Hydrolyse der Zellulose stattgefunden hat. Diese Feststellung ist neu und meines Wissens noch nirgends beobachtet worden.

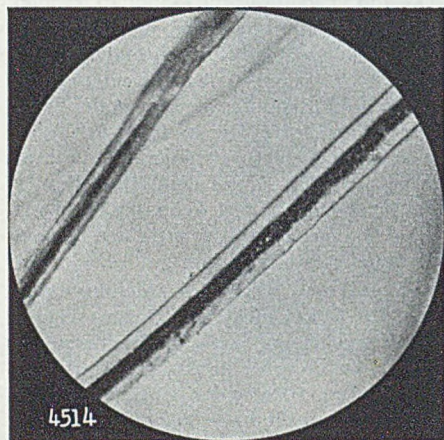
Da es aus der Druckereipraxis bekannt ist, dass man durch Zugabe von Harnstoff zu der alkalischen Druckfarbe gegenüber einer harnstofffreien viel intensivere Drucke erhält, ja, dass gewisse Farbstoffe sich nur unter Zusatz von Harnstoff zur Druckfarbe brauchbar fixieren lassen<sup>1)</sup>, so wurde versucht, eine normale Indigofärbung von 3 Zügen einmal als solche in Wasser, ein andermal in einer 20-proz. Harnstofflösung zu kondensieren, um festzustellen, ob allenfalls der Harnstoff hier eine besondere, möglicherweise dispergierende Wirkung auswirkt. Der erwähnte Versuch, ausgeführt durch zehnstündiges Erhitzen einer in Indigo gefärbten Faser in Wasser bei 150°, ergab nach Beendigung der Kondensation die bekannte Erscheinung: Wanderung des Farbstoffes ins Lumen der Faser, wo er als wohlausgebildete Kristalle beobachtet werden kann. Die in Harnstofflösung kondensierte Faser dagegen zeigte schon makroskopisch insofern eine Veränderung, als der blaue Farbton einem schmutziggelben Platz gemacht hat. Unter dem Mikroskop erscheint die Faser vollkommen entfärbt, und auch das Lumen lässt keinerlei Farbstoffablagerungen erkennen. Es macht den Eindruck, als ob das Indigotin unter den gekennzeichneten Bedingungen chemisch vollkommen verändert worden wäre.

Um zu versuchen, ob bei der der Baumwolle weitaus überlegenen Quellungsfähigkeit der Kunstseide möglicherweise Indigotin in die Faser selbst zu dringen vermag, wurden wiederum zwei Versuche unternommen in dem Sinne, dass Viskosekunstseide einerseits in Wasser unter Zusatz von Indigopulver, andererseits in 20-proz. Harnstofflösung, ebenfalls unter Zusatz des genannten Farbstoffes, 10 Stunden lang bei 150° erhitzt wurde. Das Resultat war das folgende: In Wasser zeigt die Faser keinerlei Färbung; der Indigo schwimmt als feine Suspension in der Flüssigkeit. Eine Veränderung des Dispersitätsgrades hat offenbar nicht stattgefunden. In Harnstofflösung bietet sich dasselbe Bild: die vollkommen ungefärbte Faser liegt in der unveränderten Indigotinsuspension.

Um die Konsequenzen aus den vorbeschriebenen Versuchen hinsichtlich der Erklärung des rätselhaften Phänomens der durch die Kondensation bewirkten Einlagerung von Farbstoff in das normalerweise vollkommen farbstofffreie Lumen der Baumwolle zu ziehen, erkennen wir zunächst, dass Indigotin in fester Form in Wasser suspendiert auch unter den rigorosen Bedingungen von 190° in der Dauer von 20 Stunden keinerlei Dispergierung erfährt und die mitbehandelte Faser völlig ungefärbt lässt. Verwendet man unter denselben Voraussetzungen einen von Haus aus hochdispersen Farbstoff in der Form der *Möhlau'schen* kolloiden Lösung des Pigmentes, so genügt offenbar auch dieser Zerteilungsgrad nicht, dasselbe durch die Zellwand bis ins Lumen gelangen zu lassen. Der Dispersitätsgrad ist vermutlich nicht hoch genug, um den Durchtritt durch die Mizellarinterstitien zu ermöglichen, trotzdem der kolloide Indigo über das Zwischenstadium der Leukoverbindung, ähnlich wie für die Färbung der Faser, entstanden ist. Allerdings werden die hochdispersen Leukoindigoteilchen in ihrem Dispersitätsgrad durch ihre Anlagerung an die Substanz des Schutzkolloids nicht unerheblich herabgesetzt, worauf möglicherweise die Unmöglichkeit durch die Mizellarinterstitien, im Sinne von *Nägeli*,

<sup>1)</sup> Vgl. Mell. Textilberichte 1950; D.R.P. 570583 (1929).

in die Zellwand bis zum Lumen vorzudringen, beruht. Der Durchtritt des Farbstoffes durch die Zellwand ist immerhin eine Tatsache, welche durch unzählige Versuchsergebnisse belegt ist. Meines Erachtens bildet diese Wanderung durch die Zellwand eine kräftige Stütze der *von Nägeli'schen* Auffassung vom Aufbau der organisierten Substanz; anders als zwischen den als unquellbare Kristallite aufgefassten Micellen kann die Wanderung ins Innere der Faser gar nicht vonstatten gehen.

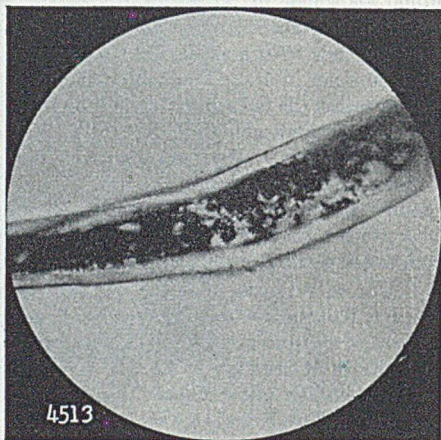


4514

Vergrößerung 1:333

Fig. 2.

Physikalische Kondensation einer Indigo-färbung 10 Stunden bei 150° in Wasser.



4513

Vergrößerung 1:333

Fig. 3.

Physikalische Kondensation einer Indigo-färbung 10 Stunden bei 150° in Wasser.

Anders aber ist es mit der Frage, wie es zur Bildung der bekannten, wohlausgebildeten Kristalle im Lumen der Faser kommt. Man weiss zwar wohl, dass auch aus kolloiden Lösungen sich unter Umständen Kristalle zu bilden vermögen<sup>1)</sup>, doch sind das Ausnahmen und die Kristallbildung ist normalerweise an den molekulardispersen Zustand der Substanz in Lösung gebunden. Wir haben aber oben gesehen, dass Indigo in wässriger Suspension unter den Kondensationsbedingungen in seiner Dispersität in keiner Weise verändert wird, so dass eine mitbehandelte Faser keine Färbung annimmt, da das Pigment nicht in den für die Färbung unbedingt nötigen Zustand der „optimalen Dispersität“ übergeführt ist. Überlegt man sich nun, dass die normale Färbung aus der kolloiden Lösung von Leukoindigo, in welchem die Teilchen im Zustand der für die Färbung erforderlichen „optimalen Dispersität“ vorhanden sind, welche weitaus grösser ist als diejenige des oben angewendeten *Möhlau'schen* kolloiden Indigos, und setzen wir voraus, dass der Zerteilungsgrad der Teilchen, welche mit der Faser zur Färbung zusammentreten, ein ausserordentlich hoher ist,

<sup>1)</sup> *Zsigmondy*, Kolloidchemie Leipzig 1920, 8.

so ist es nicht ganz abwegig anzunehmen, dass die Teilchen aus diesem Zustand durch die Bedingungen der „physikalischen Kondensation“ in den molekularen Zustand überzugehen vermögen, der ihnen so einerseits den Durchtritt durch die Membran, andererseits die Bildung von Kristallen im Lumen der Faser ermöglicht.

Rätselhaft aber bleibt weiterhin, dass diese in der Färbung rein oberflächlich auf der Faser gelagerten Farbstoffteilchen bei der molekularen Dispergierung durch die Einflüsse der physikalischen Kondensation zum grössten Teil ihre Wanderung und Kristallbildung nicht einfach ins Wasser des Mediums ausführen, sondern ausgerechnet den Weg des höchsten Widerstandes, durch die Zellwand ins Lumen der Faser, antreten. Welche Einflüsse sie zu einem solchen, gewissermassen abwegigen Vorgehen veranlassen, bleibt uns vorderhand unerklärlich.

Rätselhaft bleibt schliesslich der eigentümliche Zerfall der Baumwollfaser unter den oben gekennzeichneten Bedingungen der „physikalischen Kondensation“, ohne dass an den Bruchstücken eine tiefergreifende chemische Veränderung der Fasersubstanz nachgewiesen werden könnte.

Der Versuch, Harnstoff als Quellungsmittel wirken zu lassen, hat zu keinem Resultat geführt, wobei es sich ergeben hat, dass er auch auf den Dispersitätsgrad des suspendierten Indigotins von keinem bemerkenswerten Einfluss ist.

### Zusammenfassung.

Die Vorgänge, welche sich bei der „physikalischen Kondensation“ von Küpenfarbstoffen während der Färbung abspielen, haben ausserordentlich viel Problematisches an sich. Eine Dispersion des Indigotins, auch in Gegenwart von Baumwollfasern, erfolgt nicht; man beobachtet hingegen bei den rigorosen Bedingungen der Kondensation einen Zerfall der Baumwollfaser, wobei die Bruchstücke Reaktionen zeigen, welche auf eine geringe Hydrolyse der Zellulose hinweisen. Für den Durchtritt des Farbstoffes durch die Zellwand — auf dem Weg des grössten Widerstandes — und für die unter Umständen im Lumen erfolgende Kristallisation kann eine befriedigende Erklärung noch nicht gegeben werden.

Riehen bei Basel.

---

## 150. Synthese von Carotinoiden II.

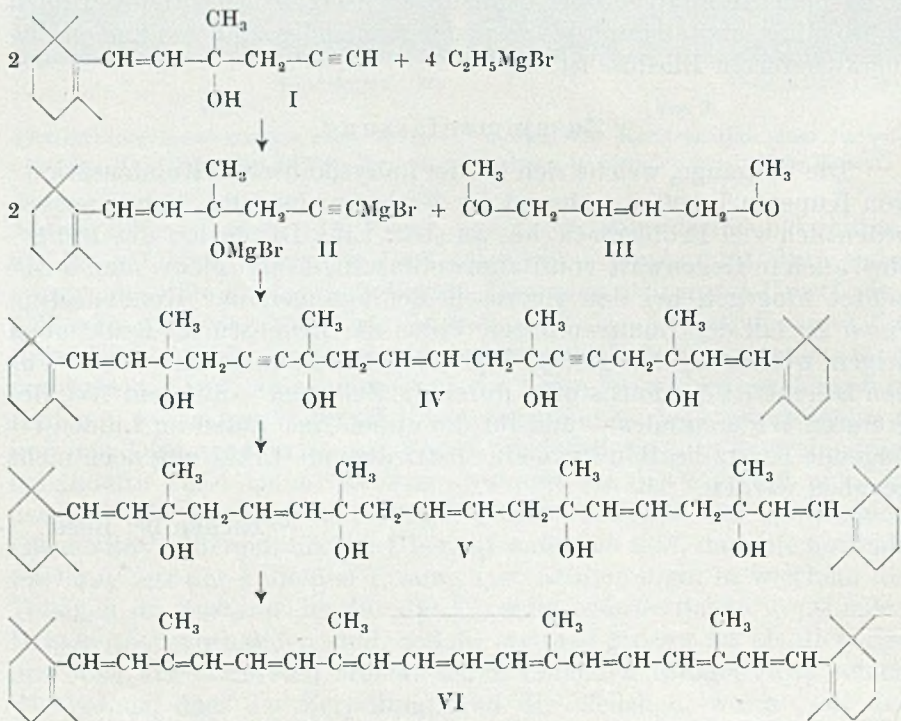
Totalsynthese des  $\beta$ -Carotins I<sup>1)</sup>

von P. Karrer und C. H. Eugster.

(17. V. 50.)

Auf dem von uns kürzlich<sup>2)</sup> vorausgesehenen Weg ist es gelungen,  $\beta$ -Carotin zu synthetisieren.

Die zu der Synthese dienenden Ausgangs- und Zwischenprodukte werden durch die Formeln I—V wiedergegeben. Ausgehend vom [1'1'5'-Trimethyl-c.-hexen-(5')-yl-(6')]-3-methyl-hexen-(1)-in-(5)-ol-(3) (I) haben wir die Magnesiumverbindung II dargestellt und diese mit dem Octen-(4)-dion-(2,7) (III) kondensiert. Dabei entstand das ungesättigte Tetraol IV, das wir nicht in kristallisiertem Zustande isolierten. Es dürfte eine Mischung verschiedener stereoisomerer Formen sein. Nach der chromatographischen Reinigung dieses Tetraols haben wir die in ihm vorhandenen zwei Acetylenbindungen mit



<sup>1)</sup> Vorläufige Mitteilung siehe C. r. 230, 1920 (1950).

<sup>2)</sup> Helv. 33, 444 (1950).

Wasserstoff und Palladium zu den entsprechenden Kohlenstoffdoppelbindungen hydriert. Das dabei erhaltene Tetraol V, wahrscheinlich ebenfalls eine Mischung verschiedener Stereoisomeren, wurde im Rohzustand mittels Toluolsulfonsäure dehydratisiert. Dabei bildete sich ein Gemisch verschiedener Anhydrierungsprodukte, das wir chromatographisch zunächst an Calciumhydroxyd, nachher an Zinkcarbonat trennten. Das Chromatogramm wies verschiedene Schichten von Carotinoid-Pigmenten auf. Aus der orange gefärbten Hauptzone liess sich  $\beta$ -Carotin (VI) in kristallisierter Form gewinnen. Die Ausbeute an kristallisiertem  $\beta$ -Carotin aus 0,74 g des Tetraols IV betrug ca. 20 mg.

Das in dieser Weise synthetisierte  $\beta$ -Carotin wurde in den charakteristischen, metallisch glänzenden Kristallformen, in denen diese Verbindung auftritt, erhalten. Schmelzpunkt (unkorr.) 176°. Im Absorptionsspektrum und dem Absorptionsspektrum der *Carr-Price*-Reaktion stimmten die natürliche und die synthetische Verbindung vollkommen überein. Eine Mischung von natürlichem und synthetischem  $\beta$ -Carotin verhielt sich chromatographisch vollkommen homogen und gab keine Schichtentrennung.

Über die anderen, bei der Synthese entstehenden Carotinoid-Pigmente, die z. Teil cis-trans-Isomere des  $\beta$ -Carotins sind, soll in einer späteren Mitteilung berichtet werden.

Die Untersuchung wurde durch Mittel aus den Arbeitsbeschaffungskrediten des Bundes unterstützt, wofür wir unseren besten Dank aussprechen.

### Experimenteller Teil.

[1'1'5'-Trimethyl-c.-hexen-(5')-yl-(6')]·3-methylhexen-(1)-in-(5)-ol-(3) (I) wurde aus  $\beta$ -Jonon und Propargylbromid hergestellt<sup>1)</sup>.

$C_{16}H_{24}O$ (232,35)	Ber. C 82,68	H 10,41%
	Gef. „ 82,83	„ 10,51%

Umsatz der Oxyverbindung I mit Octendion (III). Ein 300 cm<sup>3</sup> fassender Dreihalskolben mit Tropftrichter, Rührer und Rückflusskühler wurde mit einer geeigneten Gasmesseinrichtung verbunden. In den trockenen Kolben gab man 200 mg Cu<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, hierauf unter Rühren 18,2 g C<sub>16</sub>-Oxyverbindung I (= 3 Mol.), gelöst in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Äther. Das Kupfer-(I)-chlorid wurde rasch gelöst. Darauf tropfte man unter Kühlung mit Wasser eine ätherische Äthylmagnesiumbromid-Lösung, bereitet aus 4,0 g Mg (3,2 Mol.) und 12,0 cm<sup>3</sup> Äthylbromid (3,0 Mol.), so lange zu, als noch Gas entwickelt wurde. Nach Beendigung der Reaktion gaben wir noch etwas C<sub>16</sub>-Oxyverbindung I hinzu und erhitzen eine weitere halbe Stunde unter Rückfluss zum Sieden. Hierauf liessen wir das Reaktionsgemisch sich auf Zimmertemperatur abkühlen. Die entwickelte Gasmenge betrug 3,96 Liter (reduziert), was 2,1 Mol. entspricht. (In zwei anderen Versuchen 2,0 und 2,2 Mol.) Die Rücktitration des nichtverbrauchten Magnesiums mit Komplexonlösung ergab in zwei Versuchen übereinstimmend 1,80 Mol. in Reaktion getretenes Magnesium.

Beim Zutropfen der *Grignard*-Lösung blieb die Farbe des Reaktionsgemisches bis nach dem Zusatz von ca. 1 Mol. *Grignard*-Lösung gelbgrün, schlug dann plötzlich nach olivgrün um, wobei sich die Lösung trübte. Nach weiterer Zugabe hellte sich die Lösung wieder auf und blieb klar. Nun setzte man 3,65 g Octendion (1 Mol.) in 25 cm<sup>3</sup> absolutem

<sup>1)</sup> Schw. Pat. 258514 (16. 5. 49) *Hoffmann-La Roche*.

Äther unter Rühren und Wasserkühlung tropfenweise hinzu. Die homogene Lösung blieb über Nacht stehen. Am nächsten Morgen kochten wir sie eine halbe Stunde unter Rückfluss und gossen sie hierauf auf 180 cm<sup>3</sup> 2-n. Schwefelsäure, die mit viel fein zerstoßenem Eis vermischt war. Man wusch die Ätherschicht mit verdünnter Schwefelsäure, Natriumhydrogencarbonat und Wasser und trocknete über Natriumsulfat. Nach dem Filtrieren und Einengen der Lösung chromatographierten wir sie an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (*Merck-Brockmann*). Die Äther-Eluate wogen 20,9 g (dickes, rotes Öl). Das gesuchte Kondensationsprodukt IV liess sich mit Äther-Methanol (1:1) aus der Säule herauslösen. Man erhielt 2,8 g des Tetraols IV (Isomerenmischung). Es ist ein hellgelbes Öl, welches bei Zimmertemperatur zu einer zähen, fast lackartigen Masse erstarrt. Wir konnten es nicht zur Kristallisation bringen. Nach der Analyse lag der C-Gehalt noch etwas zu tief und der Wasserstoffgehalt zu hoch. Wir haben aber auf eine weitere Reinigung verzichtet.

Hydrierung des Tetraols IV zu V und Wasserabspaltung. 743 mg der Tetroxyverbindung IV wurden in 15 cm<sup>3</sup> Essigester mit Wasserstoff und Pd/BaSO<sub>4</sub> hydriert. Die Aufnahme erfolgte sehr langsam und musste zweimal durch Zugabe einer Spatelspitze frischen Katalysators in Gang erhalten werden. Nach Aufnahme von 2 Mol. Wasserstoff brachen wir die Reaktion ab und filtrierten die braune Essigesterlösung (kolloidales Pd) durch eine kleine Säule von Ca(OH)<sub>2</sub>. Das Pd blieb als schwarzer Ring hängen. Man wusch mit methanolhaltigem Essigester nach und brachte das hellgelbe Filtrat im Vakuum zur Trockene. Den dicken Rückstand lösten wir in 50 cm<sup>3</sup> Toluol und gaben zu dieser Lösung eine solche von 20 mg im Vakuum geschmolzener p-Toluolsulfonsäure in 10 cm<sup>3</sup> Toluol. Hierauf wurde die Mischung im Wasserabscheidungsapparat erhitzt. Die Wasserabspaltung erfolgte rasch unter Dunkelrotfärbung der Lösung. Nach 3 Minuten destillierten keine trüben Toluoltropfen mehr über. Wir kühlten die Lösung rasch ab, wuschen sie nach Verdünnen mit Petroläther mit Hydrogencarbonat und Wasser und dampften sie ein. Den roten Rückstand verteilte man zwischen 90-proz. Methanol und Petroläther, wobei die Hauptmenge der Farbstoffe in die Epiphase ging. Diese tiefrote Lösung haben wir durch mehrmaliges Auswaschen mit Wasser vom Methanol befreit, über Natriumsulfat getrocknet und stark eingeengt. Man chromatographierte an einer Säule von Ca(OH)<sub>2</sub> (d = 3,1 cm, Länge 20 cm). Oben blieben braunrote Farbstoffe haften, dann folgte eine nicht scharf abgegrenzte, breite orangefarbene Zone, die sich nach unten gegen eine beträchtliche Menge gelber Farbstoffe scharf abgrenzte. Nach Elution mit methanolhaltigem Äther chromatographierten wir die Farbstoffe aus der orangefarbenen Zone erneut an ZnCO<sub>3</sub>, wobei sich noch einmal stärker haftende braune und gelbe Farbstoffe abtrennen liessen. Nach dem Waschen mit Petroläther hob sich die  $\beta$ -Carotinschicht als breites, orangefarbenes Band ab. Nach Elution und Eindampfen des Eluates nahm man den Farbstoff in Petroläther (Kp. 30–60°) auf und dampfte die Lösung auf ein kleines Volumen ein. Die Kristallisation setzte spontan ein. Man vervollständigte sie durch Kühlen. Es wurden ca. 20 mg eines dunkelroten Kristallpulvers erhalten. Smp. 170° (unkorr.). Bei nochmaliger Kristallisation aus Petroläther liess sich noch eine geringe Menge einer farblosen Verbindung abtrennen. Das  $\beta$ -Carotin erschien nun in einheitlichen, metallisch glänzenden Kristallen vom Smp. 176° (Vakuum, uncorr.).

Absorptionsspektrum in CS<sub>2</sub>: 521, 484 m $\mu$ .

Absorptionsspektrum der *Carr-Price*-Reaktion: Absorptionsbande mit Schwerpunkt bei 589 m $\mu$ .

### Zusammenfassung.

Es wird eine Totalsynthese des  $\beta$ -Carotins beschrieben, welche zum kristallisierten, reinen Farbstoff führt.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.



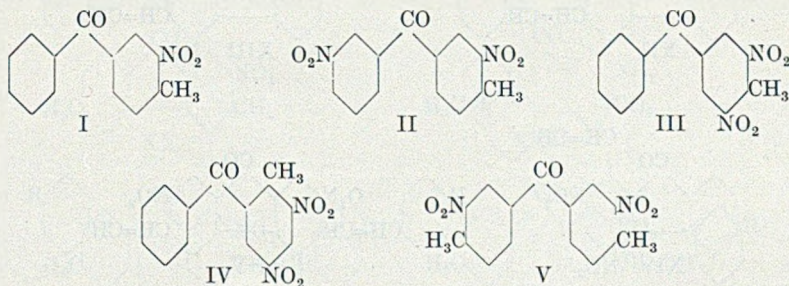
151. Sur l'aptitude réactionnelle du groupement méthylique XII<sup>1)</sup>.

## Dérivés de la fluorénone et de la benzophénone

par Louis Chardonnens, Charles Perriard, Albert Würmli et Johann-B. Henzen.

(17 V 50)

Dans de précédentes communications de cette série, *J. Venetz* et l'un de nous<sup>2)</sup> ont étudié le comportement vis-à-vis, entre autres, des aldéhydes aromatiques, des composés suivants: méthyl-4-nitro-3-benzophénone (I), méthyl-4-dinitro-3,3'-benzophénone (II), méthyl-4-dinitro-3,5-benzophénone (III), méthyl-2-dinitro-3,5-benzophénone (IV) et diméthyl-4,4'-dinitro-3,3'-benzophénone (V).



Ils ont montré que dans tous ces dérivés le groupe méthyle est réactif à des degrés divers grâce à la présence du groupe benzoyle, substitué ou non substitué, en para au méthyle, et d'un ou de deux groupes nitrés en position ortho ou ortho-para. Ces composés se condensent, p. ex., avec l'aldéhyde benzoïque pour donner les dérivés stilbéniques correspondants.

Nous avons étendu cette étude aux dérivés similaires de la fluorénone: méthyl-3-nitro-2-fluorénone (VI)<sup>3)4)</sup>, méthyl-3-dinitro-2,7-fluorénone (VII)<sup>3)</sup>, méthyl-3-dinitro-2,4-fluorénone (VIII)<sup>4)</sup>, méthyl-1-dinitro-2,4-fluorénone (IX)<sup>4)</sup> et diméthyl-3,6-dinitro-2,7-fluorénone (X)<sup>5)</sup>. Nous avons constaté que chez ces composés l'aptitude réactionnelle du groupement méthylique est de même nature que chez les dérivés correspondants de la benzophénone, bien que sensiblement plus marquée. Nous les avons condensés soit avec l'aldéhyde benzoïque, soit avec l'aldéhyde p-diméthylamino-benzoïque et obtenu les dérivés

<sup>1)</sup> XIème communication: *Helv.* **32**, 656 (1949).

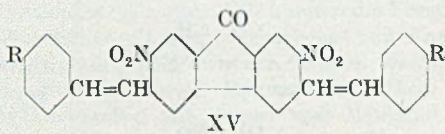
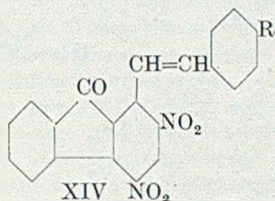
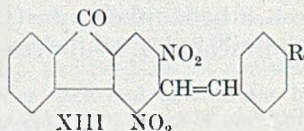
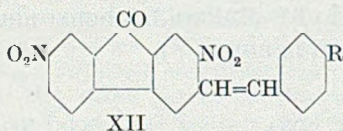
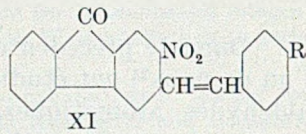
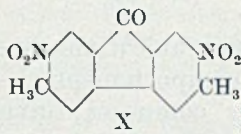
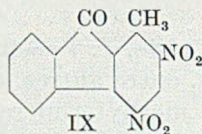
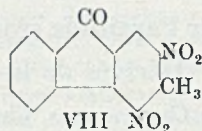
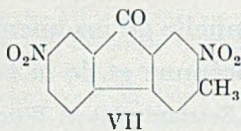
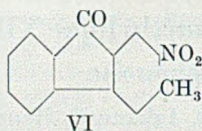
<sup>2)</sup> *L. Chardonnens*, *Helv.* **16**, 1295 (1933); *L. Chardonnens & J. Venetz*, *Helv.* **22**, 822 (1939); voir aussi *L. Chardonnens & P. Heinrich*, *Helv.* **27**, 328 (1944).

<sup>3)</sup> *L. Chardonnens & C. Perriard*, *Helv.* **28**, 593 (1945).

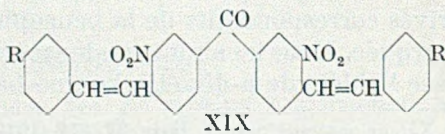
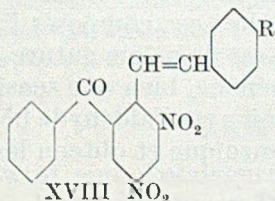
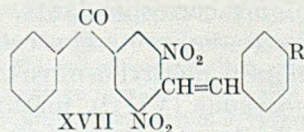
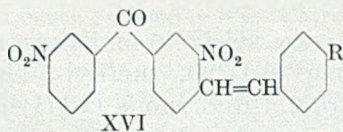
<sup>4)</sup> *L. Chardonnens & H. Lienert*, *Helv.* **32**, 2340 (1949).

<sup>5)</sup> *L. Chardonnens & A. Würmli*, *Helv.* **29**, 922 (1946).

styrylés<sup>1)</sup> XI, XII, XIII, XIV et XV (R = H ou N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>) avec des rendements très satisfaisants et parfois excellents.

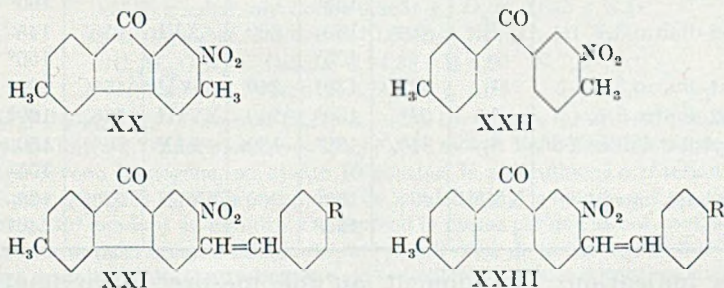


Pour que la comparaison entre dérivés de la benzophénone et dérivés de la fluorénone fût complète, nous avons condensé encore les benzophénones II, III, IV et V avec l'aldéhyde p-diméthylamino-benzoïque, ce qui n'avait pas été fait, et obtenu les composés XVI, XVII, XVIII et XIX (R = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).



<sup>1)</sup> Des dérivés styrylés du fluorène en position 2 ont été obtenus récemment soit par condensation d'aldéhydes aromatiques avec l'acide fluorényl-2-acétique d'après *Perkin* et décarboxylation, soit par application de la réaction de *Meerwein* à l'amino-2-fluorène: *E.F.M. Stephenson, Soc. 1949, 655.*

Dans la diméthyl-3,6-nitro-2-fluorénone (XX)<sup>1)</sup>, un seul groupe méthyle est réactif; on obtient en effet, soit avec l'aldéhyde benzoïque, soit avec l'aldéhyde p-diméthylamino-benzoïque, même en grand excès, des dérivés monostyrylés (XXI, R = H ou N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). D'après ce que l'on sait de ce genre de réactions, c'est sans doute le groupe méthyle en 3 qui a réagi. Le dérivé similaire de la benzophénone, la diméthyl-4,4'-nitro-3-benzophénone (XXII), n'a pas encore été décrit. Nous l'avons préparé en condensant le chlorure de l'acide méthyl-4-nitro-3-benzoïque<sup>2)</sup> avec le toluène. Le corps XXII réagit avec les aldéhydes benzoïque et p-diméthylamino-benzoïque, même en excès, par son groupe méthyle en 4 et fournit les dérivés monostyrylés XXIII (R = H ou N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). Il faut cependant préciser que, pour la préparation de ces derniers dérivés, il est plus rationnel de ne pas utiliser d'excès d'aldéhyde et d'opérer au moyen des quantités équimoléculaires des composantes.



Les résultats obtenus sont résumés dans les tableaux ci-après. On y trouvera, dans l'ordre, les noms des produits de départ, les numéros de formule des produits de réaction du présent travail ou l'indication

*Dérivés de la fluorénone.*

-fluorénone	Condensations avec							
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ·CHO				p-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N·C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ·CHO			
	N <sup>o</sup> R = H	Rende- ment	Tem- pér.	Durée min.	N <sup>o</sup> R = N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Rende- ment	Tem- pér.	Durée min.
Méthyl-3-nitro-2-	XI	76%	150 <sup>o</sup>	30	XI	81%	150 <sup>o</sup>	30
Méthyl-3-dinitro-2,7-	XII	86%	130 <sup>o</sup>	40	XII	94%	105 <sup>o</sup>	10
Méthyl-3-dinitro-2,4-	XIII	81%	150 <sup>o</sup>	60	XIII	91%	150 <sup>o</sup>	10
Méthyl-1-dinitro-2,4-	XIV	40% <sup>3)</sup>	145 <sup>o</sup>	30	XIV	55%	100 <sup>o</sup>	15
Diméthyl-3,6-dinitro-2,7-	XV	91%	150 <sup>o</sup>	10	XV	89%	125 <sup>o</sup>	10
Diméthyl-3,6-nitro-2-	XXI	94%	155 <sup>o</sup>	3	XXI	94%	130 <sup>o</sup>	5

<sup>1)</sup> L. Chardonens & A. Würmli, Helv. 29, 922 (1946).

<sup>2)</sup> E. Kloeppel, B. 26, 1733 (1893); cf. Helv. 12, 654 (1929).

<sup>3)</sup> Dans ce cas, le rendement est rapporté au produit pur.

bibliographique nécessaire, les rendements des condensations exprimés en % de la théorie, la température à laquelle s'est faite la réaction, ainsi que la durée de celle-ci en minutes. Les rendements se rapportent, sauf en un cas, à des produits de condensation isolés à l'état brut, bien que, comme le montrent les F. de la partie expérimentale, déjà assez purs; les rendements des cristallisations sont en effet trop variables pour être pris en considération.

*Dérivés de la benzophénone.*

-benzophénone	Condensations avec							
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ·CHO				p-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N·C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ·CHO			
	N <sup>o</sup> R = H	Rende- ment	Tem- pér.	Durée min.	N <sup>o</sup> R = N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Rende- ment	Tem- pér.	Durée min.
Méthyl-4-nitro-3-	1)	44%	150- 155°	360	2)	70%	155- 160°	120
Méthyl-4-dinitro-3,3'-	2)	81%	150- 155°	300	XVI	75%	145- 150°	120
Méthyl-4-dinitro-3,5-	2)	58%	130°	240	XVII	45%	120°	15
Méthyl-2-dinitro-3,5-	2)	67%	130°	240	XVIII	75%	100°	60
Diméthyl-4,4'-dinitro-3,3'-	2)	84%	130°	180	XIX	70%	150- 155°	120
Diméthyl-4,4'-nitro-3-	XXIII	43%	150- 155°	360	XXIII	52%	135- 140°	120

Ces indications ne donnent qu'une mesure approximative de l'aptitude réactionnelle du groupe méthylique chez les composés étudiés; les essais n'ont pas été assez nombreux ni assez systématiques pour permettre d'affirmer de manière absolue que les conditions expérimentales (température, durée, quantité de catalyseur) choisies ont été les conditions optimales. D'autre part, les dérivés fluorénoniques sont moins solubles et plus facilement isolables que les dérivés similaires de la benzophénone. Cette réserve faite, nous croyons pouvoir conclure que les dérivés fluorénoniques étudiés réagissent avec les aldéhydes aromatiques en général mieux que les dérivés similaires de la benzophénone, donc que le groupe benzoylène exerce sur l'aptitude réactionnelle du groupe méthylique une influence activante plus grande que le groupe benzoyle.

**Partie expérimentale<sup>3)</sup>.**

*Styryl-3-nitro-2-fluorénone (XI, R = H).* La condensation décrite ici, ainsi que les suivantes, ont été faites, sauf indication contraire, par chauffage au bain de paraffine des composantes réactionnelles, en présence de pipéridine, dans une éprouvette surmontée d'un tube réfrigérant. La masse réactionnelle refroidie est traitée par une petite quantité d'un dissolvant approprié et le précipité est essoré après quelques heures.

1) Helv. 16, 1297 (1933).

2) Helv. 22, 822 (1939).

3) Les F. ont été corrigés.

On chauffe à 150°, 0,24 g (0,001 mole) de méthyl-3-nitro-2-fluorénone avec 0,9 g (environ 0,009 moles) d'aldéhyde benzoïque. Le mélange devenu homogène, on ajoute 2 gouttes de pipéridine et continue de chauffer pendant une demi-heure à la même température. On reprend par un peu d'alcool bouillant: 0,25 g, soit 76% de la théorie; F. 247°. On purifie le produit en le cristallisant deux fois dans 150 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. Aiguilles jaunes, F. 248—249°.

0,1708 g subst. ont donné 0,4813 g CO<sub>2</sub> et 0,0630 g H<sub>2</sub>O

0,1468 g subst. ont donné 6,1 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (15°, 703 mm)

C <sub>21</sub> H <sub>13</sub> O <sub>3</sub> N	Calculé C 77,05	H 4,00	N 4,28%
(327,32)	Trouvé ,, 76,90	,, 4,13	,, 4,56%

(*p*-Diméthylamino-styryl)-3-nitro-2-fluorénone (XI, R = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). On chauffe à 150°, jusqu'à ce que le mélange devienne homogène, 0,24 g (0,001 mole) de méthyl-3-nitro-2-fluorénone et 0,45 g (0,003 moles) d'aldéhyde *p*-diméthylamino-benzoïque, ajoute ensuite 2 gouttes de pipéridine et continue de chauffer durant une demi-heure à 150°. On traite la masse devenue solide par un peu d'alcool bouillant: 0,30 g, soit 81% de la théorie. F. 206—209°. On cristallise deux fois dans l'acide acétique. Bâtonnets ou feuillets noir violacé à reflet vert, F. 213—215° (déc.), solubles en rouge carmin dans l'acétone, le nitrobenzène et l'*o*-dichloro-benzène.

0,1335 g subst. ont donné 0,3651 g CO<sub>2</sub> et 0,615 g H<sub>2</sub>O

0,1510 g subst. ont donné 10,65 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (14°, 710 mm)

C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	Calculé C 74,58	H 4,90	N 7,56%
(370,39)	Trouvé ,, 74,63	,, 5,15	,, 7,84%

Styryl-3-dinitro-2,7-fluorénone (XII, R = H). On chauffe à 130° 1,42 g (0,005 moles) de méthyl-3-dinitro-2,7-fluorénone avec 1,6 g (0,015 moles) d'aldéhyde benzoïque. Une fois le mélange devenu homogène, on ajoute 10 gouttes de pipéridine. La réaction est assez vive et après quelques minutes le produit de condensation commence à se séparer. On maintient à 130° pendant 40 minutes. On reprend la masse par de l'alcool bouillant, essore à chaud et traite par l'acétone bouillante: 1,6 g, soit 86% de la théorie. F. 305—307°. Le produit est cristallisé dans le nitrobenzène et l'*o*-dichloro-benzène. Bâtonnets jaune orangé, F. 308—310°, suivi de décomposition.

0,1555 g subst. ont donné 0,3865 g CO<sub>2</sub> et 0,0478 g H<sub>2</sub>O

0,1635 g subst. ont donné 11,6 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (15°, 701,5 mm)

C <sub>21</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub> N <sub>2</sub>	Calculé C 67,74	H 3,25	N 7,52%
(372,32)	Trouvé ,, 67,83	,, 3,44	,, 7,76%

(*p*-Diméthylamino-styryl)-3-dinitro-2,7-fluorénone (XII, R = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). On chauffe lentement le mélange de 1,42 g (0,005 moles) de méthyl-3-dinitro-2,7-fluorénone et de 4 g (0,027 moles) d'aldéhyde *p*-diméthylamino-benzoïque. A 105° le mélange est homogène; on y ajoute alors 15 gouttes de pipéridine. La masse rouge devient presque immédiatement noir violacé et se solidifie bientôt. On maintient pendant 10 minutes à 105° et traite comme dans l'essai précédent par l'alcool et l'acétone bouillants: 1,95 g, soit 94% de la théorie. F. 275—276°. La purification du produit se fait par cristallisations dans le nitrobenzène, l'*o*-dichloro-benzène et l'acide acétique. Aiguilles microscopiques noir violacé, solubles en violet dans le nitrobenzène et l'*o*-dichloro-benzène, peu solubles dans l'acide acétique. F. 278—280°.

0,1891 g subst. ont donné 0,4619 g CO<sub>2</sub> et 0,0721 g H<sub>2</sub>O

0,1325 g subst. ont donné 12,6 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (15°, 701 mm)

C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> O <sub>5</sub> N <sub>3</sub>	Calculé C 66,50	H 4,13	N 10,12%
(415,39)	Trouvé ,, 66,66	,, 4,27	,, 10,39%

Styryl-3-dinitro-2,4-fluorénone (XIII, R = H). On chauffe à 150°, jusqu'à homogénéité, le mélange de 0,56 g (0,002 moles) de méthyl-3-dinitro-2,4-fluorénone et de 1,2 cm<sup>3</sup> (0,012 moles) d'aldéhyde benzoïque, ajoute 4 gouttes de pipéridine et maintient durant une heure à la même température. On reprend par 3 cm<sup>3</sup> d'alcool chaud: 0,6 g, soit 81% de la théorie; F. 163—168°. Pour purifier le produit, on chromatographie sa solution

benzénique sur l'oxyde d'aluminium. De la zone inférieure jaune on extrait le produit de réaction par l'acétone: 0,4 g. Aiguilles jaunes, F. 173°. Le produit est sensible à la lumière.

3,140 mg subst. ont donné 0,221 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21°, 726 mm)

C<sub>21</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub> (372,32) Calculé N 7,52% Trouvé N 7,81%

(*p*-Diméthylamino-styryl)-3-dinitro-2,4-fluorénone (XIII, R = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). On chauffe à 150° 0,56 g (0,002 moles) de méthyl-3-dinitro-2,4-fluorénone et 1,8 g (0,012 moles) d'aldéhyde *p*-diméthylamino-benzoïque. Le mélange devenu homogène, on ajoute une goutte de pipéridine et continue de chauffer pendant 10 minutes à la même température. On triture la masse refroidie avec un peu d'acide acétique: 0,76 g, soit 91% de la théorie; F. 215°. On cristallise deux fois dans l'acide acétique. Aiguilles noir violacé, solubles à chaud, en violet, dans l'acétone. F. 216° (suivi de décomposition).

2,676 mg subst. ont donné 0,249 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°, 726 mm)

C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>O<sub>5</sub>N<sub>3</sub> (415,39) Calculé N 10,12% Trouvé N 10,35%

Styryl-1-dinitro-2,4-fluorénone (XIV, R = H). On mélange 0,56 g (0,002 moles) de méthyl-1-dinitro-2,4-fluorénone et 2 cm<sup>3</sup> d'aldéhyde benzoïque et chauffe à 145° jusqu'à homogénéité. On ajoute alors 4 gouttes de pipéridine; la réaction s'amorce aussitôt, assez vive. On maintient le mélange à 145° durant une demi-heure et le traite, après refroidissement, par 5 cm<sup>3</sup> d'alcool. Le produit de réaction se prend en une masse visqueuse qui devient solide après quelques heures: 0,65 g. Le produit, de couleur brune, est encore très impur; F. 169—172°. Pour le purifier, on chromatographie sa solution benzénique sur l'oxyde d'aluminium. Les impuretés sont retenues dans la partie supérieure de la colonne. Le reste de la colonne est jaune; on en extrait le produit de réaction par élution à l'acétone: 0,30 g, soit 40% de la théorie. Le produit cristallise dans l'acide acétique en aiguilles jaune orangé; F. 192°.

3,004 mg subst. ont donné 0,205 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (16°, 724 mm)

C<sub>21</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub> (372,32) Calculé N 7,52% Trouvé N 7,68%

(*p*-Diméthylamino-styryl)-1-dinitro-2,4-fluorénone (XIV, R = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). On chauffe au bain-marie 0,28 g (0,001 mole) de méthyl-1-dinitro-2,4-fluorénone et 1 g (0,007 moles) d'aldéhyde *p*-diméthylamino-benzoïque. La masse devenue homogène, on ajoute 2 gouttes de pipéridine et maintient pendant 15 minutes à la même température. On triture avec 3 cm<sup>3</sup> d'acide acétique: 0,23 g, soit 55% de la théorie; F. 204—206°. On cristallise deux fois dans l'acide acétique. Aiguilles violet foncé à reflet vert, modérément solubles dans l'acétone en rouge violacé. F. 210° (déc.).

2,992 mg subst. ont donné 0,274 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°, 726 mm)

C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>O<sub>5</sub>N<sub>3</sub> (415,39) Calculé N 10,12% Trouvé N 10,19%

Des essais faits à plus haute température et avec une durée de réaction plus longue ont conduit à des produits dont on n'a rien pu tirer de cristallisable.

Distyryl-3,6-dinitro-2,7-fluorénone (XV, R = H). On chauffe le mélange de 1,49 g (0,005 moles) de diméthyl-3,6-dinitro-2,7-fluorénone, 1,8 g (0,017 moles) d'aldéhyde benzoïque et 5 gouttes de pipéridine. A 150°, la masse est homogène et de couleur rouge foncé. La réaction s'amorce aussitôt et le produit de réaction commence à se séparer. Au bout de 10 minutes, on refroidit et triture avec un peu d'acide acétique: 2,15 g, soit 91% de la théorie; F. 273—275°. On cristallise deux fois dans le chlorobenzène. Bâtonnets jaune orangé, F. 294°, solubles à chaud dans la pyridine, le chlorobenzène et le nitrobenzène.

0,1738 g subst. ont donné 0,4675 g CO<sub>2</sub> et 0,0623 g H<sub>2</sub>O

0,1401 g subst. ont donné 7,7 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 712 mm)

C<sub>29</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub> Calculé C 73,41 H 3,83 N 5,91%  
(474,45) Trouvé „ 73,40 „ 4,01 „ 5,94%

Bis-(*p*-diméthylamino-styryl)-3,6-dinitro-2,7-fluorénone (XV, R = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). On chauffe à 120° le mélange de 1,49 g (0,005 moles) de diméthyl-3,6-dinitro-2,7-fluorénone et de 2,5 g (0,017 moles) d'aldéhyde *p*-diméthylamino-benzoïque et introduit goutte à

goutte du nitrobenzène jusqu'à complète dissolution. On ajoute alors 8 gouttes de pipéridine, élève la température à 125° et la maintient durant 10 minutes. Après refroidissement, on traite par un peu d'acide acétique, laisse reposer une nuit et essore le précipité. Le filtrat est traité à la vapeur d'eau, et le résidu noir est cristallisé dans le chlorobenzène. Rendement total: 2,5 g, soit 89% de la théorie. On purifie le produit par deux cristallisations dans le chlorobenzène. Feuilletts presque noirs, à reflet vert sombre, se décomposant au-dessus de 350°, solubles à chaud en violet dans le chlorobenzène, la pyridine et le nitrobenzène.

0,2337 g subst. ont donné 0,6045 g CO<sub>2</sub> et 0,1070 g H<sub>2</sub>O

0,1405 g subst. ont donné 12,9 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 712 mm)

C<sub>33</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>    Calculé C 70,70    H 5,04    N 10,00%  
(560,59)    Trouvé ,, 70,59    ,, 5,12    ,, 9,92%

*Méthyl-6-styryl-3-nitro-2-fluorénone* (XXI, R = H). On chauffe à 150° le mélange de 0,51 g (0,002 moles) de diméthyl-3,6-nitro-2-fluorénone et de 1 g (0,01 mole) d'aldéhyde benzoïque. A la masse devenue homogène, on ajoute 5 gouttes de pipéridine et monte la température lentement à 155°. La réaction s'amorce subitement et au bout de 3 minutes le mélange se prend en masse. On triture avec un peu d'acide acétique: 0,64 g, soit 94% de la théorie. On cristallise deux fois dans le xylène. Longues aiguilles jaunes, F. 270°, modérément solubles à chaud dans le xylène et le chloroforme.

18,21 mg subst. ont donné 51,65 mg CO<sub>2</sub> et 7,53 mg H<sub>2</sub>O

21,07 mg subst. ont donné 0,82 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 722 mm)

C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>N    Calculé C 77,40    H 4,43    N 4,10%  
(341,35)    Trouvé ,, 77,40    ,, 4,63    ,, 4,26%

*Méthyl-6-(p-diméthylamino-styryl)-3-nitro-2-fluorénone* (XXI, R = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). On chauffe le mélange intime de 0,51 g (0,002 moles) de diméthyl-3,6-nitro-2-fluorénone et de 1,5 g (0,01 mole) d'aldéhyde p-diméthylamino-benzoïque. A 130° le mélange est homogène; on y ajoute 6 gouttes de pipéridine. La masse réactionnelle prend aussitôt une couleur rouge foncé et se solidifie dans l'espace de 5 minutes. On triture avec un peu d'acide acétique: 0,72 g, soit 94% de la théorie. F. 200°. On purifie le produit par deux cristallisations dans le benzène. Feuilletts rouge violacé, F. 202° (suivi de décomposition).

18,16 mg subst. ont donné 49,86 mg CO<sub>2</sub> et 8,50 mg H<sub>2</sub>O

17,71 mg subst. ont donné 1,19 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 724 mm)

C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>    Calculé C 74,98    H 5,24    N 7,29%  
(384,42)    Trouvé ,, 74,92    ,, 5,24    ,, 7,41%

*(p-Diméthylamino-styryl)-4-dinitro-3,3'-benzophénone* (XVI, R = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). On chauffe à 145—150° pendant deux heures le mélange de 1 g de méthyl-4-dinitro-3,3'-benzophénone, 0,6 g d'aldéhyde p-diméthylamino-benzoïque et 4 gouttes de pipéridine. On triture avec un peu d'acide acétique: 1,1 g, soit 75% de la théorie; F. 172—175°. Le produit est purifié par deux cristallisations dans l'acide acétique. Longues aiguilles à intense reflet vert, rouge foncé par transparence, facilement solubles à chaud, avec une coloration rouge écarlate, dans le benzène, l'acide acétique et l'acétone. F. 179° (suivi de décomposition).

0,1006 g subst. ont donné 9,6 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 706 mm)

C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub>N<sub>3</sub> (417,41)    Calculé N 10,07%    Trouvé N 10,22%

*(p-Diméthylamino-styryl)-4-dinitro-3,5-benzophénone* (XVII, R = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). On chauffe à 120° pendant 15 minutes le mélange de 0,56 g (0,002 moles) de méthyl-4-dinitro-3,5-benzophénone, 0,6 g (0,004 moles) d'aldéhyde p-diméthylamino-benzoïque et 3 gouttes de pipéridine. On triture avec 10 cm<sup>3</sup> d'éther: 0,38 g, soit 45% de la théorie; F. 169—172°. Une durée plus longue de la réaction diminue le rendement. On purifie le produit par cristallisation dans l'acide acétique. Aiguilles brun violacé, solubles en rouge écarlate dans l'acétone. F. 175°.

2,420 mg subst. ont donné 0,225 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 710 mm)

C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub>N<sub>3</sub> (417,41)    Calculé N 10,07%    Trouvé N 10,05%

(*p*-Diméthylamino-styryl)-2-dinitro-3,5-benzophénone (XVIII,  $R = N(CH_3)_2$ ). On chauffe au bain-marie pendant une heure le mélange de 0,56 g (0,002 moles) de méthyl-2-dinitro-3,5-benzophénone, 0,6 g (0,004 moles) d'aldéhyde *p*-diméthylamino-benzoïque et 4 gouttes de pipéridine. On triture avec 5 cm<sup>3</sup> de méthanol: 0,63 g, soit 75% de la théorie; F. 187°. On cristallise deux fois dans l'acide acétique. Aiguilles brunes à reflet vert, solubles en rouge dans l'acétone. F. 194—195°.

3,816 mg subst. ont donné 9,29 mg CO<sub>2</sub> et 1,63 mg H<sub>2</sub>O  
0,3023 g subst. ont donné 27,6 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (15°, 713 mm)

C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub>N<sub>3</sub> Calculé C 66,18 H 4,59 N 10,07%  
(417,41) Trouvé ,, 66,44 ,, 4,78 ,, 10,15%

Bis-(*p*-diméthylamino-styryl)-4,4'-dinitro-3,3'-benzophénone (XIX,  $R = N(CH_3)_2$ ). On chauffe à 150—155° pendant 2 heures le mélange de 1,5 g (0,005 moles) de diméthyl-4,4'-dinitro-3,3'-benzophénone, 1,5 g (0,01 mole) d'aldéhyde *p*-diméthylamino-benzoïque et 6 gouttes de pipéridine. On triture la masse réactionnelle avec un mélange à volumes égaux d'alcool et d'éther, essore le précipité et le cristallise dans le chlorobenzène: 1,95 g, soit 70% de la théorie; F. 205°. Le produit est purifié par une nouvelle cristallisation dans le chlorobenzène. Petites aiguilles presque noires à reflet verdâtre, solubles à chaud en rouge dans la pyridine et le chlorobenzène. F. 207° (déc. vers 209°).

0,1178 g subst. ont donné 11,0 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 707 mm)

C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>N<sub>4</sub> (562,60) Calculé N 9,96% Trouvé N 10,02%

Diméthyl-4,4'-nitro-3-benzophénone (XXII). Ce composé est cité dans un brevet<sup>1)</sup> sans autre indication. On dissout 9,05 g (0,05 moles) d'acide méthyl-4-nitro-3-benzoïque<sup>2)</sup> dans 100 cm<sup>3</sup> de toluène sec, ajoute 10,5 g de pentachlorure de phosphore et chauffe le mélange au bain-marie jusqu'à cessation du dégagement de gaz chlorhydrique. On filtre, distille l'oxychlorure de phosphore et l'excès de toluène dans le vide sur le bain-marie, ajoute 50 cm<sup>3</sup> de toluène frais et distille derechef dans le vide. On dissout le chlorure d'acide dans 50 cm<sup>3</sup> de toluène et condense à la température ordinaire<sup>3)</sup> au moyen de 10,5 g de chlorure d'aluminium. Le traitement ultérieur se fait de la manière usuelle. Le rendement en produit cristallisé une fois dans le méthanol est de 7,9 g, soit 62% de la théorie; F. 103°. La purification se fait par cristallisation dans le méthanol et dans la ligroïne. Feuilletts brillants incolores, F. 104°.

0,1432 g subst. ont donné 7,4 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°, 706 mm)

C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>N (255,26) Calculé N 5,49% Trouvé N 5,59%

Styryl-4-nitro-3-méthyl-4'-benzophénone (XXIII,  $R = H$ ). On chauffe à 150—155° pendant 6 heures le mélange de 2,55 g (0,01 mole) du produit précédent, 1,06 g (0,01 mole) d'aldéhyde benzoïque et 5 gouttes de pipéridine. On triture la masse réactionnelle refroidie avec un mélange de 3 cm<sup>3</sup> de méthanol et 1 cm<sup>3</sup> d'éther: 1,5 g, soit 43% de la théorie; F. 123—125°. Pour purifier le produit, on le cristallise deux fois dans l'alcool. Aiguilles jaunes, F. 131°.

0,3012 g subst. ont donné 0,8479 g CO<sub>2</sub> et 0,1379 g H<sub>2</sub>O

0,2281 g subst. ont donné 8,6 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 708 mm)

C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>N Calculé C 76,95 H 4,99 N 4,08%  
(347,37) Trouvé ,, 76,82 ,, 5,12 ,, 4,05%

(*p*-Diméthylamino-styryl)-4-nitro-3-méthyl-4'-benzophénone (XXIII,  $R = N(CH_3)_2$ ). On chauffe à 135—140° pendant 2 heures le mélange de 2,55 g (0,01 mole) de diméthyl-4,4'-nitro-3-benzophénone, 1,5 g (0,01 mole) d'aldéhyde *p*-diméthylamino-benzoïque et 6 gouttes de pipéridine. On triture avec 3 cm<sup>3</sup> d'acide acétique: 2 g, soit 52% de la théorie; F. 154—156°. On purifie le produit en le cristallisant deux fois dans l'acide acétique. Petites aiguilles rouge brun, facilement solubles, en rouge, dans le chloroforme; F. 158°.

0,1178 g subst. ont donné 8,1 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (18°, 705 mm)

C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> (386,43) Calculé N 7,25% Trouvé N 7,48%

<sup>1)</sup> Brevet français 621 434, C. 1927, II, 976.

<sup>2)</sup> E. Kloeppel, B. 26, 1733 (1893).

<sup>3)</sup> Cf. Helv. 29, 927 (1946).



## RÉSUMÉ.

On étudie le comportement, vis-à-vis des aldéhydes benzoïque et p-diméthylamino-benzoïque, de divers dérivés nitrés des méthyl-3-, méthyl-1- et diméthyl-3,6-fluorénone. Dans les composés où un groupe nitré se trouve en ortho, ou deux groupes nitrés en ortho-ortho ou ortho-para par rapport au groupe méthylique, celui-ci est réactif et les condensations avec les aldéhydes fournissent des dérivés styrylés de la fluorénone. Dans les dérivés similaires de la benzophénone, le groupement méthylique est, en règle générale, moins réactif.

Institut de Chimie de l'Université de Fribourg (Suisse).

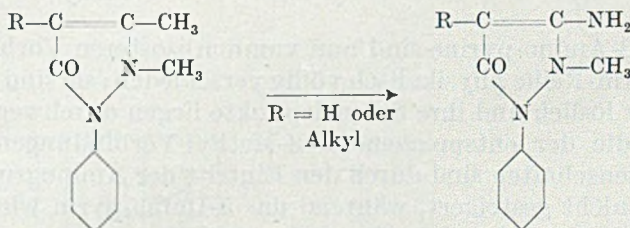
## 152. Zur Kenntnis der 3-Amino-pyrazolon-(5)

von H. Stenzl, A. Staub, Ch. Simon und W. Baumann.

(26. V. 50.)

Die durch Isosterie bedingte physikalische Ähnlichkeit des 4-Dimethylamino-antipyryns mit dem 4-Isopropyl-antipyryn geht bis zur Isomorphie; Gemische beider Verbindungen zeigen kein Eutektikum, sondern bilden eine kontinuierliche Mischungsreihe<sup>1)</sup>; auch ihre pharmakologischen Eigenschaften decken sich, mit Ausnahme einer quantitativen Abweichung zugunsten des 4-Isopropyl-antipyryns<sup>2)</sup>.

Es war deshalb von Interesse, eine andere Möglichkeit der Isosterie in diesem Gebiet zu verwirklichen: nämlich den Ersatz der 3-Methylgruppe des Antipyryns und seiner 4-Alkyl-Derivate durch eine Aminogruppe:

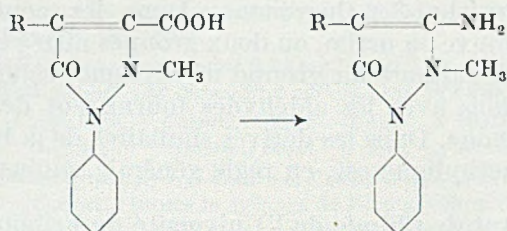


Von Amino- bzw. Imino-pyrazolonen der Antipyryngruppe — also Körpern mit methylierter 2-Stellung — waren nur das 4-Amino-antipyryn mit seinen Derivaten und das 5-Imino-pyryn beschrieben. Für die Gewinnung von 1-Phenyl-2-methyl-3-amino-pyrazolon-(5)

<sup>1)</sup> H. Erlenmeyer & E. Willi, Helv. 18, 740 (1935).

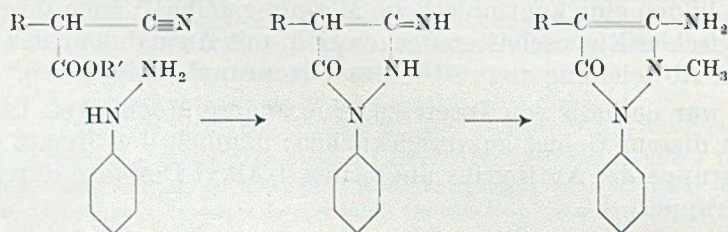
<sup>2)</sup> K. Fromherz, J. Pharm. exp. Ther. 61, 205 (1937).

— in Anlehnung an *Michaelis*<sup>1)</sup> kurz 3-Amino-pyri-ne genannt — kam der Abbau der entsprechenden 3-Carbonsäuren nach *Hoffmann* oder nach *Curtius* in Frage.



Als störend war dabei eine dem 4-Amino-antipyri-n entsprechende Empfindlichkeit und hohe, für die Verwendung freilich günstige Wasserlöslichkeit der Endprodukte zu erwarten. Indessen erwiesen sich die 3-Amino-pyri-ne als sehr beständige, leicht isolierbare Verbindungen, die mit ausgezeichneter Ausbeute zu gewinnen sind<sup>2)</sup>.

Ein weiterer Zugang zu den neuen Verbindungen ergab sich nach Abschluss dieser Versuche aus der Beobachtung von *Weissenberger*<sup>3)</sup>, dass die aus Phenylhydrazin und Cyanessigestern entstehenden Produkte 3-Imino-5-pyrazolone sind. Wir konnten dies bestätigen, da die Methylierung dieser Verbindungen zu den entsprechenden, hier beschriebenen 3-Amino-pyri-nen führt:



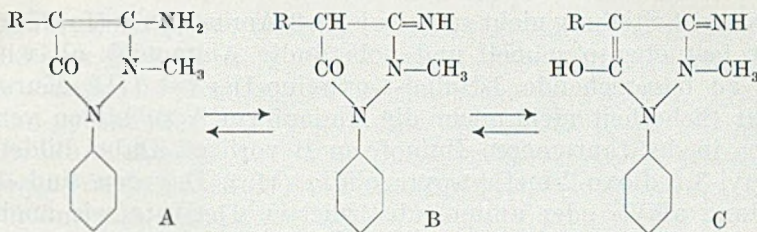
Diese 3-Amino-pyri-ne sind nun von den isosteren Vorbildern aus der Antipyri-n-Reihe physikalisch völlig verschieden; sie sind in Wasser sehr schwer löslich und ihre Schmelzpunkte liegen durchwegs ca. 100° höher als die der entsprechenden 3-Methyl-Verbindungen. Die basischen Eigenschaften sind durch den Eintritt der Aminogruppe in die 3-Stellung nicht gesteigert, während das 5-Imino-pyri-n wie auch das 4-Amino-antipyri-n als starke Basen beschrieben sind.

Unter diesen Umständen war zu prüfen, ob die neuen Verbindungen nicht als Iminoderivate von Dioxo-pyrazolidinen gemäss der tautomeren Form B (bzw. C) zu formulieren seien:

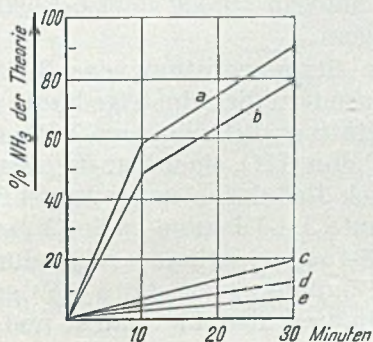
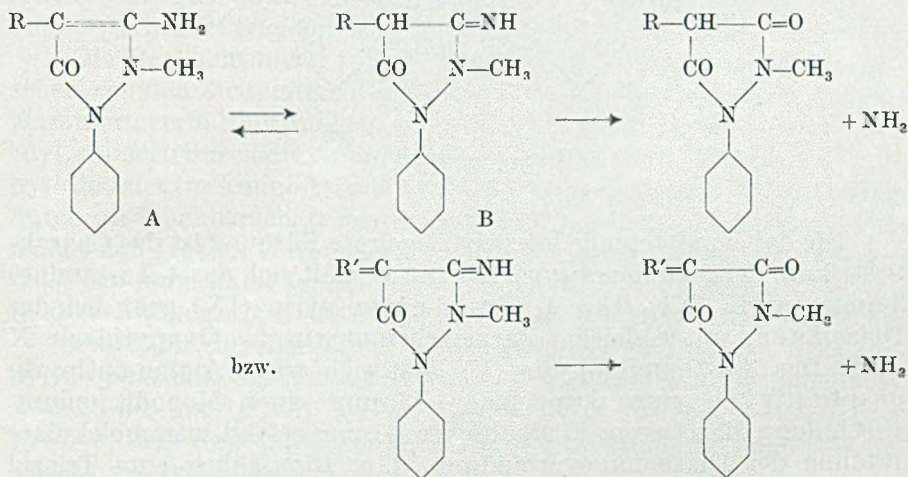
<sup>1)</sup> A. 339, 117 (1905).

<sup>2)</sup> Schweiz. Pat. 232460; DRP. 747473.

<sup>3)</sup> Am. Soc. 64, 2133 (1942).



Die Untersuchung ergab, dass die Verbindungen mesomer zu deuten sind, wobei sie je nach der Beschaffenheit von R leichter nach A oder nach B reagieren; jedoch scheint der Grenzzustand C nicht erreicht zu werden, da die Verbindungen in 2-n. Natronlauge unlöslich sind und sich auch in 2-n. Natriummethylat nicht leichter lösen als in Methanol. Der Einfluss der Substitution in 4-Stellung durch Alkyl- oder andere Gruppen auf das Verhalten der Verbindungen zeigt sich am besten bei der Abspaltung der 3-Aminogruppe in Form von Ammoniak unter der Einwirkung heisser Mineralsäuren (Kochen mit dem 4fachen Gewicht 2-n. Schwefelsäure und Bestimmung des Ammoniaks in üblicher Weise, siehe Figur).

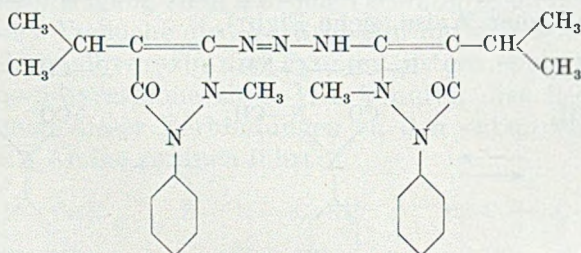


- Legende:
- Kurve a: R' = N-OH (III)
  - „ b: R = H (Ia)
  - „ c: R = NH<sub>2</sub> (V)
  - „ d: R = iso C<sub>2</sub>H<sub>7</sub> (Ib)
  - „ e: R = CO-CH<sub>3</sub> (IX)

Das in 4-Stellung nicht substituierte 3-Amino-pyrim (Ia, Kurve b) spaltet fast ebenso schnell und vollständig Ammoniak ab wie das später zu besprechende 3-Imino-4-oximino-Derivat (III, Kurve a), das mit Sicherheit nicht mehr die Aminoform A zu bilden vermag, sondern in der tautomeren Iminoform B vorliegt. Dabei bildet sich 1-Phenyl-3,5-dioxo-2-methyl-pyrazolidin (IIa). Dagegen sind die in 4-Stellung alkyl- oder amino-substituierten Derivate wie auch das 4-Acetyl-Derivat offenbar sehr nahe der eigentlichen Antipyrin-Konfiguration A und geben nur zögernd die für die Iminoform zu erwartende Spaltung.

Auch das Verhalten gegen salpetrige Säure bestätigt das gewonnene Bild in dem Sinne, dass die Verbindungen mesomer zu deuten sind und die Konfiguration durch die Substitution in 4-Stellung beeinflusst wird.

Die 4-Alkyl-3-amino-pyrimine — wir verwendeten stets das 4-Isopropyl-Derivat (Ib) — geben mit Nitrit in mineral-saurer Lösung Diazoaminoverbindungen:



Die dabei auftretende intensiv ziegelrote Färbung ist das Charakteristikum der 3-Aminogruppe. Ebenso verhält sich das 4-Acetamino-3-amino-pyrim (XI). Das 4-Aceto-3-amino-pyrim (IX) geht bei der Diazotierung unter gleicher Farberscheinung in das Oxypyridazin X über. Das 3,4-Diamino-pyrim (V) lässt sich wie 4-Amino-antipyrin quantitativ zu einer kuppelnden Lösung einer Monodiazoniumverbindung diazotieren; in alkalischer Lösung erfolgt intramolekulare Bildung der Diazoaminoverbindung, d. h. Ringschluss zum Triazol XII, wie überhaupt das 3,4-Diaminopyrim analog dem *o*-Phenylendiamin Ringbildungen aller Art zulässt.

Im Gegensatz hiezu kann die Stammsubstanz, das 3-Amino-pyrim (Ia), nicht diazotiert werden, sondern die salpetrige Säure greift in die 4-Stellung ein unter quantitativer Bildung von 1-Phenyl-2-methyl-3-imino-4-oximino-5-pyrazolidon (III), einer blautiechig roten, alkalilöslichen Verbindung, die durch Reduktion unter Rückbildung der 3-Aminogruppe das oben erwähnte 3,4-Diamino-pyrim (V) ergibt. Durch warme Mineralsäure wird die 3-Imino-4-oximino-Verbindung III zum 1-Phenyl-2-methyl-3,5-dioxo-4-oximino-pyrazolidin (IV) gespalten. Diese gelbrot gefärbte Verbindung ist eine Säure und ent-

spricht strukturell der Violursäure, doch sind ihre Salze in festem Zustand heller gefärbt als die freie Säure. Durch Reduktion geht die Dioxo-oximino-Verbindung IV in das 1-Phenyl-2-methyl-3,5-dioxo-4-amino-pyrazolidin (VI) über, eine strukturell dem Uramil entsprechende Verbindung. Sie gleicht ihm durch ihr starkes Reduktionsvermögen; dagegen bildet sie mit keinem Oxydationsmittel einen der Purpursäure ähnlichen Farbstoff.

Weniger klar sind die Verhältnisse bei der Acylierung. Die in 3-Stellung stehende Aminogruppe lässt sich acylieren zu alkali-löslichen Monoacyl-Derivaten (VIIa, VIIb, VIIc). Ist die 4-Stellung unsubstituiert (Ia), so gelingt die Acylierung der Aminogruppe nur mit Säurechloriden und die entstehenden Derivate geben als echte Antipyrine tiefgrüne Nitrosoverbindungen, z. B. VIII. Bei Verwendung von Essigsäure-anhydrid hingegen entsteht das 3-Amino-4-aceto-pyrim (IX), dessen Konstitution durch Überführung in das Oxy-pyridazin X gesichert ist. Da VIIa nicht in IX überführbar ist, entsteht IX vielleicht wie beim Acetessigeste über die 5-O-Acetylverbindung, so dass in diesem Fall die Form C vorübergehend erscheint. Die gleiche Umlagerung zur Form C muss das 4-Benzolazo-3-amino-pyrim (Ic) erleiden, da es in Natriummethylatlösung löslich ist.

Die Beobachtungen zeigen, dass in der Antipyrinmolekel, abgesehen von den Zuständen, die *Kitamura*<sup>1)</sup> diskutiert, noch ein weiteres Mesomerieverhältnis möglich ist, wenn die 3-Stellung nicht durch Methyl, sondern durch die Aminogruppe substituiert ist. Wie im 2-Aminopyridin oder im Amino-triazol ist die Aminogruppe der 3-Amino-pyrine durch die Nachbarschaft des Ringstickstoffatoms stark alteriert. Dies macht den grossen Unterschied verständlich, den die hier verglichenen Isosteren auch dann zeigen, wenn die an Stelle der Methylgruppe tretende 3-Aminogruppe sicher nicht zur Iminogruppe tautomerisiert ist.

Trotz der physikalischen Verschiedenheit gleichen die 3-Amino-pyrine pharmakologisch den isosteren Vorbildern aus der Antipyrin-Reihe und übertreffen sie quantitativ. Wie bei den 4-Alkyl-antipyrinen, liegt das Maximum der antipyretischen Wirksamkeit bei der 4-Isopropylverbindung.

Dagegen war die erwünschte Wasserlöslichkeit nicht erreicht.

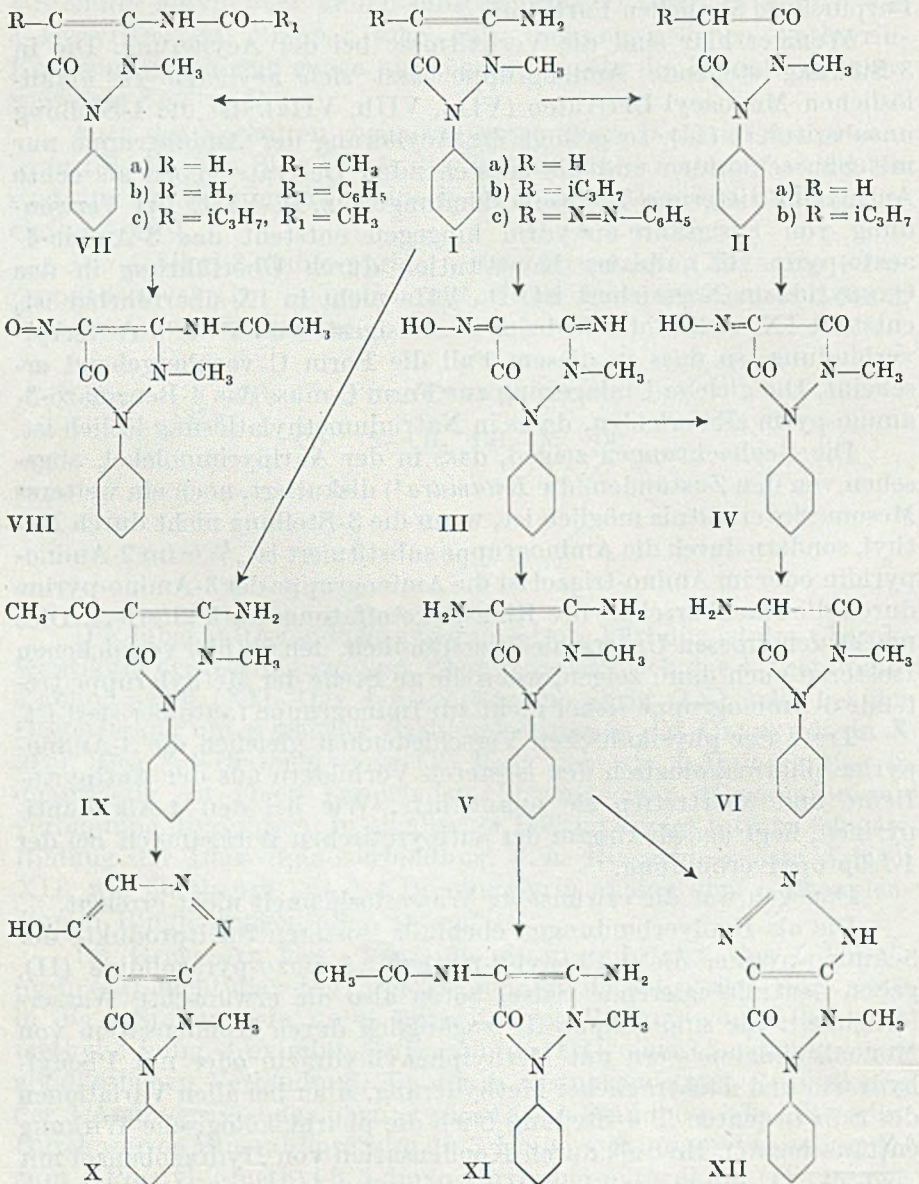
Die als Enolverbindungen ebenfalls isosteren Spaltprodukte der 3-Amino-pyrine, die 1-Phenyl-2-methyl-3,5-dioxo-pyrazolidine (II), geben neutralreagierende Salze, böten also die erwünschte Wasserlöslichkeit. Sie sind präparativ zugänglich durch Kondensation von Monoalkylmalonestern mit Methylphenylhydrazin oder mit Phenylhydrazin und nachträglicher Methylierung. Aber bei allen Variationen des Substituenten in 4-Stellung blieb die pharmakologische Wirkung enttäuschend<sup>2)</sup>. Erst als durch Kondensation von Hydrazobenzol mit

<sup>1)</sup> J. pharm. Soc. Jap. 60, 36 (1940); C 1940, II, 741.

<sup>2)</sup> Vgl. *Conrad & Zart*, B. 39, 2282 (1906); *Michaelis*, B. 31, 3003 (1898).

Alkylmalonestern die 1,2-Diphenyl-4-alkyl-3,5-dioxo-pyrazolidine<sup>1)</sup> hergestellt wurden, ergab sich eine Reihe in Salzform leicht wasserlöslicher, genügend wirksamer Verbindungen, von denen besonders das 1,2-Diphenyl-4-n-butyl-3,5-dioxo-pyrazolidin praktisches Interesse besitzt.

## Formel-Übersicht.



<sup>1)</sup> Von J. R. Geigy AG. zum Patent angemeldet. Vgl. *Ruhkopf*, B. 73, 820 (1940).

## Experimenteller Teil.

## 1-Phenyl-2-methyl-3-amino-5-pyrazolon (3-Amino-pyriu) (Ia).

Die Lösung von 1-Phenyl-2-methyl-5-pyrazolon-3-carbonsäureester in  $1\frac{1}{2}$  Gewichtsteilen Methanol wird bei  $0^\circ$  mit Ammoniak gesättigt. Das 1-Phenyl-2-methyl-5-pyrazolon-3-carbonsäureamid kristallisiert nach einigen Stunden aus. Schwerlöslich in Alkohol, sehr schwer in Äther und Wasser, F.  $196\text{--}198^\circ$ .

217 g 1-Phenyl-2-methyl-5-pyrazolon-3-carbonsäureamid (fein gepulvert und gesiebt) werden bei  $0^\circ$  mit  $1290\text{ cm}^3$  Wasser und  $1290\text{ cm}^3$  Chlorlauge (enthaltend 72 g Chlor und 129 g NaOH) 1 Stunde gerührt; dann wird schnell auf  $95^\circ$  aufgeheizt und eine halbe Stunde bei dieser Temperatur gehalten, wobei die Base Ia ausfällt. Man erhält 151 g (80% der Theorie). Schwerlöslich in Alkohol und Wasser, kaum löslich in Äther und Benzol. Aus Alkohol farblose, derbe Prismen vom F.  $224,5^\circ$ ; unlöslich in Alkalien, leicht löslich in verdünnter Salzsäure. Die alkoholische Lösung färbt sich auf Zusatz von Eisen(III)-Chlorid intensiv braun.

$C_{10}H_{11}ON_3$	Ber. C 63,49	H 5,88	N 22,22%
(189)	Gef. „ 63,34	„ 5,91	„ 22,13%

Das Monohydrochlorid kristallisiert aus der Lösung von Ia in 2-n. Salzsäure aus und wird durch Waschen mit Aceton von anhaftender Salzsäure befreit. Es löst sich klar in Wasser mit kongosaurer Reaktion.

## 1-Phenyl-2-methyl-3-imino-4-oximino-5-pyrazolidon (III).

189 g Ia werden in  $550\text{ cm}^3$  2-n. Salzsäure gelöst und zuerst mit 1,2 kg Eis, dann bei  $0\text{--}5^\circ$  langsam mit  $500\text{ cm}^3$  2-n. Nitritlösung versetzt; das III fällt z. T. aus; der Rest wird durch Zugabe von Sodalösung bis zum Verschwinden der Kongoreaktion gefällt. Ausbeute quantitativ. Blaustichig rote Nadelchen; sehr schwer löslich in Wasser und den meisten organischen Lösungsmitteln, leicht löslich mit rotbrauner Farbe in Alkalien und nicht zu verdünnten Mineralsäuren. F.  $237^\circ$  unter Zersetzung.

$C_{10}H_{10}O_2N_4$ (218,2)	Ber. N 25,69%	Gef. N 25,48%
------------------------------	---------------	---------------

Ein Hydrat der Verbindung wird erhalten, wenn man die Lösung in Natronlauge durch Ammoniumchlorid fällt. Es erscheint in ockergelben Nadeln, die durch Aufkochen in Alkohol wieder die violettrote Farbe annehmen.

$C_{10}H_{10}O_2N_4 \cdot H_2O$	Ber. C 50,84	H 5,12	$H_2O$ 7,63%
(236,1)	Gef. „ 51,08	„ 5,13	„ 7,69%

## 1-Phenyl-2-methyl-3, 5-dioxo-4-oximino-pyrazolidin-hydrat (IV).

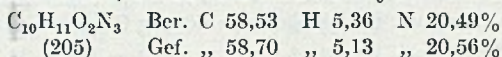
3 g III werden mit  $30\text{ cm}^3$  2-n. Schwefelsäure 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Die Substanz geht mit braunroter Farbe in Lösung, und bald beginnt sich die Dioxoverbindung in gutausgebildeten Prismen von der Farbe des Isatins abzuscheiden; schwache Kohlendioxidentwicklung deutet geringe Totalzersetzung an. Durch Abkühlen erhält man IV mit über 80% Ausbeute in kristallwasserhaltiger Form vom F. ca.  $128^\circ$  (aus Alkohol). Das Kristallwasser entweicht bei  $140^\circ$  im Vakuum; die so entwässerte Substanz, die aber immer noch das Hydrat der Dioxoverbindung ist, schmilzt bei  $193^\circ$  unter Zersetzung. Sie bildet braungelbe Prismen; schwer in Wasser und Äther, leichter in Alkohol löslich; in starken Säuren wenig und in Soda leicht löslich.

$C_{10}H_7O_2N_3 \cdot H_2O$ (221)	Ber. N 19,00%	Gef. N 18,94%
------------------------------------	---------------	---------------

## 1-Phenyl-2-methyl-3, 5-dioxo-4-amino-pyrazolidin (VI).

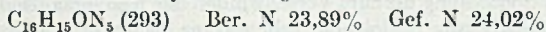
In die Suspension von 10 g IV in  $100\text{ cm}^3$  Wasser wird bei  $70^\circ$  unter Zugabe von  $100\text{ cm}^3$  25-proz. Ammoniak und unter Rühren so lange Schwefelwasserstoff eingeleitet, bis die Lösung hellgelb geworden ist; man gibt vorsichtig konzentrierte Salzsäure zu bis zum pH 3,0, kühlt scharf ab, saugt das Gemenge von Schwefel und VI ab und wäscht es mit wenig eiskalter, sehr verdünnter Salzsäure. Ohne zu trocknen kocht man den Nieder-

schlag nun mit 100 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure, die etwas SO<sub>2</sub> enthält, auf, filtriert vom Schwefel, wäscht mit heisser 2-n. HCl nach und gibt zum Filtrat so viel Natriumacetat-Lösung, dass das pH auf ca. 3,0 steigt. Beim Abkühlen kristallisiert VI in feinen Blättchen aus; es wird mit sehr verdünnter Salzsäure, die etwas SO<sub>2</sub> enthält, dann mit Alkohol, der mit SO<sub>2</sub> angesäuert ist, gewaschen und sofort im Vakuum getrocknet. Ausbeute ca. 60% der Theorie. Zur weiteren Reinigung wird das Präparat aus Wasser, das mit Salzsäure schwach angesäuert ist, umkristallisiert, wieder mit SO<sub>2</sub>-haltigem Alkohol gewaschen und über Phosphorpentoxyd im Vakuum getrocknet. Schwach gelbe Blättchen, die bei 180° unter Zersetzung schmelzen. Löslich in Hydrogencarbonat und Mineralsäuren, schwer löslich in Wasser, fast unlöslich in allen organischen Lösungsmitteln; es ist luftbeständig, solange es trocken oder sauer befeuchtet gehalten wird; mit Wasser oder Alkohol befeuchtet, färbt es sich sofort braun. Silbernitratlösung wird auch ohne Ammoniakzusatz schon in der Kälte augenblicklich reduziert, ebenso wird auch *Fehling'sche* Lösung reduziert.



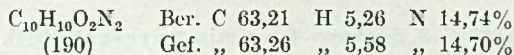
#### 1-Phenyl-2-methyl-3-amino-4-benzolazo-5-pyrazolon (Ic).

18,9 g ( $\frac{1}{10}$  Mol) Ia werden in 125 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure gelöst, die eiskalte Lösung mit einer wässrigen Lösung von  $\frac{1}{10}$  Mol Benzoldiazoniumchlorid vermischt und das Ganze in 600 cm<sup>3</sup> eiskalte n. Natronlauge eingerührt. Das Kupplungsprodukt fällt sofort in hellbraunen Flocken aus; man neutralisiert, bis die Lösung nur mehr schwach phenolphthalein-alkalisch ist, saugt ab und reibt mit wenig Alkohol an. Das Präparat geht zuerst mit tiefbrauner Farbe leicht in Lösung und kristallisiert dann unter Farbaufhellung aus. Aus Alkohol, in dem es schwer löslich ist, gelbbraune Prismen vom F. 224°. Unlöslich in NaOH, leicht löslich in 2-n. Natriummethylat-Lösung.



#### 1-Phenyl-2-methyl-3,5-dioxo-pyrazolidin (IIa).

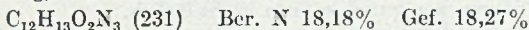
20 g Ia werden mit 80 cm<sup>3</sup> 2-n. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Beim Abkühlen kristallisiert ein Gemisch, dem man das gesuchte Produkt mit Sodalösung entzieht; aus dem durch Schütteln mit Äther gereinigten Filtrat fällt mit Schwefelsäure IIa aus. Es wird zuerst aus Wasser, dann aus Äther umkristallisiert; man erhält es so in schlechter Ausbeute in kristallwasserhaltiger Form (F. 59°). Durch Trocknen über Phosphorpentoxyd im Hochvakuum bei Zimmertemperatur, dann bei 65°, erhält man das wasserfreie Präparat vom F. 84—85°.



Versetzt man die alkalische Lösung mit Nitrit und dann mit Schwefelsäure, so fällt sofort die 4-Oximino-Verbindung IV in gelbbraunen Kristallen aus, die mit dem aus III erhaltenen Präparat gemischt ohne Depression schmelzen.

#### 1-Phenyl-2-methyl-3-acetamino-5-pyrazolon (VIIa).

5 g 3-Amino-pyridin (Ia) werden 1 Stunde mit 20 cm<sup>3</sup> Acetylchlorid gekocht; das zu einem Kristallbrei erstarrende Gemisch wird mit Eis zersetzt und die entstehende Lösung mit Soda gefällt (4,8 g). Aus Alkohol farblose Nadelbüschel; F. 257°.



Schwer löslich in Alkohol und Wasser; unlöslich in Äther, leicht in Natronlauge, daraus unverändert fällbar. Versetzt man die eiskalte Lösung von VIIa in einem Gemisch von Eisessig und Salzsäure mit der berechneten Menge Nitritlösung, so färbt sie sich sofort tiefdunkelgrün. Durch Verdünnen mit Wasser, Neutralisieren und Ausschütteln mit Chloroform lässt sich die Nitrosoverbindung in die Chloroformschicht überführen, ist aber darin nicht haltbar, sondern geht im Laufe einiger Stunden in die 3-Imino-4-oximino-Verbindung III über, deren Bildung durch den Schmelzpunkt und die Überführung in IV bestätigt wurde.



## 1-Phenyl-2-methyl-3-benzoylamino-5-pyrazolon (VIIb).

9,5 g Ia werden mit 30 cm<sup>3</sup> Aceton und 30 cm<sup>3</sup> konz. Natronlauge bei 0° unter Zutropfen von 14 g Benzoylchlorid gerührt. Wenn der Geruch des Chlorids verschwunden ist, wird mit 200 cm<sup>3</sup> Wasser und Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt und das sich abscheidende Rohprodukt mit Alkohol verrieben. Aus heissem Alkohol kristallisiert VIIb in langen, farblosen Nadeln vom F. 233°. Unlöslich in Äther, schwer in Alkohol; löslich in 2-n. Natronlauge, daraus mit Ammoniumchlorid fällbar.

C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (293) Ber. N 14,33% Gef. N 14,07%

## 1-Phenyl-2-methyl-3-amino-4-aceto-5-pyrazolon (IX).

19 g Ia werden mit 11,2 g Essigsäureanhydrid und 40 cm<sup>3</sup> Eisessig 1 Stunde auf dem Wasserbad gehalten. Beim Abkühlen kristallisiert IX aus. Aus Eisessig farblose Nadeln vom F. 251°; unlöslich in 2-n. Natronlauge, sehr beständig gegen kochende 2-n. Schwefelsäure.

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub> Ber. C 62,34 H 5,68 N 18,18%  
(231) Gef. „ 62,03 „ 5,77 „ 18,03%

## 1-Phenyl-2-methyl-3,4-(4'-oxy-pyridazino)-5-pyrazolon (X).

2,3 g des 4-Acetoderivates IX werden in einer Mischung von 20 cm<sup>3</sup> Eisessig und 5 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure suspendiert und unter Rühren bei 0° mit 5 cm<sup>3</sup> 2-n. Nitritlösung langsam versetzt. Es geht fast alles mit rotgelber Farbe in Lösung. Nach 1 Stunde filtriert man vom Ungelösten und versetzt das Filtrat mit 2-n. Natriumacetat-Lösung. Es kristallisieren feine rote Kriställchen. Man saugt ab, wäscht mit Wasser und kristallisiert aus lauwarmem Pyridin oder Eisessig durch Zusatz von Wasser oder Alkohol um; F. 250° unter Zersetzung. Schwerlöslich in Pyridin oder Eisessig, unlöslich in den meisten andern organischen Lösungsmitteln und in Wasser. Langsam löslich in 2-n. Natronlauge, sehr leicht in Natriummethylat-Lösung, daraus mit Essigsäure fällbar. Die alkoholische Suspension wird auf Zusatz von wenig Eisen(III)-chlorid-Lösung klar und tiefrotbraun. Mit  $\alpha$ -Naphthylamin in Essigsäure tritt auch beim Kochen keine Farbstoffbildung ein.

C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub> (242) Ber. N 23,14% Gef. N 22,79%

## 1-Phenyl-2-methyl-3,4-diamino-5-pyrazolon (V).

446 g III werden in 1500 cm<sup>3</sup> Alkohol verteilt und bei 50–60° unter 100 Atm. Druck bei Gegenwart von Raney-Nickel hydriert (4 Stunden). Die braune Lösung wird filtriert durch Einleiten von Chlorwasserstoff eben kongosauer gemacht und im Vakuum bis zum Sirup eingeengt; man versetzt noch warm mit dem zwei- bis dreifachen Volumen Aceton und kühlt ab. Das Ganze gesteht zu einem Kristallbrei. Man gewinnt durch Absaugen und Waschen mit Aceton das Hydrochlorid mit 1 Mol Aceton in 71% Ausbeute. Zur Reinigung wird es durch Versetzen der heiss gesättigten wässrigen Lösung mit Aceton umkristallisiert und bildet dann fast farblose Nadeln vom F. 177–178°; leicht löslich in Wasser und Alkohol mit leicht strohgelber Farbe.

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>ON<sub>4</sub>, HCl, C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O, Molekulargewicht durch Titration mit Natronlauge bestimmt 294 (ber. 298,5); doch gab die Analyse nur unkonstante Werte.

Von der wässrigen Lösung wird Silbernitrat auch ohne Ammoniakzusatz sofort reduziert, ebenso auch Fehling'sche Lösung bei schwachem Erwärmen.

Dieses acetonhaltige Hydrochlorid kann für die meisten Umsetzungen benützt werden. Zur Gewinnung der freien Base setzt man 21,8 g III in Portionen zu einer heftig gerührten Mischung von 50 g konz. Salzsäure, 150 g Eis und 15 g Zinkstaub. Die Temperatur steigt gegen 20°. Man filtriert vom ungelösten Zink, lässt das Filtrat in 63 g konzentriertes Ammoniak einfließen, klärt die entstandene Lösung mit etwas Kohle und salzt mit etwa 20% Kochsalz aus; die Base kristallisiert in fast farblosen Blättchen; durch Umkristallisieren aus Alkohol wird sie bei schnellem Arbeiten mit dem Schmelzpunkt 176–178° unter Zersetzung rein erhalten. Sie bräunt sich an der Luft sehr schnell.

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>ON<sub>4</sub> (204,2) Ber. C 58,80 H 5,92% Gef. C 59,04 H 6,04%

## 1-Phenyl-2-methyl-3-amino-4-acetyl-amino-5-pyrazolon (XI).

12 g des acetonhaltigen Hydrochlorids von V werden bei 45° in 30 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst; auf Zugabe von 3,2 g Natriumacetat und 4,4 g Essigsäureanhydrid steigt die Temperatur auf 65° und wird 15 Minuten so gehalten. Beim Abkühlen und Neutralisieren fällt ein harziger Niederschlag aus, der durch Umlösen aus heissem Aceton in glitzernde, farblose Kristalle von F. 212—213° übergeht (4 g). Leicht löslich in Alkohol und Säure, schwer in Wasser, unlöslich in Natronlauge; mit Eisen(III)-chlorid gibt die alkoholische Lösung Rotfärbung.

$C_{12}H_{14}O_2N_4$	Ber. C 58,52	H 5,77	N 22,75%
(246,2)	Gef. „ 58,78	„ 5,57	„ 22,45%

Die Lösung in Salzsäure wird durch Nitrit orange gefärbt; durch Abstumpfen mit Natriumacetat erhält man eine gleich gefärbte, kristallinische Fällung der Diazoamino-Verbindung; diese geht durch Kochen mit einer essigsäuren Lösung von  $\alpha$ -Naphthylamin in einen blauvioletten Farbstoff über.

## 1-Phenyl-2-methyl-3,4-triazolo-5-pyrazolon (XII).

Zu einer Lösung von 6 g V-Hydrochlorid in 50 cm<sup>3</sup> Wasser und 15 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure lässt man unter Kühlung 20 cm<sup>3</sup> n. Nitrit-Lösung tropfen und zerstört den Nitritüberschuss durch Aminosulfosäure. (Die so erhaltene Diazoniumlösung kuppelt mit H-Salz zu einem roten Farbstoff, nicht aber mit R-Salz.) Gibt man nun 20 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge zu, so fällt ein Niederschlag aus, der sich sogleich wieder bis auf einen grauen Schlamm löst. Dieser wird durch Filtrieren mit Tierkohle entfernt. Das gelbbraune Filtrat wird mit Essigsäure schwach angesäuert, ein ausfallendes Harz filtriert und die nun gelbe Lösung mit Essigsäure gefällt. Man erhält ein Öl, das bald zu gelblichweissen Blättchen erstarrt, die im feuchten Zustand äusserst lichtempfindlich sind und aus verdünntem Alkohol mit 1 Mol Kristallwasser kristallisieren; F. 96—98°. Im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd verliert die Substanz das Kristallwasser nur sehr langsam. Leicht löslich in Alkohol, Chloroform und Natronlauge, unlöslich in Äther und Wasser. Silberdiamminsalz-Lösung wird von der Substanz nicht verändert.

$C_{10}H_9ON_5, H_2O$ (233,2)	Ber. C 51,49	H 4,76%	Gef. C 51,69	H 4,74%
-------------------------------	--------------	---------	--------------	---------

## 1-Phenyl-4-isopropyl-5-pyrazolon-3-carbonsäure-äthylester.

1-Phenyl-5-pyrazolon-3-carbonsäure-äthylester wird in der 8fachen Menge Aceton bei 120° und 15—25 Atm. Wasserstoffdruck mit Nickel-Kieselgur hydriert; die berechnete Menge Wasserstoff wird in 1 Stunde aufgenommen. Man destilliert das Aceton ab und versetzt den Rückstand mit viel Wasser unter schwachem Ansäuern mit Salzsäure. Das Öl erstarrt bald und kann aus Äther umkristallisiert werden. Ausbeute über 80%. Leicht löslich in allen organischen Lösungsmitteln ausser Petroläther, löslich in Natronlauge. F. 100—101°.

$C_{15}H_{17}O_3N_2$ (274)	Ber. C 65,69	H 6,57%	Gef. C 65,62	H 6,91%
----------------------------	--------------	---------	--------------	---------

## 1-Phenyl-2-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon-3-carbonsäure-äthylester.

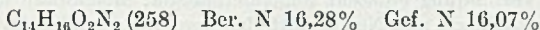
59 g 1-Phenyl-4-isopropyl-5-pyrazolon-3-carbonsäure-äthylester werden mit 30 g Dimethylsulfat im Ölbad langsam erhitzt; bei 90° (Innen) tritt unter Temperatursprung auf 110° die Reaktion ein. Man erhitzt 1 Stunde weiter auf 110°, gibt 30 cm<sup>3</sup> kochendes Wasser zu, gießt auf Eis und neutralisiert mit Sodälösung. Das ausfallende Öl erstarrt zu einem Kristallsand und kann aus verdünntem Alkohol oder Petroläther umkristallisiert werden. Ausbeute 54 g. Schwer löslich in Wasser und Natronlauge, leicht in Äther und Alkohol. F. 73°.

$C_{16}H_{20}O_3N_2$ (288)	Ber. N 9,72%	Gef. N 9,74%
----------------------------	--------------	--------------

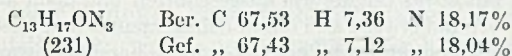
## 1-Phenyl-2-methyl-3-amino-4-isopropyl-5-pyrazolon (Ib).

90 g 1-Phenyl-2-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon-3-carbonsäure-äthylester werden in 360 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und bei -10° mit Ammoniak gesättigt. Man lässt 15 Stunden

bei 0° stehen, sättigt nochmals, lässt wieder 15 Stunden stehen und destilliert das Methanol ab. Das 1-Phenyl-2-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon-3-carbonsäureamid hinterbleibt als sandige Masse und wird aus wenig Alkohol umkristallisiert. F. 193°, fast unlöslich in Wasser und Äther, sehr leicht in heissem Alkohol.

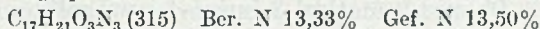


35 g dieses Amids werden fein gepulvert und gesiebt, sodann mit 193 cm<sup>3</sup> Chlorlauge (aus 750 cm<sup>3</sup> Eiswasser, 100 g Ätznatron, 55 g Chlor, aufgefüllt auf 1 Liter) bei 0–5° zwei Stunden gerührt; die Lösung wird schliesslich auf 20° gebracht und vom Unge lösten filtriert; das Filtrat erhitzt man rasch auf 90–95° durch Einlaufenlassen in kochendes Wasser. Das Endprodukt Ib fällt sofort aus und wird nach dem Waschen aus Alkohol umkristallisiert. Es bildet farblose Nadeln vom F. 204°; unlöslich in Wasser und Äther, mässig löslich in Alkohol.



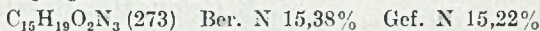
#### 1-Phenyl-2-methyl-3-diacetylamino-4-isopropyl-5-pyrazolon.

Man kocht 5 g der eben beschriebenen Base mit 10 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid und 4 Tropfen 100-proz. Schwefelsäure 30 Minuten, zersetzt unter Kühlung mit Wasser und macht mit Natronlauge eben alkalisch. Das ausgeschiedene Rohprodukt kristallisiert beim Anreiben mit Äther (3 g). Mit ähnlicher Ausbeute erhält man das gleiche Produkt mit Acetylchlorid in kochend heisser Mischung aus Benzol und Pyridin. Aus Alkohol F. 146–147°; schwer löslich in Äther, unlöslich in Natronlauge. Beim Kochen mit Wasser wird schnell Essigsäure abgespalten.



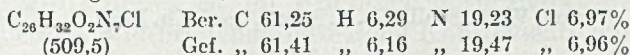
#### 1-Phenyl-2-methyl-3-acetylamino-4-isopropyl-5-pyrazolon (VIIc).

Das Präparat findet sich in den Laugen der Diacetylverbindung, wird aber bequemer erhalten, indem man 0,6 g Diacetylverbindung mit 5 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge kurz aufkocht, wobei sie in Lösung geht. Beim Neutralisieren fallen 0,4 g der Monoacetylverbindung aus. In Wasser etwas löslich, sehr leicht in Natronlauge; beim längeren Kochen der alkalischen Lösung fällt die Ausgangsbasis aus.



#### 1',3'-Bis-(1-phenyl-2-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolonyl-[3])-triazen.

Man löst 2,3 g 1-Phenyl-2-methyl-3-amino-4-isopropyl-5-pyrazolon in 60 cm<sup>3</sup> Alkohol und 10 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure und tropft bei 0° 11 cm<sup>3</sup> n. Nitritlösung zu. Das Hydrochlorid der Diazoaminoverbindung fällt langsam als ziegelrotes Kristallpulver aus (2,4 g). Man saugt ab, löst noch einmal in kalter konz. Salzsäure und fällt durch Zusatz von Wasser erneut aus. Sehr schwer löslich in Wasser, mässig in Alkohol, leicht in konz. Salzsäure mit strohgelber Farbe; F. 186°.

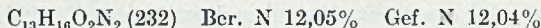


Die Base kann aus dem Hydrochlorid durch Versetzen mit wässrigem Ammoniak und Ausschütteln mit Äther gewonnen werden; aus der getrockneten Ätherlösung kristallisiert die Base beim Eindunsten langsam in gelben Kristallen vom F. 117–118°. Mit m-Phenylendiamin in heisser Essigsäure entsteht ein tiefbraunroter, mit  $\alpha$ -Naphthylamin ein blauroter Farbstoff.

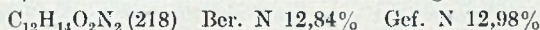
#### 1-Phenyl-2-methyl-4-isopropyl-3,5-dioxo-pyrazolidin (IIb).

5 g 1-Phenyl-2-methyl-3-amino-4-isopropyl-5-pyrazolon (Ib) werden 18 Stunden unter Rückfluss mit 100 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure gekocht; das beim Abkühlen sich sammelnde Öl wird in Äther gelöst, durch Schütteln mit Hydrogencarbonat-Lösung von mitentstandener Isovaleriansäure befreit, durch Schütteln mit Sodalösung aus dem Äther extra-

hiert und mit Salzsäure gefällt, wobei die Verbindung IIB auskristallisiert. Aus Äther farblose Nadeln vom F. 74—75°; ohne Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid.



Die gleiche Verbindung entsteht folgendermassen: Molekulare Mengen Isopropylmalonester, Phenylhydrazin und Natriumäthylat werden 6 Stunden im Vakuum auf 120° erhitzt; die verbleibende harte Masse wird in Wasser gelöst und mit Salzsäure gefällt. Das 1-Phenyl-4-isopropyl-3,5-dioxo-pyrazolidin kristallisiert aus Benzol mit einem F. von 116°; mit Eisen(III)-chlorid in Alkohol blauviolette Färbung.



Zur Methylierung werden 2,2 g 1-Phenyl-4-isopropyl-3,5-dioxo-pyrazolidin in 15 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge bei 15° mit 2 g Dimethylsulfat verrührt; nach einer halben Stunde wird filtriert, das Filtrat mit etwas Chloroform ausgeschüttelt und dann angesäuert. Das ausfallende Öl kristallisiert und erweist sich durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als identisch mit dem Spaltprodukt des 1-Phenyl-2-methyl-3-amino-4-isopropyl-5-pyrazolons.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium ausgeführt (Leitung Frl. Dr. M. Schaerer).

### Zusammenfassung.

Es wurden Vertreter der mit den 1-Phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolonen isosteren Gruppe der 1-Phenyl-2-methyl-3-amino-5-pyrazolone (3-Amino-pyrine) hergestellt und als mesomer mit den entsprechenden 1-Phenyl-2-methyl-3-imino-5-pyrazolidonen befunden. Das Mesomerieverhältnis hängt ab von der Art der Substitution in 4-Stellung. Der Abbau der Carbonsäuren nach *Hoffmann* oder *Curtius* kann unter Umständen zu Iminverbindungen und daraus sekundär zu Oxyverbindungen führen.

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

## 153. Antihistaminica II<sup>1)</sup>.

### Über die Synthese von 1,2-disubstituierten 4-Amino- $\Delta^2$ -butenen

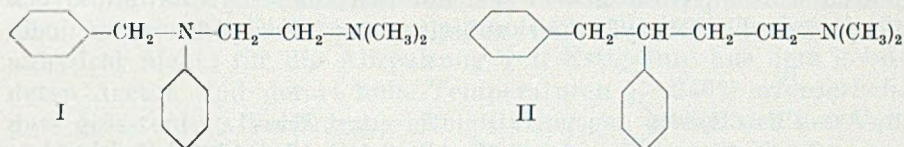
von W. G. Stoll, Ch. J. Morel, und Ch. Frey.

(31. V. 50.)

Im Rahmen unserer Bemühungen zur Auffindung neuer Antihistaminica suchten wir allgemein anwendbare Verfahren zur Darstellung von 1,2-disubstituierten 4-Dialkylamino-butenen, um daraus durch katalytische Hydrierung auch 1,2-disubstituierte 4-Dialkylamino-butane zu gewinnen. Speziell interessierte uns die Frage, inwieweit die bislang als wirksamst befundenen Äthylendiamin-Derivate vom Typus des N-Benzyl-N'-phenyl-N'-dimethyl-äthylendiamin (I)

<sup>1)</sup> I. Mitt. *Ch. J. Morel & W. G. Stoll, Helv. 33, 516 (1950).*

(„Antergan“) sich physiologisch durch konstitutionell sehr nahe liegende, aber einsäurige Basen wie 1,2-Diphenyl-4-dimethylaminobutan (II) ersetzen lassen.



Unsere experimentellen Arbeiten liegen schon einige Zeit zurück<sup>1)</sup>. Eine kürzlich erschienene Patentschrift<sup>2)</sup> zur Darstellung von  $\alpha$ -(Aminoalkyl)-stilbenen, worin der von uns beschriebene Weg zur Synthese von 1,2-Diaryl-4-dialkylamino-butenen beschriftet wird, in den Schlussfolgerungen aber nicht mit unsern Beobachtungen übereinstimmt, gibt uns Veranlassung, über unsere Arbeiten zu berichten.

*Marxer*<sup>3)</sup> beschreibt eine dem  $\Delta^2$ -1,2-Diphenyl-4-diäthylaminobuten isomere Verbindung, das  $\Delta^1$ -1,1-Diphenyl-4-diäthylaminobuten. Die von diesem Autor benutzte Darstellungsmethode lässt sich für die Synthese von 1,2-Diphenyl-4-dialkylamino-butenen nicht verwenden, da hierfür Desoxybenzoin mit *Grignard*-Verbindungen von 2-Halogen-äthyl-N-dialkylaminen zur Reaktion gebracht werden müssten. *Marxer* hat aber gerade gezeigt, dass 2-Chlor-äthylamine keine *Grignard*-Verbindung geben, sondern dass Grignardierung von Aminoalkylhalogeniden erst gelingt, wenn zwischen Halogen- und Stickstoffatom mindestens eine gerade Kette von 3 Kohlenstoffatomen liegt<sup>4)</sup>.

Als brauchbar für unsere Synthesen erwies sich im Prinzip ein Verfahren, das zur Darstellung des 1,1-Diphenyl-3-piperidino-propan bekannt ist<sup>5)</sup>; darnach wird ein  $\beta$ -Piperidino-propiofenon mit Phenylmagnesiumbromid zum 1,1-Diphenyl-3-piperidino-propanol-(1) umgesetzt; durch Behandlung dieses Carbinols mit dehydratisierenden Mitteln gelangt man zum N-( $\gamma,\gamma$ -Diphenyl-allyl)-piperidin, aus dem durch katalytische Hydrierung das 1,1-Diphenyl-3-piperidino-propan erhalten wird; dieses ist im Kombinationspräparat „Aspasan“ als spasmolytische und bronchodilatorische Komponente enthalten.

Das folgende Formelschema zeigt den Reaktionsweg, den wir für die Synthese von  $\Delta^2$ -1,2-disubstituierten-4-Dialkylamino-butenen (V) eingeschlagen haben.

<sup>1)</sup> Schweizer Patent Nr. 265 665 vom 5. September 1947 (*J. R. Geigy AG.*).

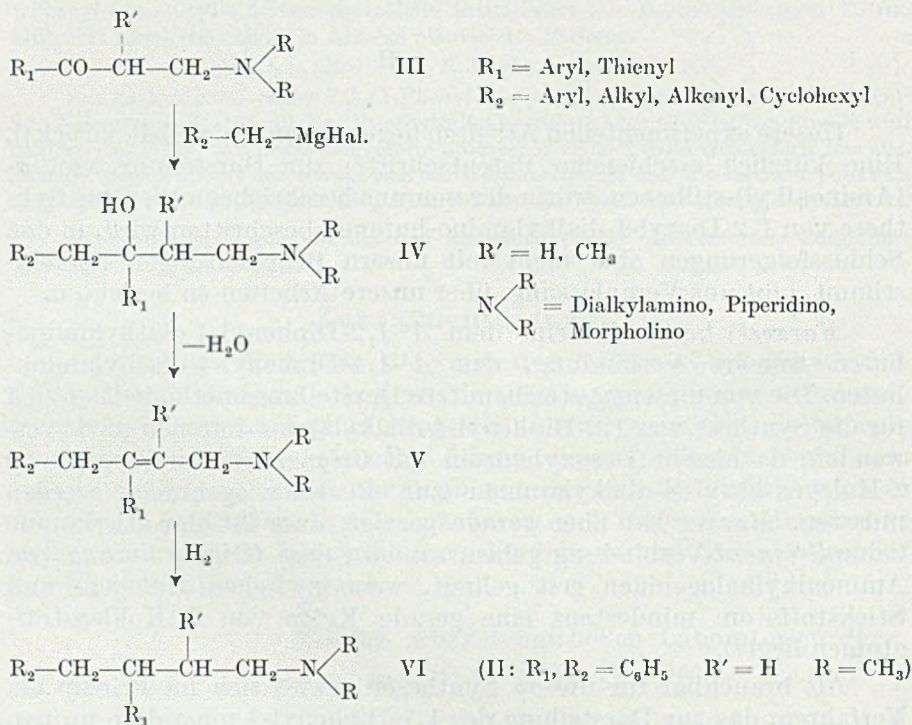
<sup>2)</sup> *E. Rohrmann*, Amerikanisches Patent Nr. 2 485 662 vom 25. Oktober 1949 (angemeldet am 13. April 1948).

<sup>3)</sup> *A. Marxer*, *Helv.* **24**, 209 E (1941).

<sup>4)</sup> Vgl. auch Schweizer Patent Nr. 232 887 vom 25. Juli 1941 (*Ciba AG.*).

<sup>5)</sup> *I. G.*, Französisches Patent Nr. 890 633; vgl. auch *D. W. Adamson*, *Soc.* **1949**, Suppl. 144.

Als Ausgangsmaterial dienten uns die leicht zugänglichen Kondensationsprodukte III, die nach der *Mannich*-Reaktion<sup>1)</sup> aus Methyl- oder Äthyl-ketonen, Formaldehyd und sekundären Aminen erhalten wurden. Diese liessen sich mit den aus Äthyl-, Allyl-, Cyclohexylmethyl-, Benzyl- und substituierten Benzyl-bromiden oder



-chloriden hergestellten *Grignard*-Verbindungen in ätherischer Lösung umsetzen. Nach saurer Hydrolyse wurden aus dem Reaktionsgemisch die basischen Carbinole IV erhalten. Die Ausbeuten sind zum Teil ziemlich bescheiden, wenn  $\text{R}' = \text{H}$  ist; im Falle von  $\text{R}' = \text{CH}_3$  verläuft die Reaktion auffallend gut. Die basischen Carbinole sind sehr stabile, in Wasser unlösliche, viskose Öle oder gut kristallisierende Substanzen. In Tabelle 1 sind die neuen Aminoalkohole, die analog den im experimentellen Teil beschriebenen dargestellt wurden, angeführt.

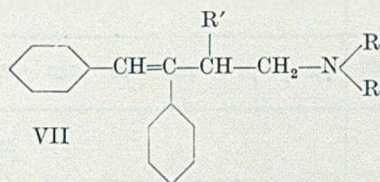
Die Wasserabspaltung aus den basischen Carbinolen IV gelingt durch Erhitzen mit sauren Dehydratisierungsmitteln<sup>2)</sup> wie Kaliumhydrogensulfat, Phosphorsäure oder Phosphorpentoxyd, führt aber zu beträchtlichen Mengen Polymeren; am besten erwies sich noch

<sup>1)</sup> Organic Reactions, Vol. I, New York (1942), F. F. Blicke, The *Mannich*-reaction, p. 303 ff.

<sup>2)</sup> Houben, Methoden der organ. Chemie, 3. Aufl., 2. Bd., p. 949—954.

80-proz. Phosphorsäure (Methode A). Im Gegensatz zu dem von *Marxer*<sup>1)</sup> beschriebenen 1,1-Diphenyl-4-diäthylamino-butanol-(1), das durch Kochen mit Acetanhydrid direkt das  $\Delta^1$ -1,1-Diphenyl-4-diäthylamino-buten liefert, gelingt die Dehydratisierung der 1,2-disubstituierten 4-Dialkylamino-butanole-(2) (IV) in siedendem Acetanhydrid nicht; für die Abspaltung von Essigsäure aus dem gebildeten Acetat sind derart hohe Temperaturen ( $> 240^\circ$ ) erforderlich, dass grösstenteils Verharzung erfolgt. Hingegen erwies sich zur Vermeidung der Harzbildung folgende Methode als vorteilhaft: Das basische Carbinol IV wird in Chloroformlösung mit trockenem Chlorwasserstoff und Thionylchlorid behandelt. Nach Eindampfen der Reaktionslösung im Vakuum löst man das zurückbleibende, rohe Chlorid-Hydrochlorid direkt in 2 bis 4 Teilen Pyridin und erwärmt 1–6 Stunden am Wasserbad, wobei sich die intramolekulare Chlorwasserstoffabspaltung vollzieht (Methode B). An Stelle von Pyridin kann man das rohe Chlorid-Hydrochlorid auch  $\frac{1}{2}$  bis 1 Stunde in Dimethylanilin auf  $180$ – $190^\circ$  erhitzen (Methode D). Eine weitere Variante besteht darin, dass man das basische Carbinol (IV) in 1,5 bis 2 Teilen Pyridin löst, bei  $0$ – $5^\circ$  2 Mol Thionylchlorid zutropfen lässt und anschliessend am Wasserbad erwärmt (Methode C). Hernach wird mit Natronlauge versetzt und das Pyridin bzw. Dimethylanilin mit Wasserdampf abgeblasen. Aus dem Rückstand lässt sich das mit Wasserdampf nicht flüchtige 1,2-disubstituierte 4-Dialkylamino-buten (V) isolieren und durch Destillation im Vakuum in reiner Form gewinnen.

Es sollte erwartet werden, dass die Dehydratisierung der basischen Carbinole IV zu ungesättigten Verbindungen führt, denen die Konstitution von  $\Delta^1$ -Butenen zukommen würde:



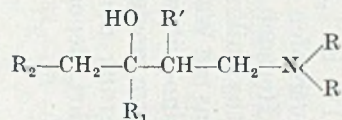
In der eingangs genannten amerikanischen Patentschrift<sup>2)</sup> wird den nach diesem Verfahren erhaltenen Diphenyl-derivaten tatsächlich die Konstitution von  $\alpha$ -(Aminoalkyl)-stilbenen (VII) gegeben. In einer folgenden Arbeit zeigen wir, dass die nach einer eindeutig zu  $\alpha$ -(Amino-alkyl)-stilbenen führenden Darstellungsmethode erhaltenen Verbindungen wohl isomer, aber nicht identisch sind mit den hier beschriebenen 1,2-Diphenyl-4-dialkylamino-butenen. Die Isomerenpaare unterscheiden sich nicht nur in ihren physikalisch-chemischen Konstanten, sondern auch sehr auffallend in ihren biologischen Eigenschaften. Durch katalytische Hydrierung hingegen erhält man aus beiden Buten-Derivaten dasselbe Butanderivat.

<sup>1)</sup> Loc. cit.




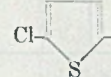
<sup>2)</sup> Loc. cit.

Tabelle 1.

1,2-disubstituierte 4-Amino-butanole-(2).



R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	R'	N $\begin{array}{l} \text{R} \\ \text{R} \end{array}$	Ausbeute in % <sup>1)</sup>	Siedepunkt (oder Smp.)	Elementaranalysen		
						% C	% H	% N
CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	62	130-131°/12 mm	ber. 75,30 gef. 75,50	10,22 10,25	6,76 6,84
CH <sub>2</sub> =CH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	66	139-141°/12 mm	ber. 76,65 gef. 76,69	9,66 9,51	6,39 6,38
C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	65 <sup>2)</sup>				
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>2)</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	40	138-139°/0,2 mm	ber. 80,14 gef. 80,29	8,40 8,55	6,02 5,94
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	47	150°/0,2 mm	ber. 80,55 gef. 80,75	8,88 9,15	4,65 4,71
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	N $\begin{array}{l} \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{array}$	63	Smp. 84° <sup>5)</sup>	ber. 81,50 gef. 81,39	8,80 8,97	4,53 4,63
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	N $\begin{array}{l} \text{O} \\ \text{O} \end{array}$	40	Smp. 100-101° <sup>5)</sup>	ber. 77,26 gef. 77,12	8,13 8,10	4,46 4,50
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>2)</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	85	138-139°/0,1 mm	ber. 80,51 gef. 80,77	8,90 8,66	4,95 4,82
p-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	30	133-135°/0,02 mm	ber. 80,51 gef. 80,66	8,90 8,59	4,94 4,78

3',4'-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	30	148°/0,02 mm	ber. 80,75 gef. 80,61	9,13 9,11	4,71 4,35
p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <sup>4)</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	32	171-172°/0,15 mm	ber. 76,20 gef. 76,08	8,42 8,24	4,68 4,71
o-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	20	168-170°/0,1 mm	ber. 76,20 gef. 76,34	8,42 8,31	4,68 4,39
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	73	157-158°/0,1 mm	ber. 76,20 gef. 76,15	8,42 8,22	4,68 4,70
p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <sup>4)</sup>	p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	50	186-190°/0,15 mm			
p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	60	146-149°/0,1 mm	ber. 72,80 gef. 73,01	7,30 6,99	4,61 4,74
p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	70	Smp. = 90° <sup>6)</sup>	ber. 71,78 gef. 71,92	7,61 7,48	4,41 4,52
 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	22	180-183°/0,2 mm	ber. gef.		4,33 4,17
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>2)</sup>		H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	40	133-135°/0,4 mm	ber. 69,76 gef. 69,88	7,69 7,49	5,09 5,25
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>2)</sup>		CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	78	142-145°/0,25 mm	ber. 70,52 gef. 70,33	8,01 7,82	4,84 4,60
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	60 <sup>3)</sup>				

1) Bezogen auf Aminoketon.

2) Im experimentellen Teil beschrieben.

3) Ausbeute an Rohprodukt, dieses wurde direkt weiterverarbeitet.

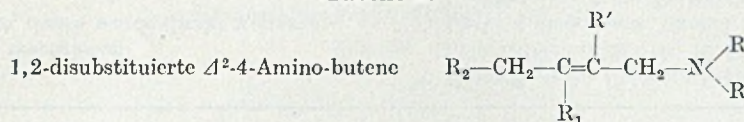
4) Herstellung der Grignard-Verbindung aus p-Methoxybenzylchlorid nach Gilman &amp; Morris, Bl. [4] 49, 8 (1931).

5) Umkristallisiert aus Alkohol.




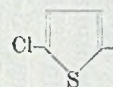
6) Umkristallisiert aus Petroläther.



Tabelle 2.



R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	R'	N $\begin{matrix} R \\ / \\ R \end{matrix}$	Me- tho- de	Aus- be- te in %	Base Siedepunkt	Hydro- chlorid Smp.	Elementaranalysen				
								Bruttoformel	% C	% H	% N	% Cl
CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B	65	116–118°/12 mm	174–176°	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> N	ber. 82,47 gef. 82,46	10,12 10,05	7,41 7,38	
CH <sub>2</sub> =CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B	49	113–114°/13 mm	143–144°	C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> N	ber. 83,52 gef. 83,44	9,52 9,33	6,96 7,08	
C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B	26	126–130°/0,2 mm	244–245°	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> N	ber. 83,84 gef. 83,98	10,40 10,58	5,29 5,45	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>1)</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A B C D	35 90 68 62	129–130°/0,15 mm 126–128°/0,1 mm 127–129°/0,1 mm 132–134°/0,25 mm	135–138° 135–138° 135–138° 135–138°	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N	ber. 86,00 gef. 85,99	8,43 8,34		
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	B A	65 32	141–142°/0,4 mm	112–115°	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> N	ber. 85,96 gef. 85,79	9,02 8,73	5,02 5,17	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	N $\begin{matrix} \text{Cyclohexyl} \\ / \\ \text{CH}_2 \end{matrix}$	A	80	161–165°/0,2 mm	246–249°	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> N, HCl	ber. 76,91 gef. 76,69	8,00 7,96	4,27 4,47	10,82 10,76
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	N $\begin{matrix} \text{Cyclohexyl-O} \\ / \\ \text{O} \end{matrix}$	B	75		187–190°	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> ON, HCl	ber. 72,80 gef. 72,73	7,34 6,99	4,25 4,03	10,76 10,52
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>1)</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B	80	115–116°/0,01 mm	165–168°	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N	ber. 85,98 gef. 85,86	8,74 8,61	5,28 5,14	

p-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C A	70 38	127–129°/0,02 mm	177–180°	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N	ber. 85,98 gef. 85,79	8,74 8,86	5,28 5,30	
3',4'-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C	68	140–141°/0,01 mm	165–168°	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> N	ber. 85,96 gef. 85,88	9,02 8,90	5,02 5,15	
p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B A	75 33	157–158°/0,06 mm	171–174°	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> ON	ber. 81,08 gef. 81,19	8,24 8,25	4,98 4,72	
o-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	D	65	135–137°/0,02 mm	hygro- skopisch	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> ON	ber. 81,08 gef. 80,86	8,24 7,99	4,98 5,06	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B	78	158–160°/0,2 mm		C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> ON	ber. 81,08 gef. 80,84	8,24 7,94	4,98 5,10	
p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B	41	180–182°/0,1 mm		C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> N	ber. 77,12 gef. 76,96	8,10 7,96	4,50 4,42	
p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B	78	140–142°/0,2 mm	168–172°	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> NCl, HCl	ber. 67,08 gef. 66,96	6,52 6,52	4,34 4,26	22,05 21,87
p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B	55	136–138°/0,03 mm	194–200°	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> NCl, HCl	ber. 67,84 gef. 67,78	6,90 6,72	4,17 4,27	21,10 21,03
 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B	52	179–180°/0,2 mm		C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> N	ber. 86,52 gef. 86,33	8,92 9,01	4,59 4,48	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B	71	123–124°/0,1 mm		C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> NS	ber. 74,65 gef. 74,80	7,44 7,24	5,45 5,39	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>1)</sup>		CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B	86	119–121°/0,1 mm	164–167°	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> NS, HCl	ber. 66,30 gef. 66,23	7,21 7,12	4,55 4,48	11,52 11,73
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B	51	146–147°/0,15 mm	(Pikrat: 151–154°)	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> NSCl	ber. 65,83 gef. 66,00	6,22 6,13	4,80 4,79	12,16 11,99

1) Im experimentellen Teil beschrieben.

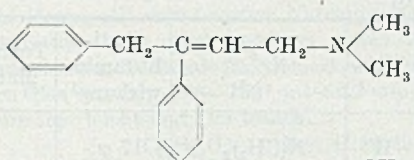
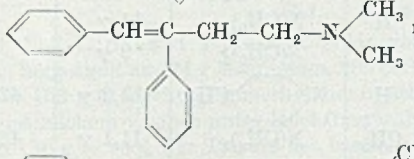
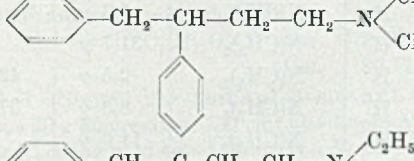
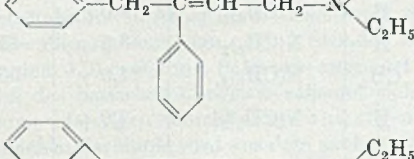
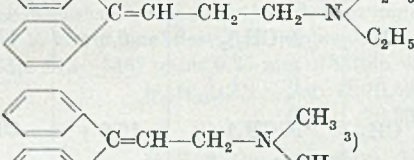
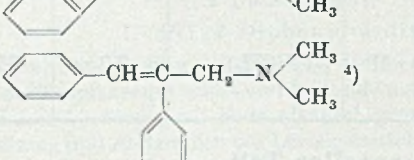
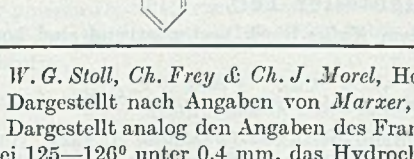
Die Behandlung mit Ozon oder Benzopersäure von hier beschriebenen ungesättigten Basen führte zu keinen fassbaren Abbauprodukten; dagegen lieferte die Oxydation der ungesättigten 1,2-Diphenyl-Derivate mit Kaliumpermanganat Desoxybenzoin, das sich durch sein Oxim und Semicarbazon charakterisieren liess. Damit dürfte die Konstitution der neuen Verbindungen als  $\Delta^2$ -1,2-Diphenyl-4-dialkylamino-butene für gesichert gelten.

In Tabelle 2 sind die dargestellten  $\Delta^2$ -Butenderivate, die analog den im experimentellen Teil beschriebenen Verbindungen entweder durch direkte Dehydratisierung (Methode A) der basischen Carbinole oder über deren Chloride und intramolekularer Chlorwasserstoff-enspaltung (Methoden B, C, D) erhalten wurden, nebst Angaben ihrer Charakteristika und Elementaranalysenwerte, zusammengestellt. Die in 1,2-Stellung disubstituierten 4-Amino- $\Delta^2$ -butene stellen farblose bis schwach gelbe, mässig viskose Öle dar, die sich als einsäurige Basen titrieren lassen. Ihre Hydrochloride kristallisieren in den meisten Fällen gut und sind in Wasser sehr leicht löslich. Mit Methyljodid oder höheren Alkylhalogeniden lassen sich aus den Basen quantitativ die gut kristallisierenden quaternären Ammoniumsalze darstellen.

Das durch katalytische Hydrierung erhaltene 1,2-Diphenyl-4-dimethylamino-butan (II) ergab in der biologischen Prüfung eine dem stark wirksamen „Antergan“ (I) histaminolytisch weit unterlegene Wirkung. Überraschenderweise zeigte jedoch das ungesättigte Zwischenprodukt, das  $\Delta^2$ -1,2-Diphenyl-4-dimethyl-amino-buten, eine beachtenswerte Antihistamin-Wirkung, die zwar diejenige des „Antergan“ nicht erreichte, aber immerhin der anderer in der medizinischen Praxis eingeführten Antihistaminpräparaten mindestens gleichwertig ist. In den Tabellen 3 und 4 werden einige Befunde unserer pharmakologischen Abteilung (Leitung Prof. Dr. R. Domenjoz) von 1,2-disubstituierten  $\Delta^2$ -4-Dialkylamino-butenen wiedergegeben; vergleichsweise auch die gefundenen Werte für das aus  $\Delta^2$ -1,2-Diphenyl-4-dimethylamino-buten durch Hydrierung erhaltene Butenderivat II, ferner diejenigen des in der folgenden Arbeit beschriebenen isomeren  $\Delta^1$ -1,2-Diphenyl-4-dimethylamino-buten (Stilbenderivat) und des dem  $\Delta^2$ -1,2-Diphenyl-4-diäthylamino-buten isomeren  $\Delta^1$ -1,1-Diphenyl-4-diäthylamino-butens von *Marxer*<sup>1)</sup> und der in der aliphatischen Kette um eine CH<sub>2</sub>-Gruppe verkürzten homologen 1,1-Diphenyl- und 1,2-Diphenyl-3-dimethylaminopropene. Die Prüfung der Substanzen erfolgte in Form der wasserlöslichen Hydrochloride. Es ist daraus ersichtlich, dass für die Wirkung gegen den Histaminspasmus nicht nur der kleine basische Rest (Dimethylamino) oder die Art der Substituenten in 1- und 2-Stellung, sondern auch die Lage der Doppelbindung in einer C<sub>4</sub>-Kette von wesentlicher Bedeutung ist.

<sup>1)</sup> A. Marxer, Helv. 24, 209 E (1941).

Tabelle 3.

	Antihista- minwirkung <sup>5)</sup>	Toxizität Maus <sup>6)</sup>
	3,4 $\gamma$	48
	12,7 $\gamma$	55
	53,0 $\gamma$	52
	3,3 $\gamma$	41
	9,0 $\gamma$	28
	10,3 $\gamma$	52
	61 $\gamma$	

1) W. G. Stoll, Ch. Frey & Ch. J. Morel, Helv. 33, 1208 (1950).

2) Dargestellt nach Angaben von Marzer, Helv. 24, 216 E (1941).

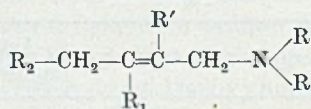
3) Dargestellt analog den Angaben des Franz. Patentes No. 890 633 (I. G.); die Base siedet bei 125–126° unter 0,4 mm, das Hydrochlorid schmilzt bei 171°.


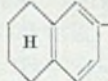


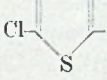
4) Analog dargestellt durch Dehydratisierung von 1,2-Diphenyl-3-dimethylamino-propanol-(2). Das  $\Delta^{1-1,2}$ -Diphenyl-3-dimethylamino-propen siedet bei 113° unter 0,08 mm, das Hydrochlorid schmilzt bei 204–206°.

5) Überlebender, isolierter Meerschweinchendarm in der Anordnung nach Magnus. Kontraktionserregung durch Histamin. Angegeben ist die Menge, die in ihrer Wirkung der Dosis von 1  $\gamma$  Antergan äquivalent ist.

6) I. v. Applikation; D. l. 50, Angabe in mg/kg.

Tabelle 4.



R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	R'	N $\begin{array}{l} \text{R} \\ \text{R} \end{array}$	Anti-histamin-wirkung <sup>1)</sup>	Toxizität Maus <sup>2)</sup>
CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	17 γ	
CH <sub>2</sub> =CH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	14 γ	
C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	9 γ	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	N  CH <sub>2</sub>	4,2 γ	42,5
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	11,1 γ	48
p-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5,3 γ	
3',4'-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	31,7 γ	
p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2,5 γ	42
o-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	8,3 γ	37,5
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	11,0 γ	
p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	14,0 γ	
p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3,5 γ	45
p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	24,0 γ	55
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	7,0 γ	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5,6 γ	47,5
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	16,0 γ	29
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	7,0 γ	32,5

## Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze  $\pm 2^\circ$ .

## I. 1, 2-Disubstituierte 4-Aminobutanole-(2) (IV).

1. 1, 2-Diphenyl-4-dimethylamino-butanol-(2). Eine Lösung von 65 g  $\beta$ -Dimethylaminopropiophenon<sup>3)</sup> in 100 cm<sup>3</sup> absolutem Äther wird unter Rühren zum *Grignard*-Reagens — hergestellt aus 15,5 Magnesiumspänen, 300 cm<sup>3</sup> absolutem Äther und

<sup>1)</sup> Überlebender, isolierter Meerschweinchendarm in der Anordnung nach *Magnus*. Kontraktionserregung durch Histamin. Angegeben ist die Menge, die in ihrer Wirkung der Dosis von 1 γ Antergan äquivalent ist.

<sup>2)</sup> I. v. Applikation; Angabe in mg/kg, D. l. 50.

<sup>3)</sup> *Mannich & Heilner*, B. 55, 356 (1922).

80 g Benzylchlorid — zutropfen gelassen, die Reaktionslösung noch 3 Stunden im Sieden gehalten und in ein Gemisch von Eis und konz. Salzsäure eingerührt. Neutralteile werden durch Abtrennen der Ätherschicht und nochmaliges Ausschütteln der sauren, wässrigen Schicht mit Äther entfernt, die wässrige Lösung mit Ammonchlorid versetzt und mit Ammoniak alkalisch gestellt. Das ausgeschiedene basische Öl wird in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit entwässertem Natriumsulfat getrocknet und nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum destilliert, wobei die Fraktion von 170—180° unter 0,7 mm aufgefangen wird. Nochmals fraktioniert, wurden 41 g = 40% der Theorie eines farblosen, viskosen Öles vom Sdp. 138—139° unter 0,2 mm erhalten. Das basische Öl ist in verdünnter Salzsäure sehr leicht und klar löslich.

$C_{18}H_{23}ON$  Ber. C 80,29 H 8,55 N 5,94%  
Gef. „ 80,14 „ 8,40 „ 6,02%

2. 1, 2-Diphenyl-3-methyl-4-dimethylamino-butanol-(2). Eine *Grignard*-Lösung, hergestellt aus 24 g Magnesium, 800 cm<sup>3</sup> absolutem Äther und 126 g Benzylchlorid wird mit 103 g ( $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -dimethylamino)-äthyl-phenyl-keton<sup>1)</sup> reagieren gelassen und nach zusätzlichem Kochen unter Rückfluss während 1 Stunde wie oben aufgearbeitet. Es wurden 130 g = 85% der Theorie des basischen Carbinols als hochviskoses Öl vom Sdp. 138—139° unter 0,1 mm erhalten.

$C_{19}H_{25}ON$  Ber. C 80,51 H 8,90 N 4,95%  
Gef. „ 80,77 „ 8,66 „ 4,82%

3. 1-Phenyl-2- $\alpha$ -thienyl-3-methyl-4-dimethylamino-butanol-(2). Zu einer aus 29 g Magnesium, 750 cm<sup>3</sup> absolutem Äther und 150 g Benzylchlorid hergestellten *Grignard*-Lösung wird eine Lösung von 59 g 2-Methyl-3-dimethylamino-propio-2-thienon<sup>2)</sup> in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Äther derart zutropft, dass der Äther leicht am Rückfluss siedet. Nach Beendigung lässt man noch 3 Stunden kochen, giesst unter gutem Rühren in Eiswasser, dem 150 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure zugesetzt sind, und dekantiert die Ätherschicht ab. Ein Teil des basischen Carbinols scheidet sich als kristallisiertes Hydrochlorid aus der salzsauren wässrigen Schicht ab; es wird abgenutscht und mit Äther gewaschen. Der Rest des basischen Carbinols wird aus dem sauber ausgeätherten, salzsauren, wässrigen Filtrat als Base isoliert und zusammen mit der aus dem kristallisierten Hydrochlorid freigesetzten Base im Vakuum 2mal destilliert, wobei 69 g = 78% der Theorie eines hochviskosen Öles vom Sdp. 142—145° unter 0,25 mm erhalten wurden.

$C_{17}H_{23}OSN$  Ber. C 70,52 H 8,01 N 4,84%  
Gef. „ 70,33 „ 7,82 „ 4,60%

## II. 1, 2-Disubstituierte $\Delta^2$ -Aminobutene (V).

### 1. $\Delta^2$ -1, 2-Diphenyl-4-dimethylamino-buten.

Methode A. 46 g 1,2-Diphenyl-4-dimethylamino-butanol-(2) werden in 140 cm<sup>3</sup> 80-proz. Phosphorsäure gelöst und 1 Stunde auf 130—135° erwärmt. Nach Abkühlen wird mit Wasser verdünnt, mit Soda alkalisch gestellt und ausgeäthert. Nach Trocknen der Ätherlösung und Abdampfen des Lösungsmittels wird im Vakuum destilliert. Neben einem relativ grossen Destillationsrückstand erhält man ein leicht viskoses, basisches Öl, das bei nochmaliger Destillation bei 129—130° unter 0,15 mm übergeht; Ausbeute: 15 g = 35% der Theorie.

$C_{18}H_{21}N$  Ber. C 86,00 H 8,43% Gef. C 85,99 H 8,34%  
Hydrochlorid, Smp. 135—138°.  
Jodmethylat, Smp. 126—130° (aus Wasser).  
Bromäthylat, Smp. 147—150° (aus Aceton).

Methode B. 58 g des basischen Carbinols werden in 125 cm<sup>3</sup> Chloroform gelöst und unter Köhlen trockener Chlorwasserstoff bis zur bleibenden kongosauren Reaktion eingeleitet; dann lässt man unter Rühren und Eiskühlung 40 g Thionylchlorid zutropfen, wärmt nach Beendigung langsam auf, hält 1 Stunde bei 50—60° und dampft die Reaktions-

<sup>1)</sup> E. B. Knott, Soc. 1947, 1193.

<sup>2)</sup> F. F. Blicke & J. H. Burckhalter, Am. Soc. 64, 453 (1942).

lösung im Vakuum vollständig ein. Der Rückstand wird in 75 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst und 3 Stunden am kochenden Wasserbad erwärmt. Nach Zugabe von verdünnter Natronlauge bläst man das Pyridin mit Wasserdampf ab und isoliert das  $\Delta^2$ -1,2-Diphenyl-4-dimethylamino-buten durch Ausschütteln mit Äther. Nach zweimaliger Destillation erhält man 49 g = 90% der Theorie vom Sdp. 126—128° unter 0,1 mm.

$C_{18}H_{21}N$  Ber. C 86,00 H 8,43% Gef. C 86,12 H 8,30%

Methode C. Zu einer Lösung von 27 g des basischen Carbinols in 50 cm<sup>3</sup> Pyridin werden unter Rühren bei 0° 24 g Thionylchlorid langsam zutropfen gelassen, dann noch 1 Stunde bei 0° weitergerührt, langsam aufgewärmt und 1 Stunde am kochenden Wasserbad gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt wie oben beschrieben. Es wurden 17 g = 68% der Theorie vom Sdp. 127—129° unter 0,1 mm erhalten.

$C_{18}H_{21}N$  Ber. C 86,00 H 8,43% Gef. C 86,18 H 8,32%

Methode D. 30 g des basischen Carbinols werden wie nach Methode B in Chloroformlösung mit HCl und SOCl<sub>2</sub> behandelt, das rohe Chlorid-Hydrochlorid in 150 g Dimethylanilin gelöst und 1 Stunde am Steigrohr auf 180—190° erhitzt. Nach Zugabe von verdünnter Natronlauge wird das Dimethylanilin mit Wasserdampf abdestilliert, der Rückstand mit Äther ausgeschüttelt, der Ätherlösung die Base mit verdünnter Salzsäure wieder entzogen, nach Filtrieren der salzsauren wässrigen Lösung die Base durch Zugabe von Ammoniak abgeschieden und in Äther aufgenommen. Es wurden 17 g = 62% der Theorie vom Sdp. 132—134° unter 0,25 mm erhalten.

$C_{18}H_{21}N$  Ber. C 86,00 H 8,43% Gef. C 85,94 H 8,40%

2.  $\Delta^2$ -1,2-Diphenyl-3-methyl-4-dimethylamino-buten. 126 g 1,2-Diphenyl-3-methyl-4-dimethylamino-butanol-(2) wurden nach Methode B in 250 cm<sup>3</sup> Chloroform mit trockenem Chlorwasserstoff und 110 g Thionylchlorid reagieren gelassen und nach Abdampfen des Lösungsmittels das rohe Chlorid-Hydrochlorid in 220 cm<sup>3</sup> Pyridin 3 Stunden am kochenden Wasserbad erwärmt. Nach Aufarbeitung und 2maliger Destillation im Vakuum wurden 94 g = 80% der Theorie eines leicht viskosen, fast farblosen Öles vom Sdp. 115—116° unter 0,01 mm erhalten.

$C_{19}H_{23}N$  Ber. C 85,98 H 8,74 N 5,28%

Gef. „ 85,86 „ 8,61 „ 5,14%

Hydrochlorid, Smp. 165—168°.

3.  $\Delta^2$ -1-Phenyl-2- $\alpha$ -thienyl-3-methyl-4-dimethylamino-buten. 69 g 1-Phenyl-2- $\alpha$ -thienyl-3-methyl-4-dimethylamino-butanol-(2) wurden in 300 cm<sup>3</sup> Chloroform (nach Methode B) mit trockenem Chlorwasserstoff und 28,5 g Thionylchlorid behandelt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum bei 30—35° wurde der Rückstand in 150 cm<sup>3</sup> Pyridin 3 Stunden auf 90—100° erwärmt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Destillation im Vakuum wurden 55 g = 86% der Theorie eines leicht viskosen, fast farblosen Öles vom Sdp. 119—121° unter 0,1 mm erhalten. Das Hydrochlorid (über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet) schmilzt bei 164—167°.

$C_{17}H_{21}SN, HCl$  Ber. C 66,30 H 7,21 N 4,55 Cl 11,52%

Gef. „ 66,23 „ 7,12 „ 4,48 „ 11,73%

### III. Oxydationsversuche an $\Delta^2$ -1,2-Diphenyl-4-dimethylamino-buten.

1. Mit Benzopersäure. 5,0 g der freien Base wurden unter Kühlen mit Kältemischung in eine aus 5,0 g Benzoylperoxyd und 10 cm<sup>3</sup> 5,25-proz. Natriummethylat-Lösung in 20 cm<sup>3</sup> Chloroform hergestellte Benzopersäure-Lösung eingetragen und 48 Stunden im Eisschrank stehengelassen. Nach Aufarbeitung über die salzsaure, wässrige Lösung wurde die eingesetzte Base unverändert zurückgewonnen: 4,6 g vom Sdp. 127—129° unter 0,1 mm.

$C_{18}H_{21}N$  Ber. C 86,00 H 8,43 N 5,57%

Gef. „ 85,88 „ 8,50 „ 5,45%

2. Mit Ozon. 10,0 g der freien Base wurden in Chloroformlösung 3 Stunden ozonisiert, dann nach Zugabe von 1 Volumen Wasser unter Rühren 1 Stunde gekocht und nach Abkühlen die basischen, sauren und neutralen Reaktionsprodukte isoliert. Als basisches

Produkt wurden 8,3 g eines gelben Öles erhalten, das sich bei der Destillation im Hochvakuum vollständig zersetzte. Saure Produkte wurden nur in Spuren gefunden. Das neutrale Öl (0,7 g) erwies sich Aldehyd- und Ketonreagenzien gegenüber indifferent.

3. Mit Kaliumpermanganat. Zu einer wässrigen Lösung von 5,75 g des Hydrochlorides wurde unter Eiskühlung und Rühren eine Lösung von 6,2 g  $\text{KMnO}_4$  in 500  $\text{cm}^3$  Wasser derart zutropfen gelassen, dass bis zuletzt jeder Tropfen augenblicklich entfärbt wurde. Dann wurde vom Braunstein abfiltriert, mit Äther nachgewaschen, das wässrige, alkalische Filtrat ebenfalls mit Äther ausgeschüttelt, die vereinigten Ätherlösungen nacheinander mit Bikarbonatlösung, verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen und nach Trocknen über Natriumsulfat eingedampft; es hinterblieben 3,1 g eines neutralen Öles, das nach einiger Zeit zu einer halbfesten Kristallmasse erstarrte. Diese gab ein Oxim, das bei 96–97° schmolz; mit Desoxybenzoin-oxim (Smp. 98°) zeigte es keine Schmelzpunktdepression. Das Semicarbazon schmolz bei 145–148° und ergab mit Desoxybenzoinsemicarbazon (Smp. 147–148°) ebenfalls keine Depression.

Aus dem wässrig alkalischen Filtrat liess sich eine geringe Menge (0,6 g) Benzoesäure vom Smp. 122° isolieren.

#### IV. 1, 2-Diphenyl-4-dimethylamino-butan (II).

10,0 g  $\Delta^2$ -1,2-Diphenyl-4-dimethylamino-buten wurden in 200  $\text{cm}^3$  Alkohol gelöst, mit der berechneten Menge 1-n. Salzsäure (39,8  $\text{cm}^3$ ) neutralisiert, 0,25 g Platinoxid-Katalysator (in Alkohol vorhydriert) zugegeben und bei Zimmertemperatur unter Normaldruck hydriert. Nach 12 Stunden kam die Wasserstoffaufnahme zum Stillstand; es wurden 890  $\text{cm}^3$   $\text{H}_2$  (Theorie 890  $\text{cm}^3$ ) verbraucht. Die Aufarbeitung des Hydrierungsproduktes ergab 8,5 g eines mässig viskosen, farblosen Öles vom Sdp. 126–127° unter 0,1 mm.

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}$  Ber. C 85,32 H 9,15 N 5,53%

Gef. „ 85,33 „ 9,01 „ 5,60%

Hydrochlorid, Smp. 157–158°.

Pikrat, Smp. 132°.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung FrI. Dr. M. Schaerer) ausgeführt.

#### Zusammenfassung.

Es wird die Synthese von 1,2-disubstituierten  $\Delta^2$ -4-Aminobutenen beschrieben, die darauf beruht, dass tertiäre Aminoketone mit Grignard-Verbindungen von substituierten Methylhalogeniden umgesetzt werden und aus den dabei erhaltenen 1,2-disubstituierten tert.-Amino-butanolen Wasser abgespalten wird. An Stelle der direkten Wasserabspaltung erwies sich der Ersatz der Hydroxylgruppe durch Chlor mit anschliessender intramolekularer Chlorwasserstoffabspaltung vorteilhafter.

Für die Lage der Doppelbindung in  $\Delta^2$ -Stellung spricht der Oxydationsabbau von 1,2-Diphenylderivaten, wobei Desoxybenzoin erhalten wurde. Die Hydrierung der ungesättigten Verbindungen lieferte die entsprechenden 1,2-disubstituierten 4-Amino-butane.

Die Verbindungen wurden auf ihre Antihistaminwirksamkeit geprüft; während die gesättigten Verbindungen sich als uninteressant erwiesen, zeigten einige Vertreter der ungesättigten Reihe gute Antihistaminwirkung.

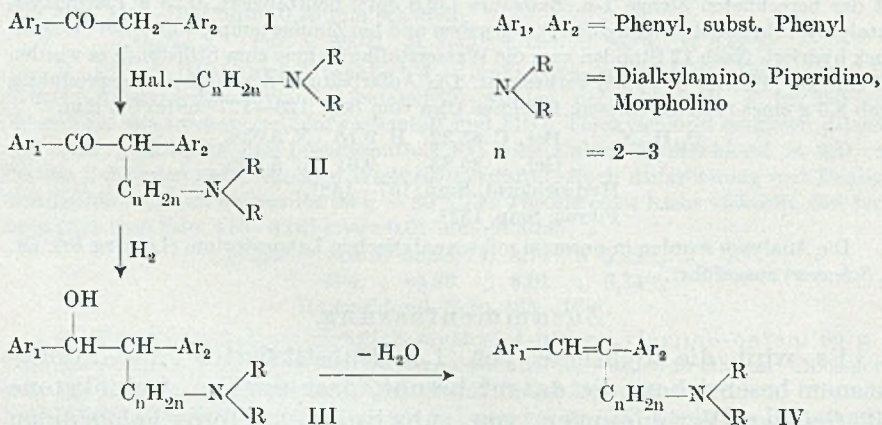
Pharmazeutisch-wissenschaftliche Laboratorien  
(Leitung Dr. W. Hentrich) der J. R. Geigy AG., Basel.

154. Antihistaminica III<sup>1)</sup>.Über  $\alpha$ -(Aminoalkyl)-stilbene

von W. G. Stoll, Ch. Frey und Ch. J. Morel.

(31. V. 50.)

In der vorangehenden Mitteilung<sup>1)</sup> wurde über 1,2-disubstituierte  $\Delta^2$ -4-Amino-butene, die durch Dehydratisierung von 1,2-disubstituierten 4-Amino-butanolen-(2) erhalten wurden, berichtet. Darstellung und Eigenschaften von isomeren Diarylalkenylaminen, denen die Konstitution von  $\alpha$ -(Aminoalkyl)-stilbenen zukommt, werden in der vorliegenden Arbeit beschrieben. Die Synthese lässt sich durch folgendes Formelschema wiedergeben:



Als Ausgangsmaterial dienten uns die leicht zugänglichen Desoxybenzoine I. *Eisleb*<sup>2)</sup> hat mit Hilfe von Natriumamid Desoxybenzoin mit  $\beta$ -Diäthylamino-äthylchlorid zum *ms*-( $\beta$ -Diäthylamino-äthyl)-desoxybenzoin (II: Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub> = Phenyl, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n = 2) umgesetzt. Nach dieser Methode liessen sich in einfacher Weise und im allgemeinen mit guten Ausbeuten die *ms*-(Dialkylaminoalkyl)-desoxybenzoine (II) herstellen. In Tabelle 1 sind die neuen Verbindungen, die analog dem im experimentellen Teil beschriebenen *ms*-( $\beta$ -Dimethylaminoäthyl)-desoxybenzoin dargestellt wurden, aufgeführt.

Die Reduktion der basischen Ketone II zu den Aminoalkoholen III gelingt mit den meisten für die Reduktion eines Ketons zum sekundären Alkohol bekannten Methoden<sup>3)</sup>. Als gut brauchbar erwies sich

<sup>1)</sup> II. Mitt. W. G. Stoll, Ch. J. Morel & Ch. Frey, Helv. 33, 1194 (1950).

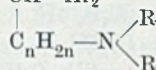
<sup>2)</sup> O. Eisleb, B. 74, 1437 (1941).

<sup>3)</sup> Houben, Die Methoden der organ. Chemie, 3. Aufl., 2. Bd., p. 245—250.



die Niederdruckhydrierung bei 40—50° in verdünntem Alkohol mit *Raney*-Nickel und zusätzlichem Platin-Kohle-Katalysator. Das Aminoketon wird zur Hydrierung zweckmässig in Form eines löslichen Salzes, z. B. seines Hydrochlorides eingesetzt. Bei Verwendung des freien Aminoketons besteht die Gefahr, dass während der Hydrierung teilweise Wasserabspaltung erfolgt und das dabei entstehende Stilben-derivat leicht zur Alkanverbindung hydriert wird.

Tabelle 1.

meso-(Aminoalkyl)-desoxybenzoino  $\text{Ar}_1-\text{CO}-\text{CH}-\text{Ar}_2$ 

$\text{Ar}_1$	$\text{Ar}_2$	$\text{C}_n\text{H}_{2n}$	$\text{N} \begin{array}{l} \swarrow \text{R} \\ \searrow \text{R} \end{array}$	Siedepunkt	Aus- beute %
$\text{C}_6\text{H}_5^1)$	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{CH}_2-\text{CH}_2$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	135-137°/0,03 mm	80
$\text{C}_6\text{H}_5$	<i>p</i> - $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4$	$\text{CH}_2-\text{CH}_2$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	157-160°/0,6 mm	75
$\text{C}_6\text{H}_5$	<i>p</i> - $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$	$\text{CH}_2-\text{CH}_2$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	158-160°/0,1 mm	30
$\text{C}_6\text{H}_5$	<i>p</i> - $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4$	$\text{CH}_2-\text{CH}_2$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	165-166°/0,5 mm	72
<i>p</i> - $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4$	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{CH}_2-\text{CH}_2$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	157-158°/0,8 mm	70
<i>p</i> - $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{CH}_2-\text{CH}_2$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	165-166°/0,05 mm	45
<i>p</i> - $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{CH}_2-\text{CH}_2$	$\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{C}_6\text{H}_4$	196-200°/0,2 mm	70
<i>p</i> - $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{CH}_2-\text{CH}_2$	$\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{C}_6\text{H}_3\text{O}$	Smp. 118-119° <sup>2)</sup>	65
<i>p</i> - $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4$	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{CH}_2-\text{CH}_2$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	168-170°/0,5 mm	74
2,5-( $\text{CH}_3$ ) <sub>2</sub> - $\text{C}_6\text{H}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{CH}_2-\text{CH}_2$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	158-160°/0,4 mm	60
$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	147-148°/0,3 mm	48
$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	150-153°/0,2 mm	58

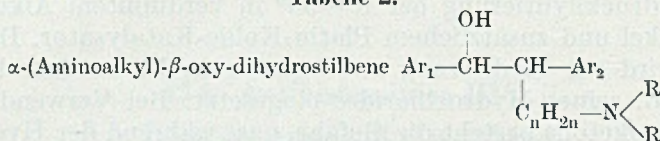
Sehr einfach und zuverlässig erwies sich das Reduktionsverfahren mit Aluminiumisopropylat nach *Meerwein-Ponndorf-Verley*<sup>3)</sup>. Der stark basische Charakter der Aminoketone stört den Verlauf der Reaktion nicht. Die Reduktionsprodukte wurden aus dem Reaktionsgemisch über ihre salzsaure, wässrige Lösung als freie Aminoalkohole isoliert und durch Destillation im Vakuum gereinigt. Die  $\alpha$ -(Dialkylaminoalkyl)- $\beta$ -oxy-dihydro-stilbene werden als stark viskose farblose Öle erhalten, die teilweise langsam kristallisieren und aus geeigneten Lösungsmitteln in kristalliner Form anfallen. Da zwei optisch aktive C-Atome vorhanden sind, besteht die Möglichkeit, dass 2 Racemate entstehen, doch wurde der Frage im Rahmen dieser Arbeit keine weitere Aufmerksamkeit geschenkt. In Tabelle 2 sind die, entweder durch katalytische Hydrierung oder durch Reduktion mittels Aluminiumisopropylat dargestellten, neuen Verbindungen wiedergegeben.



1) Im experimentellen Teil beschrieben.

2) Umkristallisiert aus Äthanol.

3) Neuere Methoden der präp. organ. Chemie, Berlin 1943, p. 137ff.

Tabelle 2.



Ar <sub>1</sub>	Ar <sub>2</sub>	C <sub>n</sub> H <sub>2n</sub>	N $\begin{array}{l} \nearrow \text{R} \\ \searrow \text{R} \end{array}$	Me- tho- de <sup>1)</sup>	Siedepunkt	Aus- beute %
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>2)</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A	130-132 <sup>0</sup> /0,01 mm	72
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	B	153-154 <sup>0</sup> /0,1 mm	90
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	B	163-165 <sup>0</sup> /0,6 mm	82
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B	170-172 <sup>0</sup> /0,2 mm	78
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B	166 <sup>0</sup> /0,4 mm	88
p-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B	163-164 <sup>0</sup> /0,7 mm	85
p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B	168-170 <sup>0</sup> /0,05 mm	86
p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N 	B	Smp. 86-83 <sup>0</sup> <sup>3)</sup>	60
p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N 	B	Smp. 114-116 <sup>0</sup> <sup>3)</sup>	68
p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A	169 <sup>0</sup> /0,4 mm	73
2,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A	161-162 <sup>0</sup> /0,2 mm	75
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B	151-152 <sup>0</sup> /0,2 mm	85
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B	158-160 <sup>0</sup> /0,4 mm	79

Bei den Versuchen zur Dehydratisierung der  $\alpha$ -(Dialkylaminoalkyl)- $\beta$ -oxy-dihydrostilbene (III) zeigte es sich, dass diese Verbindungen den üblichen Dehydratisierungsmitteln energischeren Widerstand entgegensetzen als die in der vorangehenden Arbeit<sup>4)</sup> beschriebenen, isomeren 1,2-Diaryl-4-dialkylamino-butanole-(2).

*Kayser*<sup>5)</sup> gelang durch Destillation von 1,2,3-Triphenylpropanol-(1) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH(OH)-CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> über KHSO<sub>4</sub> sehr leicht die Abspaltung von 1 Mol Wasser; die dabei isolierte Verbindung war jedoch nicht identisch mit  $\alpha$ -Benzylstilben<sup>6)</sup> und ebenso wenig mit  $\Delta^1$ -1,1,3-Triphenyl-propan<sup>7)</sup>. Dagegen erwiesen sich 1,2-Diphenyl-propanol-(1) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH(OH)-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> und 1,2-Diphenyl-butanol-(1) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH(OH)-CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> sehr stabil; *Kayser*<sup>8)</sup> konnte durch Destillation unter vermindertem Druck über H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, KHSO<sub>4</sub> oder Oxalsäure keine Wasserabspaltung erzwingen; bei Destillation unter Normaldruck in Gegenwart von Dehydratisierungsmitteln erfolgte vollständige Zersetzung, ohne dass sich im Destillat das erwartete  $\alpha$ -Methyl- bzw.  $\alpha$ -Äthylstilben nachweisen liess.

Es ist um so überraschender, dass die Wasserabspaltung gelingt, wenn z. B. das von *Kayser* benutzte 1,2-Diphenyl-butanol-(1) in

1) Methode A = Reduktion durch katalytische Hydrierung, Methode B = Reduktion mit Aluminiumisopropylat.

2) Im experimentellen Teil beschrieben.

3) Rohprodukt direkt aus Äthanol umkristallisiert.

4) Loc. cit. <sup>5)</sup> *F. Kayser*, Ann. chim. [11] 6, 197 (1936).

6) *A. Orechhoff*, B. 47, 94 (1914).

7) *A. Orechow & R. Grinberg*, ж 48, 1722 (C. 1923 I, 1619).

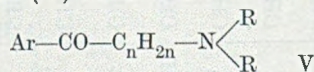
8) *F. Kayser*, Ann. chim. (11), 6, 191, 194 (1936).

4-Stellung eine Dialkylamino-Gruppe trägt (III: Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub> = Phenyl, n = 2). Die Dehydratisierung der  $\alpha$ -(Dialkylaminoalkyl)- $\beta$ -oxy-dihydrostilbene (III) kann in der Weise ausgeführt werden, dass man diese mit der 2—3fachen Menge pulverisiertem Kaliumhydrogensulfat gut vermischt und 1—2 Stunden im Kölbchen am kurzen Steigrohr auf 180—190° erhitzt, wobei sich neben Zersetzungsprodukten das schwefelsaure, basische Stilbenderivat bildet. Das Reaktionsgemisch wird in Wasser gelöst, ungelöste und neutrale Nebenprodukte durch Filtration und Ausschütteln mit Äther oder Benzol entfernt und aus der sauren wässrigen Lösung die basische Verbindung nach bekannten Methoden isoliert.

Eine ebenfalls zweckmässige Methode zur direkten Wasserabspaltung besteht darin, dass man eine Lösung des Aminoalkohols III in Toluol zu einer Suspension von Phosphorpentoxyd in siedendem absolutem Toluol zutropfen lässt. Die in Toluol ungelöste, zähe Reaktionsmasse wird in Wasser gelöst; nach Schichtentrennung und Entfernung aller neutralen Nebenprodukte kann aus der phosphorsauren, wässrigen Lösung das basisch substituierte Stilbenderivat mit Natronlauge abgeschieden und durch fraktionierte Destillation im Vakuum gereinigt werden.

Auch die in der vorangehenden Mitteilung<sup>1)</sup> beschriebene Methode der intramolekularen Chlorwasserstoffabspaltung ist zur Darstellung der  $\alpha$ -(Dialkylamino-alkyl)-stilbene geeignet; sie bietet jedoch in diesem Falle gegenüber der direkten Wasserabspaltung keine Vorteile.

Die  $\alpha$ -(Aminoalkyl)-stilbene (IV) sind farblose bis schwach gelbe, mässig viskose Öle, die sich als einsäurige Basen titrieren lassen. Ihre Hydrochloride sind in Wasser sehr leicht löslich. Sowohl die freien Basen wie ihre Salze erwiesen sich immer als einheitlich, weshalb wir die Untersuchungen über cis-trans-Isomerie nicht weiter verfolgten. Die Behandlung mit KMnO<sub>4</sub> führt zu einer oxydativen Aufspaltung der Stilbenmolekel an der Äthylenbrücke; als Hauptprodukte wurden einerseits Benzoesäuren, die durch Weiteroxydation von primär entstandenen Benzaldehyden sich bilden und andererseits Dialkylamino-alkyl-aryl-ketone (V) erhalten.

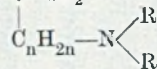



Die katalytische Hydrierung des  $\alpha$ -(Dimethylamino-äthyl)-stilbens (IV: Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub> = Phenyl, R = CH<sub>3</sub>, n = 2) lieferte fast quantitativ 1,2-Diphenyl-4-dimethylamino-butan. Dieses ist identisch mit der aus  $\Delta^2$ -1,2-Diphenyl-4-dimethylamino-buten durch katalytische Hydrierung erhaltenen Verbindung<sup>2)</sup>. Die Konstitution der dargestellten Diaryl-alkenylamine als  $\alpha$ -(Aminoalkyl)-stilbene dürfte durch den einfachen Weg der Synthese und mit dem Nachweis der erwarteten Oxydations- und Hydrierungsprodukte als gesichert gelten.

<sup>1)</sup> Loc. cit.

<sup>2)</sup> W. G. Stoll, Ch. J. Morel & Ch. Frey, Helv. **33**, 1194 (1950).

Tabelle 3.

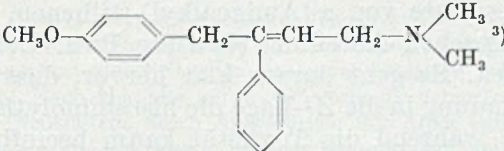
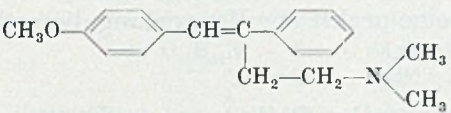
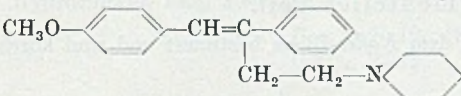
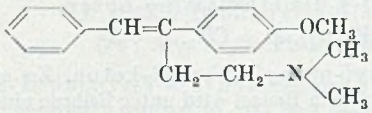
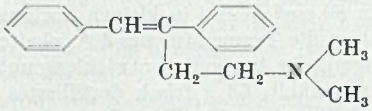
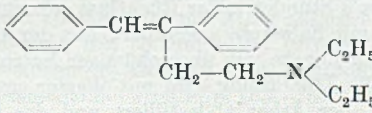
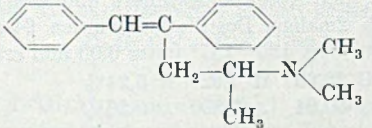
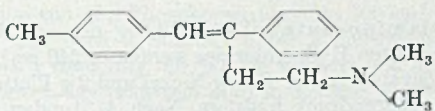
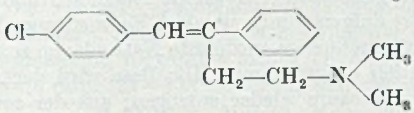
 $\alpha$ -(Aminoalkyl)-stilbene  $\text{Ar}_1-\text{CH}=\text{C}-\text{Ar}_2$ 

Ar <sub>1</sub>	Ar <sub>2</sub>	C <sub>n</sub> H <sub>2n</sub>	N $\begin{array}{l} \nearrow \text{R} \\ \searrow \text{R} \end{array}$	Methode <sup>1)</sup>	Ausbeute	Base Siedepunkt	Hydrochlorid Smp.	Elementaranalysen			
								Bruttoformel	% C	% H	% N
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>2)</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A	65	120-122°/0,1 mm	194-195°	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N	ber. 86,00 gef. 86,20	8,43 8,30	5,58 5,58
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>2)</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	B	48	131-133°/0,1 mm	153-154°	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> N	ber. 85,96 gef. 85,83	9,02 8,88	5,02 4,97
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A	68	126-127°/0,1 mm	171-174°	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N	ber. 85,98 gef. 85,80	8,74 8,61	5,28 5,14
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B	37	140-142°/0,07	146-149°	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> ON	ber. 81,08 gef. 81,29	8,24 8,28	4,98 5,11
p-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B	47	128-129°/0,1 mm	181-183°	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N	ber. 85,98 gef. 85,73	8,74 8,86	5,28 5,20
p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <sup>2)</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C	40	167-169°/0,7 mm	147-150°	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> ON	ber. 81,08 gef. 80,98	8,24 8,12	4,98 4,95
p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ 	B	41	165-168°/0,1 mm	197-200°	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> ON	ber. 82,15 gef. 82,38	8,47 8,55	4,36 4,36
p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B	42	132-134°/0,1 mm	185-187°	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> NCl	ber. 75,62 gef. 75,59	7,06 6,93	4,90 4,87
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B	32	133-134°/0,1 mm	153-156°	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N	ber. 85,98 gef. 85,93	8,74 8,57	5,28 5,13
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B	45	139°/0,1 mm	136-138°	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N	ber. 85,98 gef. 86,05	8,74 8,60	5,28 5,20

<sup>1)</sup> Methode A: Aminoalkohol dehydratisiert mit KHSO<sub>4</sub> bei 180-190°. Methode B: Aminoalkohol dehydratisiert mit P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> in siedendem Toluol. Methode C: Aminoalkohol behandelt mit SOCl<sub>2</sub>, dann intramolekulare HCl-Abspaltung in Pyridin.

<sup>2)</sup> Im experimentellen Teil beschrieben.

Tabelle 4.

	Anti-histamin-wirkung <sup>1)</sup>	Toxizität Maus <sup>2)</sup>
	2,5 γ	42
	20,0 γ	48
	8,0 γ	61
	21,0 γ	
	12,7 γ	55
	10,2 γ	37,5
	14,7 γ	
	31,0 γ	
	28,0 γ	57,5

<sup>1)</sup> Überlebender, isolierter Meerschweinchendarm in der Anordnung nach *Magnus*. Kontraktionserregung durch Histamin. Angegeben ist die Menge, die in ihrer Wirkung der Dosis von 1 γ Antergan äquivalent ist.

<sup>2)</sup> I. v.-Applikation. Angabe in mg/kg D. l. 50.

<sup>3)</sup> *W. G. Stoll, Ch. J. Morel & Ch. Frey, Helv. 33, 1194 (1950).*

In Tabelle 3 sind die analog den im experimentellen Teil beschriebenen Beispielen dargestellten basisch substituierten Stilbene IV mit ihren Charakteristika und Elementaranalysenwerten aufgeführt. Tabelle 4 zeigt im Vergleich zu dem aus der isomeren Reihe stammenden  $\Delta^2$ -1-(p-Methoxy-phenyl)-2-phenyl-4-dimethylamino-buten<sup>2)</sup> einige biologische Resultate von  $\alpha$ -(Aminoalkyl)-stilbenen, wie sie in unserer pharmakologischen Abteilung (Leitung Prof. Dr. R. Domenjoz) gefunden wurden. Es geht daraus klar hervor, dass die Verschiebung der Doppelbindung in die  $\Delta^1$ -Lage die histaminolytische Wirkung stark herabsetzt, während die Toxizität kaum beeinflusst wird. Die durchwegs sehr schwache Antihistaminwirkung der  $\alpha$ -(Aminoalkyl)-stilbene schliesst eine praktische Verwertung dieser Verbindungen als Antihistaminica aus.

### Experimenteller Teil.

• Alle Schmelzpunkte wurden auf dem Kofler-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze  $\pm 2^\circ$ .

#### I. $\Delta^1$ -1, 2-Diphenyl-4-dimethylamino-buten.

(IV: Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub> = Phenyl, R = CH<sub>3</sub>, n = 2)

1. ( $\gamma$ -Dimethylamino- $\alpha$ -phenyl-propyl)-phenyl-keton. Zu einer Lösung von 86 g Desoxybenzoin in 150 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol wird unter Rühren eine Suspension von 20 g pulverisiertem Natriumamid in 80 cm<sup>3</sup> Benzol in kleinen Portionen zufließen gelassen und dabei durch zeitweises Kühlen die Temperatur um 40° gehalten. Nach Abklingen der Reaktion wird bis zur Beendigung der Ammoniakentwicklung unter Rückfluss gekocht, dann auf Zimmertemperatur abgekühlt, 53 g frisch destilliertes  $\beta$ -Dimethylaminoäthylechlorid zugegeben und wieder 8 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wird in Wasser gegossen, mit Salzsäure angesäuert, aus der abgetrennten, sauren wässrigen Lösung die Base durch Zugabe von überschüssiger Natronlauge abgeschieden und in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wird mit Wasser gewaschen, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, der Äther abdestilliert und das rückständige basische Öl im Vakuum destilliert. Nach 2maliger Destillation wurden 94 g (= 80% d. Th.) eines blassgelben, viskosen Öles vom Sdp. 135—137° unter 0,03 mm erhalten.

C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> ON	Ber. C 80,85	H 7,92	N 5,24%
	Gef. „ 80,94	„ 7,89	„ 5,26%

Pikrat, Smp. 145—146°.

2. 1, 2-Diphenyl-4-dimethylamino-butanol-(1). 32,0 g des aus dem vorstehend erhaltenen Aminoketon dargestellten Hydrochlorides werden in 240 cm<sup>3</sup> Alkohol und 160 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst und nach Zugabe von 4 g Raney-Nickel und 2 g Platin-Kohle-Katalysator bei 45—50° unter Atmosphärendruck hydriert. Nach 4 Stunden sind 2,4 Liter Wasserstoff (Theorie 2,36 Liter) aufgenommen worden. Es wird vom Katalysator abfiltriert, der Alkohol abdestilliert, überschüssige verdünnte Natronlauge zugegeben und das ausgeschiedene basische Öl in Äther aufgenommen. Die Base wird der Ätherlösung durch Ausschütteln mit verdünnter Salzsäure wieder entzogen; aus der sauber ausgeätherten wässrigen Lösung wird der Aminoalkohol nach bekannten Methoden isoliert. Dieser destilliert bei 130—132° unter 0,01 mm und ergab 20,4 g (= 72% d. Th.) eines hochviskosen, farblosen Öles, das langsam kristallisiert. Ein Teil wurde innerhalb der Kristallisationszeit durch Abpressen getrennt; der kristallisierte Teil (a) schmilzt bei 103—106° und nach Umkristallisieren aus wenig Methanol scharf bei 107°. Das Pikrat davon schmilzt bei 176—177°. Das aus dem noch öligen Teil (b) hergestellte Pikrat schmilzt

ebenfalls bei 176—177° und gibt mit dem aus (a) hergestellten Pikrat keine Schmelzpunktsdepression. Die Hydroxylzahlbestimmung ergab für a) den Wert 215 und für b) den Wert 211 (ber. 208).

$C_{18}H_{23}ON$	Ber. C 80,24	H 8,61	N 5,20%
a) Gef. „	80,24	„ 8,67	„ 5,19%
b) „ „	80,28	„ 8,50	„ 5,21%

3.  $\alpha$ -( $\beta'$ -Dimethylamino-äthyl)-stilben. 9,2 g des oben erhaltenen Aminoalkohols wurden in einem 100 cm<sup>3</sup>-Kölbchen geschmolzen, mit 20 g Kaliumhydrogensulfat gut verrührt und 2 Stunden am kurzen Steigrohr auf 180—190° (Ölbad 190—200°) erwärmt. Nach Abkühlen auf ca. 80° wurde die Schmelze in Wasser gelöst, filtriert und gelöste Neutralteile durch Ausschütteln mit Äther entfernt. Aus der sauren, wässrigen Lösung wurde die Base in üblicher Weise isoliert und durch mehrmalige Destillation im Vakuum gereinigt. Es wurden dabei 5,6 g (= 65% d. Th.) eines fast farblosen, leicht viskosen Öles vom Sdp. 120—122° unter 0,1 mm erhalten.

$C_{18}H_{21}N$	Ber. C 86,00	H 8,43	N 5,58%
Gef. „	86,20	„ 8,30	„ 5,58%

Hydrochlorid, Smp. 194—195°.

$C_{18}H_{22}NCl$	Ber. C 75,10	H 7,71	N 4,87%
Gef. „	75,22	„ 7,61	„ 4,75%

## II. 1,1,2-Diphenyl-4-diäthylamino-buten.

(IV: Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub> = Phenyl, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n = 2).

1. 1,2-Diphenyl-4-diäthylamino-butanol-(1). 61 g  $\alpha$ -( $\beta'$ -Diäthylamino-äthyl)-desoxybenzoin<sup>1)</sup> wurden in 200 cm<sup>3</sup> absolutem Isopropanol gelöst und mit 50 g Aluminiumisopropylat in der von Wilds<sup>2)</sup> beschriebenen Destillationsapparatur zum Sieden erhitzt, bis sich im übergelassenen Destillat mit salzsaurem Dinitrophenylhydrazin-Lösung kein Aceton mehr nachweisen liess. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser und so viel verdünnter Natronlauge versetzt, dass das ausgeschiedene Aluminiumhydroxyd in Lösung geht. Hierauf wird mit Äther ausgeschüttelt, die vereinigten Ätherauszüge mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Das zurückbleibende basische Öl wird im Hochvakuum destilliert, wobei 56 g (= 90% d. Th.) an Aminoalkohol vom Sdp. 153—154° unter 0,1 mm in Form eines hochviskosen, farblosen Öles, das nach längerem Stehen kristallin erstarrt, erhalten wurden.

$C_{20}H_{27}ON$	Ber. C 80,75	H 9,15	N 4,71%
Gef. „	80,55	„ 8,98	„ 4,65%

2.  $\alpha$ -( $\beta'$ -Diäthylamino-äthyl)-stilben. 50 g 1,2-Diphenyl-4-diäthylamino-butanol-(1) wurden in 75 cm<sup>3</sup> absolutem Toluol warm gelöst und unter Rühren zu einer Suspension von 25 g Phosphorperoxyd in 300 cm<sup>3</sup> siedendem absolutem Toluol zutropfen gelassen und noch 2 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss weitergekocht. Nach Abkühlen wird vorsichtig mit Wasser versetzt und der honigähnliche Klumpen am Wasserbad digeriert, bis praktisch alles in Lösung gegangen ist. Die Toluolschicht wird abgetrennt und die wässrige, phosphorsaure Lösung zur Entfernung von Neutralteilen mit Äther ausgeschüttelt, dann alkalisch gestellt, die Base isoliert und durch Destillation im Vakuum gereinigt. Es wurden 22,5 g (= 48% d. Th.) eines blassgelben, leicht viskosen Öles vom Sdp. 131—133° unter 0,1 mm erhalten.

$C_{20}H_{25}N$	Ber. C 85,96	H 9,02	N 5,02%
Gef. „	85,83	„ 8,88	„ 4,97%

Hydrochlorid, Smp. 153—154°.

1) O. Eisleb, B. 74, 1437 (1941).

2) A. L. Wilds, Organic Reactions, Vol. II (1944), p. 197.

III.  $\Delta^1$ -1-(p-Methoxy-phenyl)-2-phenyl-4-dimethylamino-buten.(IV: Ar<sub>1</sub> = p-Anisyl, Ar<sub>2</sub> = Phenyl, R = CH<sub>3</sub>, n = 2).

1. 1-(p-Methoxy-phenyl)-2-phenyl-4-dimethylamino-butanol-(1). 62 g ms-( $\beta$ -Dimethylamino-äthyl)-(p-methoxy)-desoxybenzoin vom Sdp. 165—166°/0,05 mm (erhalten aus p-Methoxy-desoxybenzoin und  $\beta$ -Dimethylamino-äthylchlorid) wurden wie oben beschrieben in 200 cm<sup>3</sup> absolutem Isopropanol mit 55 g Aluminiumisopropylat reduziert. Die Aufarbeitung ergab 54,5 g (= 86% d. Th.) eines hochviskosen, farblosen Öles vom Siedepunkt 168—170° unter 0,05 mm.

C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> N	Ber. C 76,20	H 8,42	N 4,68%
	Gef. ,, 76,40	„ 8,30	„ 4,62%

2. 4'-Methoxy- $\alpha$ -( $\beta'$ -dimethylamino-äthyl)-stilben. 30 g des oben erhaltenen Aminoalkohols wurden in 100 cm<sup>3</sup> absolutem Chloroform gelöst und unter Rühren und Kühlen bei 0—5° mit trockenem Chlorwasserstoff bis zur bleibenden kongosauren Reaktion behandelt, dann wurden ebenfalls unter Kühlung 26 g Thionylchlorid zutropfen gelassen und das Ganze nach Beendigung langsam auf 50° aufgewärmt und 4 Stunden bei 50—55° gehalten. Die Reaktionslösung wird im Vakuum bei 30—40° vollständig eingedampft, der Rückstand in 100 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst und 2 Stunden am kochenden Wasserbad erwärmt, dann mit 150 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge versetzt und das Pyridin mit Wasserdampf abdestilliert. Das zurückbleibende basische Öl wird in Äther aufgenommen und wie üblich über die salzsaure wässrige Lösung gereinigt. Es wurden 11,3 g (= 40% d. Th.) eines blaugelben, leicht viskosen Öles vom Sdp. 167—169° unter 0,7 mm erhalten.

C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> ON	Ber. C 81,08	H 8,24	N 4,98%
	Gef. ,, 80,98	„ 8,12	„ 4,95%

Hydrochlorid, Smp. 147—150°.

IV. Hydrierung von  $\alpha$ -( $\beta'$ -Dimethylamino-äthyl)-stilben.

11,5 g des Hydrochlorides vom Smp. 194—195° wurden in 250 cm<sup>3</sup> 80-proz. Alkohol gelöst, 0,25 g vorhydrierter Platinoxid-Katalysator zugegeben und bei Raumtemperatur unter Normaldruck in einer Schüttelflasche hydriert. Nach 10 Stunden kam die Wasserstoffaufnahme mit dem berechneten Verbrauch von 890 cm<sup>3</sup> zum Stillstand. Die Aufarbeitung des Hydrierungsproduktes ergab 9,0 g 1,2-Diphenyl-4-dimethylamino-butan vom Sdp. 130° unter 0,15 mm.

C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> N	Ber. C 85,32	H 9,15	N 5,53%
	Gef. ,, 85,20	„ 9,26	„ 5,56%

Das Hydrochlorid schmilzt bei 157—158°, das Pikrat bei 132°; beide Salze geben mit dem Hydrochlorid bzw. Pikrat des aus dem isomeren  $\Delta^2$ -1,2-Diphenyl-4-dimethylamino-buten erhaltenen Hydrierungsproduktes<sup>1)</sup> keine Schmelzpunktsdepressionen.

V. Oxydation von  $\alpha$ -( $\beta'$ -Diäthylamino-äthyl)-stilben.

16 g des Hydrochlorids vom Smp. 153—154° wurden in 50 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst, mit 7 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure versetzt; dazu wurde langsam eine Lösung von 16 g KMnO<sub>4</sub> in 300 cm<sup>3</sup> Wasser derart bei Zimmertemperatur zutropfen gelassen, dass jeder Tropfen sofort entfärbt wurde (Dauer ca. 4 Stunden). Es tritt dabei typischer Benzaldehydgeruch auf. Das Reaktionsgemisch wurde mit 200 cm<sup>3</sup> Äther durchgerührt, das Ganze vom ausgeschiedenen Braunstein abgenutscht und im Filtrat die Schichten getrennt (a und b).

Die Ätherschicht (a) wurde mit verdünnter Sodalösung ausgezogen, der alkalische Auszug mit Salzsäure angesäuert, wobei massive Kristallausscheidung erfolgte. Die isolierten Kristalle schmelzen nach einmaliger Umkristallisation aus Wasser bei 121—122° und geben mit Benzoesäure (Smp. 122°) keine Schmelzpunktsdepression.

<sup>1)</sup> W. G. Stoll, Ch. J. Morel & Ch. Frey, Helv. 33, 1194 (1950).



Die saure wässrige Schicht (b) wurde mit Tierkohle filtriert, alkalisch gestellt und mit Äther extrahiert. Nach Abdampfen des Äthers hinterblieb eine schmierige, basisch reagierende und an der Luft leicht oxydable Masse. Diese gibt ein Pikrat, das nach Umkristallisation aus Alkohol bei 114–115° schmilzt; mit dem Pikrat von  $\beta$ -Diäthylamino-propiofenon (Smp. 115–116°)<sup>1)</sup> zeigt dieses keine Schmelzpunktsdepression.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Frl. Dr. M. Schaerer) ausgeführt.

### Zusammenfassung.

Es wird die Synthese von Diaryl-alkenylaminen beschrieben. Auf Grund der Darstellungsmethode, des Hydrierungsverlaufes und der oxydativen Abbaureaktion wird den neuen Verbindungen die Konstitution von  $\alpha$ -(Aminoalkyl)-stilbenen gegeben.

Im Gegensatz zu einigen isomeren  $\Delta^2$ -1,2-Diaryl-4-dialkylamino-butenen zeigten die  $\alpha$ -(Dialkylaminoalkyl)-stilbene nur eine schwache Antihistaminwirkung.

Pharmazeutisch-wissenschaftliche Laboratorien  
(Leitung Dr. W. Hentrich) der J. R. Geigy AG., Basel.

## 155. Über die chemischen und biologischen Eigenschaften einiger $\alpha$ -Aminoketone

von F. E. Lehmann, A. Bretscher, H. Kühne, E. Sorkin, M. Erne und H. Erlenmeyer.

(31. V. 50.)

Von den verschiedenen Verbindungen, die als strukturanalog mit natürlichen Aminosäuren aufzufassen sind, interessierte uns die Gruppe von Verbindungen, die formal aus den Aminosäuren durch Ersatz der OH-Gruppe durch die isostere CH<sub>3</sub>-Gruppe abzuleiten sind. Einige solcher  $\alpha$ -Aminoketone sind, wie wir bereits kurz berichteten<sup>2)3)</sup>, biologisch wirksam. Neuerdings zeigten S. Kaufman & H. Neurath<sup>4)</sup>, dass das DL-1-Phenyl-2-acetamino-butanon-(3) eine durch Chymotrypsin bewirkte Spaltung spezifisch hemmt, wobei die Autoren auf Grund der beobachteten Möglichkeit, diese Hemmung spezifisch zu beeinflussen, die Wirkung als eine „competitive inhibition“ deuten.

Um über die Eigenschaften solcher Aminoketone weitere Erfahrungen zu gewinnen und um über die für solche Wirkungen verantwortlichen Strukturfaktoren etwas zu erfahren, haben wir neben anderen bereits beschriebenen Verbindungen dieser Reihe einige weitere

<sup>1)</sup> F. F. Blicke & J. H. Burckhalter, Am. Soc. 64, 451 (1942).

<sup>2)</sup> H. Erlenmeyer & H. Kühne, Helv. 32, 370 (1949).

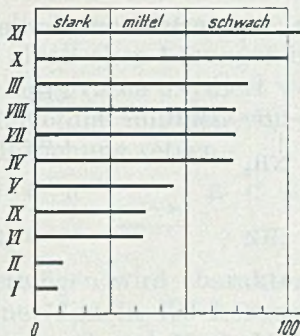
<sup>3)</sup> H. Erlenmeyer & F. E. Lehmann, Exper. 5, 472 (1949).

<sup>4)</sup> J. Biol. Chem. 181, 623 (1949).



Das unterschiedliche Verhalten der geprüften Aminoketone kann als Hinweis dafür bewertet werden, dass die Wirkung strukturspezifisch ist. Jedoch liegen noch gar keine Anhaltspunkte vor, dass die Wirkung in irgendeiner Weise in Beziehung zu dem Stoffwechsel der entsprechenden Aminosäuren steht.

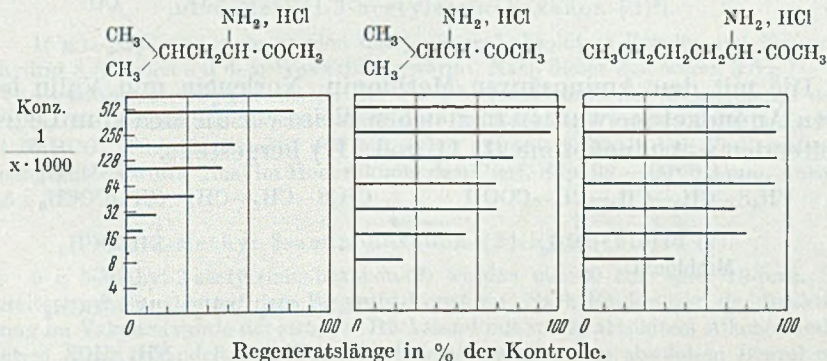
**Tabelle II.**  
Hemmung (Konz. 1:16 000).



Länge des Regenerates in % der Kontrolle.

Tabelle III zeigt die Konzentrationsabhängigkeit der Wirkung für die Verbindungen I, V und VIII.

**Tabelle III.**



Regeneratslänge in % der Kontrolle.

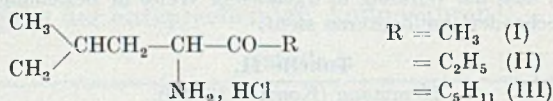
Spezifisch ist auch die früher beschriebene antimitotische Wirkung, die mit dem dem Tyrosin entsprechenden 1-p-Oxyphenyl-2-aminobutanon-(3) (IX) in verschiedenen Testen zu ermitteln war. Die Verbindungen I–VIII sowie X und XI zeigten bei solchen Versuchen keine antimitotische Wirkung.

Die Darstellung<sup>1)</sup> der sich vom Leucin ableitenden  $\alpha$ -Aminoketone (I, II und III) erfolgte durch Umsetzung des Leucins mit Essigsäureanhydrid, Propionsäureanhydrid bzw. Capronsäureanhydrid in Gegenwart von Pyridin<sup>2)</sup>. Die hierbei erhaltenen acylierten

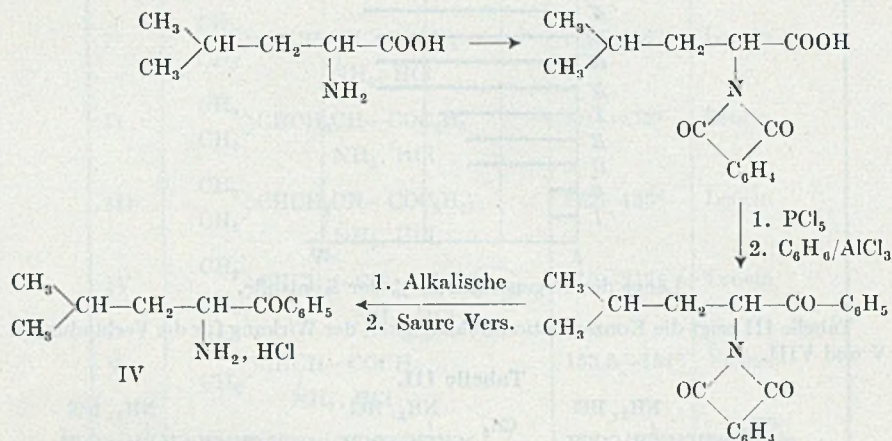
<sup>1)</sup> Siehe auch Diss. *H. Kühne*, Basel (1950).

<sup>2)</sup> *P. A. Levene & R. E. Steiger*, *J. Biol. Chem.* **74**, 689 (1927); **79**, 95 (1928); *H. D. Dakin & R. West*, *J. Biol. Chem.* **78**, 91, 757 (1928); *R. H. Wiley*, *J. Org. Chem.* **12**, 43 (1947); *Am. Soc.* **70**, 2005 (1948); *Am. Soc.* **72**, 1626 (1950). Über den möglichen Reaktionsverlauf siehe z. B. *J. Attenburrow, G. F. Penny & D. F. Elliot*, *Soc.* **1948**, 310; *G. H. Cleland & E. Niemann*, *Am. Soc.* **71**, 841 (1949); siehe aber *R. H. Wiley*, *Science* **111**, 259 (1950).

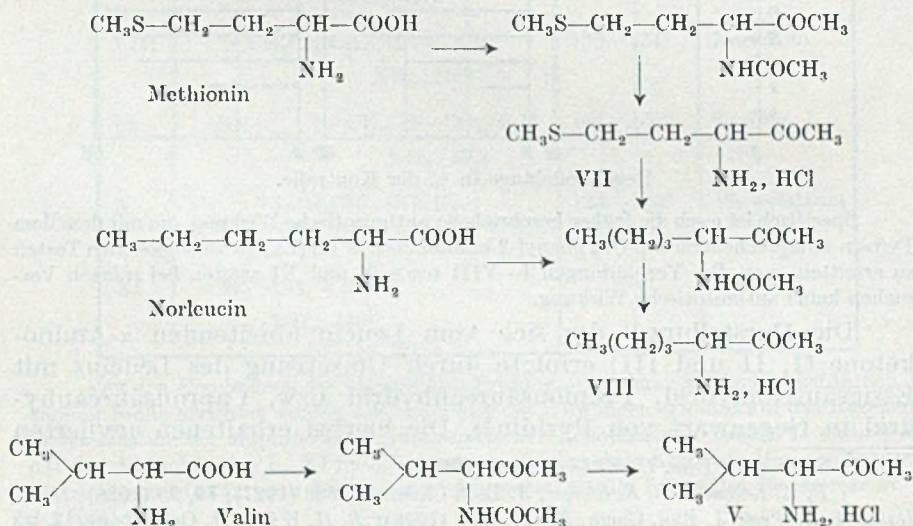
$\alpha$ -Aminoketone wurden durch saure Verseifung in die Hydrochloride der gesuchten  $\alpha$ -Aminoketone übergeführt.



Ein entsprechendes Arylderivat wurde auf folgendem Wege bereitet:



Die mit den Aminosäuren Methionin, Norleucin und Valin isosteren Aminoketone wurden in gleicher Weise wie die sich vom Leucin ableitenden  $\alpha$ -Aminoketone (I, II und III) hergestellt.



Eine weitere Methode zur Herstellung des obigen vom Valin sich ableitenden Aminoketons besteht darin, Methylisobutylketon zu



wurde in Äther aufgenommen, die Lösung mit wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen und nach Verdampfen des Äthers der Rückstand im Hochvakuum dreimal destilliert. Sdp. 121—122°/0,5 mm. Ausbeute 50% d. Th.

5,060 mg Subst. gaben 12,250 mg  $\text{CO}_2$  und 4,755 mg  $\text{H}_2\text{O}$

5,360 mg Subst. gaben 0,331  $\text{cm}^3$   $\text{N}_2$  (30°, 738 mm)

$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}$  Ber. C 66,29 H 10,26 N 7,03%  
Gef. „ 66,07 „ 10,52 „ 6,76%

#### DL-4-Amino-6-methyl-heptanon-(3)-hydrochlorid (II).

6 g reinstes DL-4-Propionyl-amino-6-methyl-heptanon-(3) wurden in 75  $\text{cm}^3$  konz. HCl gelöst und 1 Stunde am Rückfluss erhitzt. Es wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Toluol versetzt und nochmals im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Äther behandelt und die sich abscheidende, voluminöse Kristallmasse (3,5 g = 65% d. Th.) aus sehr wenig Alkohol unter Ätherzusatz umkristallisiert. Nadeln vom Smp. 171—172°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert.

4,060 mg Subst. gaben 7,95 mg  $\text{CO}_2$  und 3,59 mg  $\text{H}_2\text{O}$

4,970 mg Subst. gaben 0,342  $\text{cm}^3$   $\text{N}_2$  (19°, 739 mm)

$\text{C}_8\text{H}_{18}\text{ONCl}$  Ber. C 53,47 H 10,10 N 7,80%  
Gef. „ 53,44 „ 9,90 „ 7,82%

#### DL-9-Methyl-7-caproylamino-decanon-(6).

15 g DL-Leucin, 230 g Capronsäureanhydrid und 100 g Pyridin wurden 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Die bei 160—170°/0,1 mm übergehende Hauptfraktion wurde nochmals destilliert. Sdp. 145—146°/0,05 mm. Ausbeute 40 g (60% d. Th.).

4,210 mg Subst. gaben 0,177  $\text{cm}^3$   $\text{N}_2$  (21°, 738 mm)

$\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{N}$  Ber. N 4,94% Gef. N 4,74%

#### DL-9-Methyl-7-amino-decanon-(6)-hydrochlorid (III).

10 g DL-9-Methyl-7-caproylamino-decanon-(6) wurden mit 100  $\text{cm}^3$  HCl und 50  $\text{cm}^3$  Alkohol 1 Stunde auf dem Wasserbad am Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft und die erkaltete Lösung ausgeäthert. Die saure Lösung wurde sodann im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand, das rohe Hydrochlorid der gesuchten Verbindung, in Aceton aufgenommen, unter Zusatz von Tierkohle aufgekocht, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde schliesslich aus wenig absolutem Alkohol unter Zusatz von absolutem Äther umkristallisiert. Smp. 132—135°.

4,588 mg Subst. gaben 9,85 mg  $\text{CO}_2$  und 4,39 mg  $\text{H}_2\text{O}$

5,655 mg Subst. gaben 0,318  $\text{cm}^3$   $\text{N}_2$  (23°, 743 mm)

$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{ONCl}$  Ber. C 59,57 H 10,91 N 6,32%  
Gef. „ 58,57 „ 10,70 „ 6,34%

#### DL-1-Phenyl-2-phthalimido-4-methyl-pentanon-(1).

52 g DL-Phtalimido-leucin wurden auf dem Wasserbad mit 42 g  $\text{PCl}_5$  zusammenschmolzen, wobei unter starker HCl-Entwicklung eine gelbe Lösung entstand. Nach dem Abdestillieren von  $\text{POCl}_3$  im Vakuum wurde der Rückstand in 500  $\text{cm}^3$  Benzol aufgenommen und die Lösung nach Zusatz von 48 g sublimiertem Aluminiumchlorid 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 5-n. Salzsäure angesäuert, mit Wasserdampf destilliert und der Rückstand ausgeäthert. Die gewaschene und getrocknete ätherische Lösung lieferte nach dem Einengen und Umkristallisieren aus Alkohol 55 g (80% d. Th.) farblose Kristalle vom Smp. 103—104°.

3,790 mg Subst. gaben 10,420 mg  $\text{CO}_2$  und 1,954 mg  $\text{H}_2\text{O}$

5,625 mg Subst. gaben 0,219  $\text{cm}^3$   $\text{N}_2$  (27°, 736 mm)

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$  Ber. C 74,75 H 5,96 N 4,36%  
Gef. „ 75,03 „ 5,77 „ 4,29%

## DL-1-Phenyl-2-o-carboxybenzoylamino-4-methyl-pentanon-(1).

13 g DL-1-Phenyl-2-phtalimido-4-methyl-pentanon-(1) wurden mit 40 cm<sup>3</sup> 17-proz. Kalilauge auf dem Wasserbad erhitzt. Nach etwa 10 Minuten hatten sich zwei Schichten gebildet, die nach Zusatz von etwas Wasser verschwanden. Die mit Salzsäure versetzte Lösung lieferte eine harzige Masse, die nach und nach kristallin erstarrte. Die so gewonnene freie Säure wurde zur Analyse mehrmals aus wässrigem Alkohol umkristallisiert. Smp. 148—149°.

5,00 mg Subst. gaben 0,192 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 740 mm)

C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>N Ber. N 4,13% Gef. N 4,31%

## DL-1-Phenyl-2-amino-4-methyl-pentanon-(1)-hydrochlorid (IV).

24 g DL-1-Phenyl-2-o-carboxybenzoylamino-4-methyl-pentanon-(1) wurden in 240 cm<sup>3</sup> konz. HCl gelöst und 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Man verdünnte die noch warme Lösung mit 250 cm<sup>3</sup> Wasser, liess erkalten und filtrierte vom Ungelösten ab. Der Niederschlag wurde unter Erwärmen in 300 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst, die Lösung abgekühlt und erneut filtrierte. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum eingedampft und die erhaltene weisse Kristallmasse zur vollständigen Entfernung der Phtalsäure mehrmals aus Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 8 g (50% d. Th.). Das Aminoketon-hydrochlorid bildete verfilzte, leichte, weisse Nadeln vom Smp. 210—212° (vorheriges Sintern).

3,269 mg Subst. gaben 7,592 mg CO<sub>2</sub> und 2,381 mg H<sub>2</sub>O

6,619 mg Subst. gaben 0,379 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (27°, 736 mm)

2,60 mg Subst. verbrauchten 1,64 cm<sup>3</sup> AgNO<sub>3</sub> (f = 0,250)

C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>ONCl Ber. C 63,28 H 7,97 N 6,15 Cl 15,57%

Gef. ,, 63,38 ,, 8,15 ,, 6,31 ,, 15,77%

## DL-4-Methyl-3-acetylaminohexanon-(2).

5 g DL-Isoleucin wurden mit je 30 cm<sup>3</sup> Pyridin und Essigsäureanhydrid zum Sieden erhitzt. Nach 12 Stunden war die CO<sub>2</sub>-Entwicklung praktisch beendet (Gef. 969 mg CO<sub>2</sub> = 57% d. Th.). Die Aufarbeitung erfolgte durch Eindampfen des Reaktionsgemisches im Vakuum. Der Rückstand wurde im Hochvakuum destilliert. Sdp. 92—94°/0,4 mm. Ausbeute 2,8 g (43% d. Th.).

4,073 mg Subst. gaben 9,39 mg CO<sub>2</sub> und 3,42 mg H<sub>2</sub>O

6,610 mg Subst. gaben 0,456 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 746 mm)

C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N Ber. C 63,13 H 10,00 N 8,18%

Gef. ,, 62,90 ,, 9,40 ,, 7,91%

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon der obigen Verbindung schmolz bei 183—184° und kristallisierte aus Alkohol.

4,430 mg Subst. gaben 8,32 mg CO<sub>2</sub> und 2,30 mg H<sub>2</sub>O

3,930 mg Subst. gaben 0,690 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°, 744 mm)

C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>O<sub>5</sub>N<sub>5</sub> Ber. C 51,27 H 6,02 N 19,93%

Gef. ,, 51,25 ,, 5,82 ,, 19,75%

## DL-4-Methyl-3-amino-hexanon-(2)-hydrochlorid (VI).

2 g DL-4-Methyl-3-acetylamino-hexanon-(2) wurden mit 20 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Eindampfen im Vakuum wurde in absolutem Alkohol aufgenommen und vom Ammonchlorid (150 mg) abfiltriert. Aus der alkoholischen Lösung wurde durch Ausfällen mit absolutem Äther ein sehr hygroskopischer Niederschlag erhalten. Die Verbindung wurde durch Sublimation im Hochvakuum bei 80—90°/0,2 mm gereinigt. Smp. 137—138°.

4,770 mg Subst. gaben 8,85 mg CO<sub>2</sub> und 4,13 mg H<sub>2</sub>O

4,320 mg Subst. gaben 0,323 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°, 737 mm)

C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>ONCl Ber. C 50,75 H 9,74 N 8,46%

Gef. ,, 50,63 ,, 9,69 ,, 8,45%

## DL-3-Amino-4-methyl-pentanon-(2)-hydrochlorid (V).

a) Aus DL-Valin. 15 g DL-Valin wurden mit 45 cm<sup>3</sup> Pyridin und 90 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid 24 Stunden am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die dunkelrote Lösung wurde mit viel Äther extrahiert, die ätherische Lösung mit verdünnter Salzsäure, Wasser, NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, getrocknet und der Äther abdestilliert. Der ölige Rückstand (3 g) wurde im Hochvakuum destilliert (Badtemperatur 120—160°). Ausbeute 1,8 g.

Zur Verseifung wurde diese Menge mit 18 cm<sup>3</sup> konz. HCl 1 1/2 Stunden am Rückfluss gekocht und die salzsaure Lösung im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig warmem absolutem Alkohol aufgenommen, die Lösung mit absolutem Äther versetzt und vom sogliche ausfallenden Niederschlag abgesaugt (120 mg Ammoniumchlorid). Das Filtrat lieferte nach mehrstündigem Stehen bei -10° farblose Kristalle, die wiederholt aus Alkohol und Äther umkristallisiert wurden. Smp. 153,5—154°.

4,238 mg Subst. gaben 7,312 mg CO<sub>2</sub> und 3,485 mg H<sub>2</sub>O

4,170 mg Subst. gaben 0,346 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°, 733 mm)

C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>ONCl Ber. C 47,50 H 9,31 N 9,28%

Gef. „ 47,08 „ 9,10 „ 9,20%

## b) Aus 4-Methyl-pentanon-(2).

3-Isonitroso-4-methyl-pentanon-(2)<sup>1)</sup>. In einem 4-Hals-Schliffkolben mit Rührer, Rückflusskühler, Tropftrichter und Gaseinleitungsrohr wurde durch eine Lösung von 90 g 4-Methyl-pentanon-(2) in 450 cm<sup>3</sup> Äther ein lebhafter Strom trockener Salzsäure geleitet. Unter starkem mechanischem Rühren liess man nun 117 g Amylnitrit so langsam zutropfen, dass die Lösung stets schwach siedete. Nach Beendigung des Zutropfens (ca. 1 Stunde) leitete man unter weiterem Rühren noch während 1/2 Stunde HCl-Gas ein und liess dann die gelbe Lösung über Nacht stehen. Hierauf wurde sechsmal mit je 130 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge ausgezogen und die vereinigten Auszüge in eine Mischung von 200 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure und 150 g Eis gegossen. 25 g fast farbloser Kristalle vom Smp. 74—75°. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol-Äther schmolzen die farblosen Kristalle bei 76—78°.

Reduktion zum  $\alpha$ -Aminoketon.

1. Katalytisch. 2,6 g 3-Isonitroso-4-methyl-pentanon-(2) wurden in 20 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst und nach Zusatz von 1,5 cm<sup>3</sup> konz. HCl mit 2 g Pd-Tierkohle (10-proz.) als Katalysator hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wurde wie üblich aufgearbeitet. Das durch Kristallisieren aus wenig Alkohol unter Ätherzusatz erhaltene Hydrochlorid schmolz bei 141—143°. Ausbeute 1,9 g (62%). Nach wiederholtem Umkristallisieren schmolz die Verbindung bei 150—151°.

2. Chemisch. In eine Lösung von 50 g SnCl<sub>2</sub> in 70 cm<sup>3</sup> konz. HCl (d = 1,19) wurden allmählich unter Umschütteln 10 g des Isonitroso-ketons eingetragen. Bei zu starker Erwärmung der Lösung wurde jeweils kurz mit kaltem Wasser gekühlt. Dann wurde mit 25 g Zinn 20 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Die Lösung wurde hierauf mit 1 Liter heissem Wasser verdünnt und mit Schwefelwasserstoff entzinnt, der Zinnsulfid-Niederschlag mit 1/2 Liter H<sub>2</sub>O aufgekocht, abgenutscht und mit kleinen Portionen heissem Wasser (500 cm<sup>3</sup> insgesamt) ausgewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum bis auf ca. 7 cm<sup>3</sup> eingedampft. Beim Erkalten fiel ein Niederschlag aus (1,7 g), der nach dem Umkristallisieren aus absolutem Alkohol—absolutem Äther bei 130° schmolz. Ausbeute 1 g. Die Mutterlauge lieferte nach dem Einengen und Umkristallisieren 0,2 g des gesuchten Aminoketons vom Smp. 151°. Die Verbindung gab in der Mischprobe mit dem unter a) beschriebenen Präparat keine Schmelzpunktsdepression.

## DL-5-Methylthio-3-acetylamino-pentanon-(2).

3 g DL-Methionin wurden mit je 18 cm<sup>3</sup> Pyridin und Essigsäureanhydrid 6 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dieser Zeit konnte keine CO<sub>2</sub>-Entwicklung mehr fest-

1) B. Westenberger, B. 16, 2991 (1883).



gestellt werden. Das Reaktionsgemisch wurde kurze Zeit sauer und alkalisch der Wasserdampfdestillation unterworfen. Bei saurer Reaktion lässt sich hierbei stets etwas Abscheidung von Schwefel im Destillat feststellen. Bei der Extraktion des Destillationsrückstandes mit Butanol konnte nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum eine zähe, schwarzbraune, nicht kristallisierende Masse erhalten werden (Geruch nach Mercaptan). Destillation im Hochvakuum lieferte ein hellgelb gefärbtes zähflüssiges Öl, das sich bei längerem Stehen verfärbte. Sdp. 125—127°/0,3 mm. Ausbeute 2,5 g (65% d. Th.).

3,980 mg Subst. gaben	7,18 mg CO <sub>2</sub>	und	2,76 mg H <sub>2</sub> O
7,000 mg Subst. gaben	0,442 cm <sup>3</sup> N <sub>2</sub>	(18°, 746 mm)	
5,31 mg Subst. verbrauchten	2,77 cm <sup>3</sup> 0,02-n. Jod-Lösung		
C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub> NS	Ber. C 50,76	H 7,99	N 7,40
	Gef. „ 49,22	„ 7,76	„ 7,27
			„ 16,72%

Das Semicarbazon obiger Verbindung wurde aus Methanol umkristallisiert und schmolz bei 185—186°.

5,175 mg Subst. gaben	8,25 mg CO <sub>2</sub>	und	3,41 mg H <sub>2</sub> O
3,200 mg Subst. gaben	0,630 cm <sup>3</sup> N <sub>2</sub>	(21°, 749 mm)	
6,552 mg Subst. verbrauchten	2,66 cm <sup>3</sup> 0,02-n. Jod-Lösung		
C <sub>9</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> N <sub>4</sub> S	Ber. C 43,88	H 7,37	N 22,75
	Gef. „ 43,51	„ 6,88	„ 22,53
			„ 13,02%

#### DL-5-Methylthio-3-aminopentanon-(2)-hydrochlorid (VII).

4,5 g des acetylierten  $\alpha$ -Aminoketons wurden mit 40 cm<sup>3</sup> 2-n. HCl 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Die mit fester Soda unter Eiskühlung teilweise neutralisierte Lösung (pH = 5) wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft. Man nahm den gelblichen Rückstand in absolutem Alkohol auf, filtrierte vom Ungelösten ab, engte die Lösung stark ein und versetzte mit Petroläther. Smp. 133—135°. Ausbeute 2,5 g (= 58% d. Th.).

4,497 mg Subst. gaben	6,43 mg CO <sub>2</sub>	und	3,16 mg H <sub>2</sub> O
C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> ONClS	Ber. C 39,23	H 7,68%	Gef. C 39,04
			H 7,87%

#### DL-3-Acetylamino-heptanon-(2).

5 g DL-Norleucin wurden mit je 3 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid und Pyridin 8 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Entwickelte Menge CO<sub>2</sub>: 1,3 g (entsprechend 77,5% d. Th.). Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in wenig Xylol aufgenommen, die Lösung nochmals eingedampft und der Kolbeninhalt der Hochvakuumdestillation unterworfen. Die Verbindung stellt ein farbloses Öl dar vom Sdp. 105—107°/0,2 mm. Ausbeute 4,8 g (74% d. Th.).

3,685 mg Subst. gaben	8,470 mg CO <sub>2</sub>	und	3,07 mg H <sub>2</sub> O
6,170 mg Subst. gaben	0,429 cm <sup>3</sup> N <sub>2</sub>	(20°, 746 mm)	
C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> N	Ber. C 63,13	H 10,00	N 8,18%
	Gef. „ 63,19	„ 9,83	„ 7,95%

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon der obigen Verbindung schmolz bei 184—185° und kristallisierte aus Alkohol.

4,571 mg Subst. gaben	8,56 mg CO <sub>2</sub>	und	2,50 mg H <sub>2</sub> O
2,90 mg Subst. gaben	0,505 cm <sup>3</sup> N <sub>2</sub>	(22°, 741 mm)	
C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> O <sub>5</sub> N <sub>5</sub>	Ber. C 51,27	H 6,02	N 19,93%
	Gef. „ 51,11	„ 6,12	„ 19,64%

#### 3-Amino-heptanon-(2)-hydrochlorid (VIII).

3 g 3-Acetylamino-heptanon-(2) wurden auf dem Wasserbad 2 Stunden mit 12 cm<sup>3</sup> 10-proz. Salzsäure behandelt. Bei Eindampfen des Reaktionsgemisches im Vakuum wurde ein kristalliner Rückstand erhalten, der aus wenig absolutem Alkohol unter Ätherzusatz

umkristallisiert das bei 133—134<sup>0</sup> schmelzende Hydrochlorid des gesuchten  $\alpha$ -Aminoketons lieferte. Ausbeute 1,9 g (65% d. Th.).

4,398 mg Subst. gaben 8,16 mg CO<sub>2</sub> und 3,81 mg H<sub>2</sub>O

5,590 mg Subst. gaben 0,416 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22<sup>0</sup>, 741 mm)

C <sub>7</sub> H <sub>16</sub> ONCl	Ber. C 50,75	H 9,74	N 8,46%
	Gef. „ 50,63	„ 9,69	„ 8,40%

Für die Hilfe bei der Herstellung mehrerer Verbindungen danken wir Herrn Dr. B. Prijs.

Die Mikroanalysen verdanken wir z. T. dem mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel), z. T. dem mikroanalytischen Laboratorium der Chemischen Anstalt.

### Zusammenfassung.

Es wird über die Eigenschaften einiger nach verschiedenen Methoden hergestellter  $\alpha$ -Aminoketone berichtet. Die Verbindungen zeigen z. T. im Regenerationstest an der Xenopuslarve eine bemerkenswerte Aktivität.

Abteilung für Zoophysiologie des Zoologischen Institutes  
der Universität Bern und Anstalt für anorganische Chemie  
der Universität Basel.

## 156. Über das Geliervermögen von Polygalacturonsäuremethylester

von H. Deuel, G. Huber und R. Leuenberger.

(2. VI. 50.)

Über die Bedeutung der freien Carboxylgruppen des Pektins für dessen Geliervermögen ist nichts Genaueres bekannt. Es sind daher Gelierversuche mit Pektin, bei dem alle Carboxylgruppen mit Methanol verestert sind, von Interesse. Aus pflanzlichem Material konnte bisher derartiges, neutrales Pektin nicht isoliert werden. *Eggenberger*<sup>1)</sup> gewann aus unreifen Waldhöffler-Äpfeln eine Pektinfraktion mit einem Veresterungsgrad von 83,6%. *Schlubach & Hoffmann-Walbeck*<sup>2)</sup> gelang es, aus Apfelfleisch unter schonenden Bedingungen ein Pektin mit einem Veresterungsgrad von 92% zu extrahieren. — Für die vorliegenden Gelierversuche wurde eine völlig veresterte Polygalacturonsäure verwendet, die durch Einwirkung von Diazomethan auf Pektin hergestellt wurde.

In der Literatur finden sich viele Angaben über die Methylierung der Carboxylgruppen des Pektins. Die Veresterungen von Ag-Pektat mit Methyljodid und Methanol<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> W. *Eggenberger*, Ber. Schweiz. Bot. Ges. **59**, 91 (1949).

<sup>2)</sup> H. H. *Schlubach* & H. P. *Hoffmann-Walbeck*, Makromol. Ch. **4**, 5 (1949).

<sup>3)</sup> H. W. *Buston* & H. R. *Nanji*, Biochem. J. **26**, 2090 (1932); S. *Ono*, J. Taihoku Soc. Agr. For. **3**, 98 (1938), Ref. Pharm. Abstr. **6**, 282 (1940); Bull. Agr. For. Taihoku Imp. Univ. **1**, 1 (1940).

von Pektin mit Salzsäure-Methanol<sup>1)</sup> oder mit Dimethylsulfat<sup>2)</sup> waren jedoch stets mit einer teilweisen Spaltung der glycosidischen Bindungen verbunden. Die Veresterung mit Diazomethan, die bei Alginsäure<sup>3)</sup> ohne Abbau erfolgt, studierte *Neukom*<sup>4)</sup> bei Pektin. Beim Arbeiten bei 0° stellte er eine Degradation der Makromolekeln fest. *Vollmert*<sup>5)</sup> gelang bei –20° die Veresterung der Pektinsäure mit Diazomethan ohne Abbau.

Das mit Diazomethan gewonnene 100-proz. veresterte Pektin liess sich aus wässriger Lösung weder mit CaCl<sub>2</sub> noch mit CuSO<sub>4</sub> ausflocken<sup>6)</sup>. Durch das Enzym Pektase wird es leicht verseift und ist hierauf mit CaCl<sub>2</sub> fällbar. — Die folgende Tabelle zeigt, dass das Pektin mit einem Veresterungsgrad von 100% unter den Versuchsbedingungen sogar etwas festere Gele bildet als das Ausgangspektin mit dem Veresterungsgrad von 69,7%. Das letztere gelierte ohne Weinsäurezusatz nicht. Das 100-proz. veresterte Pektin bildete ohne Zugabe von Weinsäure ebenso feste Gele wie mit Säurezusatz. Das Gel ohne Säurezugabe hatte ein pH von 5,8, es war gut stürzbar und zeigte beim Schneiden mit dem Messer scharfe Schnittflächen. Mit dem 100-proz. veresterten Pektin tritt sehr rasch Gelierung ein, und zwar bereits bei höheren Temperaturen als mit partiell veresterten Pektinen. Die viskosimetrischen Bestimmungen an den Na-Pektaten, nach völliger alkalischer Verseifung der Pektine, beweisen, dass bei der Veresterung kein Abbau stattgefunden hat.

Pektinpräparat	Ausgangspektin	verestertes Pektin
Veresterungsgrad des Pektins % . . . . .	69,7	100
Zähigkeitszahl Z des Na-pektats . . . . .	0,70	0,70
Zusammensetzung von 100 g Hydrogel:		
Pektin Milliäq. . . . .	16	16
Rohrzucker g . . . . .	60	60
Weinsäure g . . . . .	2	0
Bruchfestigkeit des Gels in cm Wassersäule	37	53

### Diskussion.

Aus dem Geliervermögen des 100-proz. veresterten Pektins ergibt sich, dass Wasserstoffbrücken zwischen Carboxylgruppen verschiedener Pektinmolekeln<sup>7)</sup> für die Gelierung nicht erforderlich sind.

<sup>1)</sup> *S. Morell, L. Baur & K. P. Link, J. Biol. Chem.* **105**, 1 (1934); *E. F. Jansen & R. Jang, Am. Soc.* **68**, 1475 (1946).

<sup>2)</sup> *C. L. Hinton, Fruit Pectins, London 1939; M. Lüdtke & H. Felsler, A.* **549**, 1 (1941).

<sup>3)</sup> *M. J. Lucas & W. T. Stewart, Am. Soc.* **62**, 1070 (1940).

<sup>4)</sup> *H. Neukom, Diss. ETH., Zürich 1949.*

<sup>5)</sup> *B. Vollmert, Ch. Z.* **74**, 50 (1950).

<sup>6)</sup> *L. Anyas-Weisz & H. Deuel, Helv.* **33**, 559 (1950).

<sup>7)</sup> *H. Neukom, Mitt. Lebensmittelunters. Hyg.* **39**, 21 (1948); *H. S. Owens, R. M. McCready & W. D. Maclay, Food Technol.* **3**, 77 (1949); vgl. auch *D. Edelson & R. M. Fuoss, Am. Soc.* **72**, 1838 (1950).

Bemerkenswert ist, dass ein Säurezusatz zur Gelierung beim völlig veresterten Pektin nicht nötig ist. Dies steht im Einklang mit der Erfahrung, wonach bei um so höherem pH noch Gelierung eintritt, je höher der Veresterungsgrad des Pektins ist<sup>1)</sup>. Ähnlich wie beim völlig veresterten Pektin bilden auch Tamarindenschleim und Polyvinylalkohol, die beide frei von Carboxylgruppen sind, ohne Säurezusatz Zucker-Gele<sup>2)</sup>. Der Säurezusatz bei Verwendung partiell veresteter Pektine dürfte lediglich zur Zurückdrängung der Dissoziation der Pektincarboxyle<sup>3)</sup> nötig sein. Wohl erst dann können die Makromolekeln durch Nebenvalenzwirkung der sekundären Hydroxylgruppen aneinander haften. Die trans-Konfiguration an den C-Atomen 2 und 3 der Galacturonsäure scheint für die Gelierung günstig zu sein. Es ist verständlich, dass die stark gestreckten Fadenmolekeln hochveresteter Pektine<sup>4)</sup> besonders zur Ausbildung lockerer Netzwerke neigen. Der Mechanismus der Pektinigelierung ist auch heute noch weitgehend unabgeklärt.

### Experimentelles.

Apfelpektin der *Unipektin AG.*, Zürich, mit einem Veresterungsgrad von 69,7% wurde in Wasser gelöst und durch Kationenaustauscher zur vollständigen Entsalzung perkoliert. Nun wurde mit Alkohol ausgefällt und der Niederschlag durch gründliches Waschen mit 98-proz. Alkohol, absolutem Alkohol und Äther entwässert. Dieses Präparat wurde in absolutem Äther dispergiert, auf  $-23^{\circ}$  gekühlt und mit vorgekühlter ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Da bei Kühlung mit Eis-Kochsalz-Mischung immer noch ein geringer Abbau eintrat, wurde durch Zugabe von  $\text{CO}_2$ -Schnee direkt zur Reaktionsmischung noch zusätzlich gekühlt. Dadurch wurde eine Temperatur von  $-23^{\circ}$  bis  $-25^{\circ}$  erreicht. Nach einer Reaktionsdauer von 25 Minuten wurde die ätherische Diazomethanlösung abgenutscht. Anschliessend wurde mit tiefgekühltem Alkohol und darauffolgend mit Alkohol, Aceton und Äther von Zimmertemperatur gründlich ausgewaschen. Die Veresterung war vollständig.

Die Viskositäten der wässrigen Na-Pektatlösungen<sup>5)</sup> wurden im *Höppler*-Viskosimeter bestimmt.  $Z = \eta_{sp}/c$ ;  $c = \text{Milliäq. Pektat pro } 100 \text{ cm}^3 \text{ Lösung}$ . — Die Bruchfestigkeiten der Gele wurden 48 Stunden nach ihrer Herstellung mit dem *Tarr-Baker*-Geltester<sup>6)</sup> gemessen.

Die vorliegende Arbeit wurde durch Mittel der Arbeitsbeschaffungskredite des Bundes ermöglicht. Wir danken bestens für diese Unterstützung.

### Zusammenfassung.

Neutrale, vollständig mit Methanol veresterte Polygalacturonsäure bildet mit Wasser und Rohrzucker Gele. Im Gegensatz zu partiell veresterten Pektinen ist für die Gelierung eine saure Reaktion nicht notwendig.

Agrikulturchemisches Institut  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

<sup>1)</sup> C. L. Hinton, *Biochem. J.* **34**, 1211 (1940); H. S. Owens & W. D. Maclay, *J. Coll. Sci.* **1**, 313 (1946).    <sup>2)</sup> H. Neukom, Diss. ETH., Zürich 1949; *Helv.* **32**, 1233 (1949).

<sup>3)</sup> C. L. Hinton, *Biochem. J.* **34**, 1211 (1940).

<sup>4)</sup> H. Deuel & H. Neukom, *J. Polymer Sci.* **4**, 759 (1949); H. Deuel & G. Huber, *Helv.* **33**, 10 (1950).    <sup>5)</sup> H. Deuel & F. Weber, *Helv.* **28**, 1089 (1945).

<sup>6)</sup> G. L. Baker, *Ind. Eng. Chem.* **18**, 89 (1926).

## 157. Organische Derivate von Tonmineralien.

Vorläufige Mitteilung

von H. Deuel, G. Huber und R. Iberg.

(2. VI. 50.)

Die kolloiden Tonmineralien besitzen grosse, reaktionsfähige Oberflächen. Der Nachweis von sauren Hydroxylgruppen in den Oberflächen des Montmorillonits gelang *Berger*<sup>1)</sup> durch Veresterung mit Diazomethan. *Gieseking*<sup>2)</sup> erwähnt, dass dieser Ton auch mit Acetylchlorid reagiert; der acetylierte Ton ist hydrophob. — Systematische Untersuchungen über organische Tonderivate — abgesehen von Tonsalzen mit organischen Gegenkationen — liegen unseres Wissens nicht vor.

Als Ausgangsmaterial für die folgenden Versuche diente Natrium-Montmorillonit (Wyoming-Bentonit)<sup>3)</sup>. Dieser wurde für die Umsetzungen teils direkt verwendet, teils wurde vom H-Montmorillonit, der durch Elektrodialyse aus dem Natrium-Ton gewonnen wurde, ausgegangen. Die Umtauschkapazität des verwendeten Natrium-Montmorillonits betrug 68 Milliäq. pro 100 g. Dieser Mittelwert ergab sich aus vier nahe übereinstimmenden Messungen, die nach verschiedenen in der Tonechemie üblichen Methoden<sup>4)</sup> ausgeführt wurden:

1. Überführung des Na-Tons mit einem Überschuss an  $\text{BaCl}_2$  in den Ba-Ton, der rein isoliert wurde. Darauf wurde  $\text{Ba}^{++}$  durch  $\text{H}^+$  mit Hilfe von  $\text{HCl}$  von der Tonoberfläche verdrängt und gravimetrisch als Sulfat bestimmt.

2. Überführung des Na-Tons in analoger Weise mit Ammoniumacetat in den  $\text{NH}_4$ -Ton. Nach Alkalizusatz und Destillation wurde der Ammoniak titrimetrisch bestimmt.

3. Kontaktaustausch zwischen dem Na-Ton und der H-Form von Amberlite IR 120 (im Überschuss) in wässriger Suspension. Die vom Austauschharz aufgenommene Menge an Natriumionen kann leicht titrimetrisch ermittelt werden. Diese Methode erwies sich als sehr einfach, verglichen mit den zeitraubenden Methoden 1. und 2.

4. Potentiometrische Titration des H-Tons, der durch Elektrodialyse aus dem Na-Ton gewonnen wurde, mit  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  bis pH 6,3.

Einwirkung von Di-( $\beta$ -chloräthyl-)sulfid (Senfgas) auf Natrium-Montmorillonit. Zur wässrigen Suspension von Natrium-Montmorillonit wurde unter ständigem Rühren tropfenweise alkoholische Lösung von Senfgas im Überschuss zugegeben. Trotz wiederholter Versuche liessen sich nicht mehr als 88% der gesamten sauren

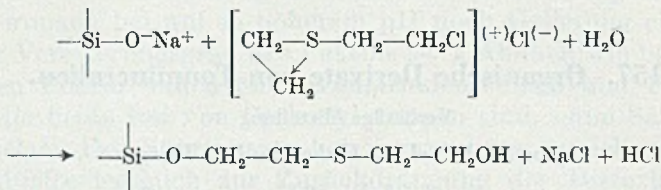
1) *G. Berger*, Chem. Weckblad **38**, 42 (1941), Ref. C. 1941, II, 1493; C. r. Conférence de Pédologie Méditerranéenne, Alger-Montpellier, 1947, S. 119.

2) *J. E. Gieseking*, Adv. Agronomy **1**, 187 (1949).

3) Wir sind der Firma *C. G. Meier-Gaissert*, Zürich, für Überlassung des Materials dankbar.

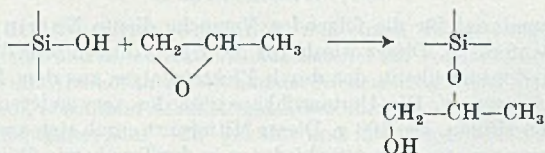
4) *W. P. Kelley*, Cation Exchange in Soils, New York, 1948; *L. Wiklander*, Ann. Roy. Agr. College Sweden **16**, 670 (1949).

Gruppen (Umtauschkapazität) verestern. Die Reaktion, die in ähnlicher Weise bei Alkalisalzen organischer Säuren erfolgt<sup>1)</sup>, darf wohl folgendermassen formuliert werden:



Evtl. kann eine Molekel Senfgas mit zwei reaktionsfähigen Gruppen des Tones reagieren. Der dunkelgraue Tonester quillt stärker in Äthanol als der hellbraune Na-Ton. Er ist in Wasser nicht mehr dispergierbar und zeigt auch ein verändertes Röntgendiagramm. Mit verdünnter Natronlauge kann er zum Ausgangsmaterial verseift werden.

Einwirkung von Propylenoxyd auf H-Montmorillonit. Verschiedene anorganische und organische Säuren lassen sich leicht mit 1,2-Epoxyden verestern<sup>2)</sup>. Eine wässrige Suspension von H-Montmorillonit wurde mit einem Überschuss an Propylenoxyd versetzt. Bereits nach wenigen Minuten war der maximal erreichbare Veresterungsgrad von 89% erreicht. Mit dem Epoxyd, für das verschiedene Schreibweisen in Gebrauch sind<sup>3)</sup>, ist folgende Reaktion möglich:



Der Oxypropylester des Montmorillonits quillt in Wasser kaum, jedoch etwas in Äthanol und Benzol. Bereits bei Zimmertemperatur wird er von wässriger, verdünnter Natronlauge rasch verseift. Die zur Verseifung verbrauchte Laugenmenge entspricht genau der freigesetzten Menge an Propylenglykol. Die Bestimmung des Propylenglykols erfolgte durch Oxydation mit Kaliumperjodat<sup>4)</sup>.

Einwirkung von Alkoholen auf Montmorillonitchlorid. H-Montmorillonit, der mit Äther gründlich gewaschen und im Hochvakuum getrocknet worden war, ging bei Zugabe von Thionylchlorid leicht in das Montmorillonitchlorid über. Dieses wurde durch Waschen mit Benzol oder Chloroform gereinigt. Das Montmorillonitchlorid wird durch Wasser sehr rasch hydrolysiert. Es reagiert leicht mit Alkoholen wie Methanol, Äthanol, Propanol, Butanol und Phenol. Auch mit D-Glucose (in Dioxan) tritt rasche Umsetzung ein. Auch bei diesen Reaktionen wurden nur 83 bis 86% der sauren Gruppen des Montmorillonits verestert.



Die Ester zeigten geringe Quellbarkeit in Wasser, waren jedoch in Äthanol und teils auch in Benzol etwas quellbar. — Die Tonchloride reagieren analog dem Siliciumtetrachlorid<sup>5)</sup>.

<sup>1)</sup> S. Moore et al., J. Org. Chem. 11, 675 (1946); H. Deuel & H. Neukom, J. Polymer Sci. 4, 755 (1949).

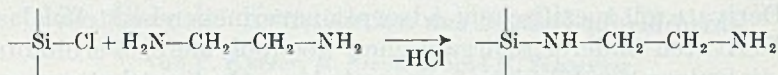
<sup>2)</sup> H. Deuel, Helv. 30, 1523 (1947).

<sup>3)</sup> P. Karrer, Helv. 30, 1780 (1947); W. C. J. Ross, Nature 165, 808 (1950).

<sup>4)</sup> G. Hoepe & W. D. Treadwell, Helv. 25, 353 (1942).

<sup>5)</sup> Vgl. E. G. Rochow, Chemistry of the Silicones, New York 1946, S. 12.

Einwirkung von Äthylendiamin auf Montmorillonitchlorid. Bei der Dispergierung von Montmorillonitchlorid in reinem Äthylendiamin kann folgende Reaktion eintreten:



Auch hier gelang nur eine partielle Umsetzung. Das erhaltene Tonderivat war ein Ampholyt, da neben den basischen Aminogruppen noch 24% der ursprünglichen sauren Gruppen vorhanden waren. Am gereinigten Präparat wurden die Aminogruppen mit Hilfe der *Sørensen'schen* Formoltitration ermittelt. Das N-haltige Tonderivat koagulierte in Wasser in der Nähe des Neutralpunktes und wurde bei Zugabe von wenig Lauge oder Säure dispergiert. Es war jedoch bei alkalischer und saurer Reaktion nur wenig beständig. — Auch aus dem Montmorillonitäthylester konnte das Äthylendiamin-Derivat gewonnen werden.

### Diskussion.

Der Montmorillonit zeichnet sich nach der Strukturformel von *Hoffmann, Endell & Wilm*<sup>1)</sup> durch ein quellbares Schichtebengitter aus. *Berger*<sup>2)</sup> wies darauf hin, dass die Methylierbarkeit des Montmorillonits besser durch die Strukturformel von *Edelman & Favejee*<sup>3)</sup>, nach der der Montmorillonit reich an zugänglichen Hydroxylgruppen ist, erklärt wird. — Der saure Charakter der Tone wird vor allem auf Substitution im Gitter zurückgeführt<sup>4)</sup>. Durch Ersatz z. B. von  $\text{Si}^{4+}$  durch  $\text{Al}^{3+}$  in der Tetraederschicht oder von  $\text{Al}^{3+}$  durch  $\text{Mg}^{2+}$  in der Oktaederschicht kommt es zur negativen Aufladung des Gitters. Der entstandene negative Komplex erfordert Gegenkationen zum Ladungsausgleich. Ein solcher Ersatz vermag zwar das Austauschvermögen für Kationen, nicht jedoch die Veresterbarkeit der Tonoberfläche zu erklären. Vielleicht ist für die Konstitutionsermittlung der Tone die Ermittlung der Differenz zwischen Umtauschkapazität und veresterbaren Hydroxylgruppen von Wert. Von Interesse ist, ob es sich bei den nicht veresterbaren, sauren Komplexen um stark dissoziierte Säuren handelt. Die Kenntnis der genauen Oberflächenkonstitution der Tone ist nicht nur für das Ionenaustauschvermögen, sondern auch für Eigenschaften wie etwa die katalytische Aktivität<sup>5)</sup> wichtig.

<sup>1)</sup> *U. Hoffmann, K. Endell & D. Wilm*, Z. Kr. **86**, 340 (1933); Z. angew. Ch. **47**, 539 (1934).

<sup>2)</sup> *G. Berger*, loc. cit.

<sup>3)</sup> *C. H. Edelman & J. C. L. Favejee*, Z. Kr. **102**, 417 (1940).

<sup>4)</sup> *C. E. Marshall*, Colloid Chemistry of the Silicate Minerals, New York 1949, S. 63; *L. Pauling*, Nature of the Chemical Bond, Ithaca 1948, S. 396; *II. Weil-Malherbe & J. Weiss*, Soc. **1948**, 2164.

<sup>5)</sup> *C. L. Thomas, J. Hickey & G. Stecker*, Ind. Eng. Chem. **42**, 866 (1950); siehe auch entsprechende Untersuchungen an Kohlen: *U. Hoffmann & G. Ohlerich*, Z. angew. Ch. **62**, 16 (1950).

Durch Verankerung kovalent gebundener, organischer Gruppen in den Tonoberflächen lassen sich die Eigenschaften der Tone in mannigfaltiger und wohl auch gewünschter Weise variieren. Es sollten sich z. B. Derivate mit spezifischem Adsorptionsvermögen herstellen lassen. Von Derivaten anderer anorganischer, hochpolymerer Verbindungen seien diejenigen des Siloxens hervorgehoben, die *Kautsky*<sup>1)</sup> unter Erhaltung der Permutoidstruktur herstellte und die interessante Eigenschaften aufweisen.

Es ist beabsichtigt, eine Anzahl Derivate verschiedener Tonmineralien und anderer Ionenaustauscher herzustellen und mit Hilfe chemischer und physikalischer Methoden zu charakterisieren. Auch die Stabilität dieser Derivate gegenüber verschiedenen Reagenzien soll geprüft werden.

Wir danken Herrn dipl. ing. chem. *J. von Fellenberg* für die Mithilfe bei der Gewinnung und Charakterisierung des Natriummontmorillonits und Herrn dipl. sc. nat. *A. Eschenmoser* für anregende Diskussionen. Herr Dr. *W. Epprecht* vom Laboratorium für technische Röntgenographie und Feinstrukturuntersuchung der ETH. fertigte in verdankenswerter Weise einige Röntgendiagramme von Tonpräparaten an. — Die vorliegende Arbeit wurde durch Mittel der Arbeitsbeschaffungskredite des Bundes ermöglicht, für die wir bestens danken.

### Zusammenfassung.

Die inneren und äusseren Oberflächen der kolloiden Tonmineralien sind reich an reaktionsfähigen Hydroxylgruppen. Es gelingt, unter weitgehender Erhaltung des Kristallgitters, kovalent haftende, organische Gruppen in die Montmorillonitoberflächen einzubauen. Dadurch werden die Eigenschaften des Tons grundlegend verändert. Bisher wurden vor allem Ester gewonnen, und zwar einerseits durch direkte Einwirkung von Senfgas und Propylenoxyd auf den Ton, andererseits durch Einwirkung verschiedener Alkohole auf Montmorillonitchlorid. Aus dem Tonchlorid und Tonester liessen sich durch Reaktion mit Äthylendiamin stickstoffhaltige Derivate mit Ampholytcharakter gewinnen.

Agrikulturehemisches Institut  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

---

<sup>1)</sup> *H. Kautsky*, Koll. Z. **102**, 1 (1943).

---

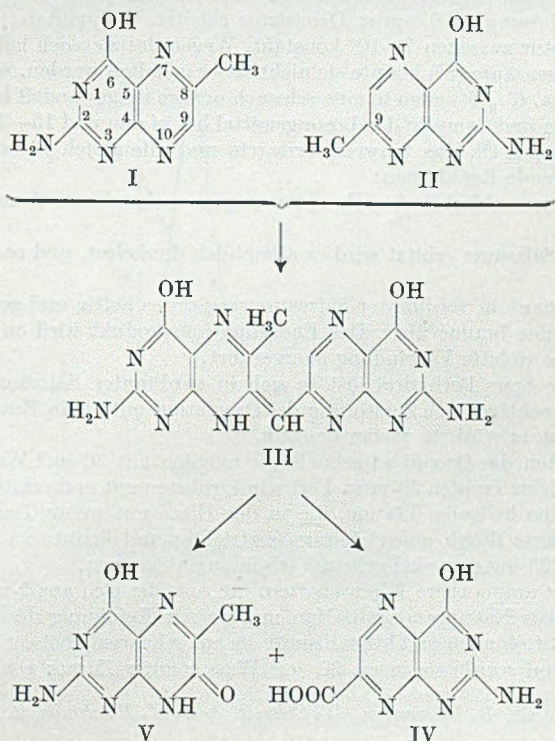


## 158. Über die Konstitution des Methyl-pteridinrots

von P. Karrer, B. Nicolaus und R. Schwyzer.

(2. VI. 50.)

Durch Erhitzen einer Mischung von 8-Methyl-2-amino-6-oxy-pteridin (I) und 9-Methyl-2-amino-6-oxy-pteridin (II) in 20-proz. Schwefelsäure bei Gegenwart von Luftsauerstoff entsteht ein roter Farbstoff, das Methyl-pteridinrot<sup>1)</sup>. Methyl-pteridinrot besitzt die Bruttoformel  $C_{14}H_{12}O_2N_{10}$  und ist daher offensichtlich durch dehydrierende Kondensation aus 1 Mol 8-Methyl-2-amino-6-oxy-pteridin ( $C_7H_7ON_5$ ) und 1 Mol 9-Methyl-2-amino-6-oxy-pteridin ( $C_7H_7ON_5$ ) entstanden. Für den Dehydrierungsvorgang dürfte in erster Linie der Luftsauerstoff verantwortlich sein; da Methyl-pteridinrot aber auch beim Erhitzen der Methyl-pteridine in Schwefelsäure in Stickstoffatmosphäre langsam entsteht, wird möglicherweise auch die Schwefelsäure am Dehydrierungsvorgang beteiligt sein.



<sup>1)</sup> P. Karrer & R. Schwyzer, *Helv.* **32**, 423, 1689 (1949); **33**, 39 (1950).

Vom Pterorhodin, dessen Synthese kürzlich beschrieben wurde<sup>1)</sup>, unterscheidet sich Methyl-pteridinrot durch das Fehlen zweier Hydroxylgruppen sowie den Eintritt eines Methylrestes.

In die Konstitution des Methyl-pteridinrots konnte durch den Ozonabbau der Substanz Einblick gewonnen werden. Nach der Ozonisierung des Farbstoffs in Ameisensäure wurden 2-Amino-6-oxyppteridin-9-carbonsäure (IV) und Methyl-isoxanthopterin V isoliert. Daraus geht hervor, dass Methyl-pteridinrot die Struktur III besitzt.

Die Ausbeuten an den Abbauprodukten sind gering, insbesondere diejenige an Methyl-isoxanthopterin, was auf die Empfindlichkeit des Xanthopterins und seiner Derivate gegen Ozon zurückzuführen ist<sup>2)</sup>.

### Experimenteller Teil.

#### Ozonabbau des Methyl-pteridinrots.

Eine Fraktion mehrmals umkristallisiertes Methyl-pteridinrot (III) wurde mit viel Wasser so lange ausgekocht, bis keine Chlorid-Ionen im Filtrat mehr nachzuweisen waren. Man wusch den hellroten Farbstoff mit Alkohol und Äther aus und trocknete ihn während zwei Stunden bei 130—140° und 13 mm. Von dieser Fraktion bestimmte man das UV.-Absorptionsspektrum in konzentrierter Schwefelsäure, welches mit dem früher beschriebenen<sup>3)</sup> übereinstimmte. Die Extinktion war noch etwas höher als die früher angegebene<sup>3)</sup>.

1. 500 mg reiner Farbstoff wurden in ca. 35 cm<sup>3</sup> 100-proz. Ameisensäure (Merck) gelöst und in die Lösung ein 0,8-proz. Ozonstrom geleitet. Während der ganzen Reaktion blieb die Temperatur zwischen 7—10° konstant. Wegen des ziemlich hohen Erstarrungspunktes der Ameisensäure (8°) konnte sie nicht tiefer gehalten werden. Als sich die Farbe der Lösung nach ca. 6½ Stunden in eine schwach orange umgewandelt hatte, unterbrach man die Oxydation und dampfte das Lösungsmittel bei 14 mm und 15—20° ab. Es hinterließ ein gelb-oranges Öl, das teilweise erstarrte und allmählich rötlich wurde. Dieses Ozonid zeigte folgende Reaktionen:

a) Mit Wasser erhitzt (schwach sauer wegen vorhandenen Ameisensäurespuren) wird es dunkelrot.

b) Mit 2-n. Salzsäure erhitzt wird es allmählich dunkelrot, und es scheidet sich ein roter Stoff ab.

c) Mit Zinkstaub in verdünnter Salzsäure reagiert es heftig und geht über eine rotviolette Stufe in eine braune über. Das Endreduktionsprodukt wird an der Luft wieder in die beständigere violette Verbindung übergeführt.

d) Mit einer Spur Perhydrol löst es sich in verdünnter Salzsäure mit hellgelber Farbe; die Farbe schlägt nach Zerstörung des Oxydationsmittels in Rot um. Durch weiteren Perhydrolzusatz wird sie wieder hellgelb.

Wir versetzten das Ozonid so schnell wie möglich mit 30 cm<sup>3</sup> Wasser, 5 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure und einigen Tropfen 30-proz. Perhydrol, rührten gut und erhitzten zum Sieden. Es bildete sich eine hellgelbe Lösung, die in der Hitze mit wenig Tierkohle behandelt wurde. Man filtrierte durch einen Heisswassertrichter und konnte nach dem Erkalten aus dem Filtrat 225 mg einer hellgelben Verbindung abtrennen.

Diese besitzt amphothere Eigenschaften. Sie scheidet sich aus 2-n. Natronlauge in der Kälte als gelbes Natriumsalz ab. Man machte zur Reinigung der Verbindung von dieser Eigenschaft Gebrauch und kristallisierte sie aus sehr wenig heisser 2-n. Natronlauge viermal um; hierauf wurde sie in ca. 30 cm<sup>3</sup> Wasser unter Zusatz von einigen Tropfen

<sup>1)</sup> P. B. Russell, R. Purmann, W. Schmitt & G. H. Hitchings, Am. Soc. 71, 3412 (1949).

<sup>2)</sup> Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 34, 39 (1936).

<sup>3)</sup> P. Karrer & R. Schwyzer, Helv. 32, 1689 (1949).

verdünnter Lauge gelöst und die entstandene Lösung in der Siedehitze mit verdünnter Salzsäure angesäuert.

Nach dem Erkalten erhielt man eine orange-gelbe Verbindung, die mit viel heissem Wasser, Alkohol und Äther ausgewaschen und während zwei Stunden bei 130° und 10 mm über Phosphorpentoxyd getrocknet wurde.

Das UV.-Absorptionsspektrum in alkalischer Lösung sowie die grüne Fluoreszenz in sehr verdünnter alkalischer Lösung stimmen mit den Eigenschaften der Pteridin-9-carbonsäure überein. Zur Reinigung löste man 35 mg der Verbindung unter Zusatz von einem Tropfen 2-n. Natronlauge in 10 cm<sup>3</sup> Wasser auf, erwärmte auf ca. 70° und tropfte aus einer 0,01-n. Kaliumpermanganatlösung so viel hinzu, bis die rote Farbe des Oxydationsmittels bestehen blieb. Der Verbrauch an Permanganat betrug ca. 9,0 mg. Wir erhitzen auf dem Wasserbad 15 Minuten weiter und filtrierten nach Zusatz von etwas Natriumdithionit vom Braunstein ab. Durch Ansäuern der gelben Lösung gewann man 30 mg einer rein gelben Verbindung, die nach dem Auswaschen mit viel heissem Wasser, Alkohol und Äther bei 130–140° und 11 mm getrocknet wurde. Diese Verbindung zeigte starke grüne Fluoreszenz bei pH = 8; schwach grün bei pH = 5; praktisch erloschen war sie in starken Mineralsäuren. Die Analyse ergab:

C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> O <sub>3</sub> N <sub>5</sub>	Ber. C 40,58	H 2,43	N 33,82%
(207,04)	Gef. „ 40,54	„ 3,03	„ 33,51%

Die UV.-Absorptionsspektren, in 0,1-n. Natronlauge, sowie in 0,1-n. Salzsäure aufgenommen, stimmten mit den für 2-Amino-6-oxy-pteridin-9-carbonsäure beschriebenen<sup>1)2)</sup> vollständig überein:

Gemessen in 0,1 n-NaOH: Max. 257–258 und 371–372 m $\mu$   
 Nach Mowat et al: Max. 257–258 und 371–372 m $\mu$ <sup>2)</sup>

Vgl. Figur 1.

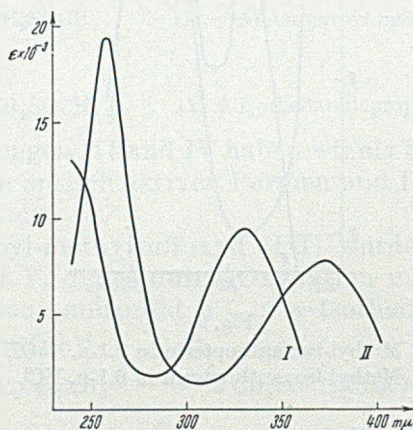


Fig. 1.

- I: 2-Amino-6-oxy-pteridin-9-carbonsäure in 0,1-n. HCl.  
 II: 2-Amino-6-oxy-pteridin-9-carbonsäure in 0,1-n. NaOH.

Aus den salzsauren Mutterlauge, aus welchen man die Pteridin-9-carbonsäure durch Auskristallisieren isoliert hatte, konnte man durch Einengen im Vakuum bei 20° und 15° mm und darauffolgendes Neutralisieren bis auf pH = 5 eine braune Substanz (150 mg) gewinnen, die in verdünnter Alkalilauge stark blaue Fluoreszenz zeigte. Sie konnte über ihr in 2-n. Natriumcarbonatlösung schwerlösliches Natriumsalz gereinigt werden.

<sup>1)</sup> P. Karrer & R. Schwyzer, Helv. 33, 39 (1950).

<sup>2)</sup> Am. Soc. 70, 14 (1948).

Man kristallisierte das Natriumsalz aus sehr wenig heisser 2-n. Natriumcarbonatlösung dreimal um, löste es in ca. 15 cm<sup>3</sup> heissem Wasser unter Zusatz einiger Tropfen Natronlauge auf und fällte in der Siedehitze mittels 2-n. Salzsäure eine hellgelbe Verbindung aus. Das optimale pH für die Fällung liegt bei ca. pH = 5.

Dieses hellgelbe Produkt wurde abfiltriert, sehr gut mit heissem Wasser, darauf mit Alkohol und Äther ausgewaschen und bei 125—130° und 13 mm über Phosphorpentoxid getrocknet. Die Verbindung zeigte himmelblaue Fluoreszenz bei pH = 8, blau-violette Fluoreszenz bei pH = 5. Praktisch erloschen war diese in konz. Mineralsäuren.

Die Analyse ergab:

C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>N<sub>5</sub> (193,05) Ber. C 43,53 H 3,63% Gef. C 44,06 H 3,45%

Sie stimmt auf Methyl-isoxanthopterin<sup>1)</sup>. Das UV.-Absorptionsspektrum wurde in 0,1-n. Natronlauge und in 0,1-n. Salzsäure aufgenommen. Es erwies sich mit dem für Methyl-isoxanthopterin in der Literatur beschriebenen identisch. In 0,1-n. Salzsäure gefunden:

Max. 289 und 336 m $\mu$ , nach Literaturangabe: Max. 290 und 336 m $\mu$ <sup>1)</sup>. Vgl. Figur 2.

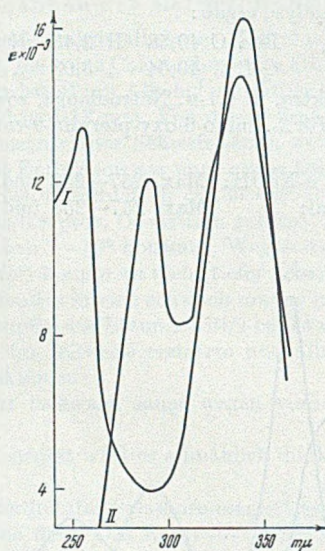


Fig. 2.

I: Methyl-isoxanthopterin in 0,1-n. NaOH.

II: Methyl-isoxanthopterin in 0,1-n. HCl.

### Zusammenfassung.

Durch Abbau von Methyl-pteridinrot mit Ozon wurden als Spaltstücke 2-Amino-6-oxy-pteridin-9-carbonsäure (IV) und Methyl-isoxanthopterin (V) erhalten. Daraus ergibt sich für Methyl-pteridinrot die Formel III.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

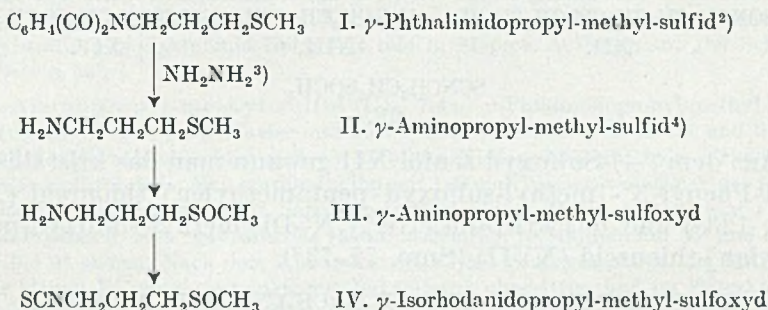
<sup>1)</sup> G. B. Elion & G. H. Hitchings, Am. Soc. 69, 2554 (1947).

## 159. Über Homologe des Sulforaphans und über $\omega$ -Aminoalkyl-sulfoxyde

von P. Karrer, E. Scheitlin und H. Siegrist

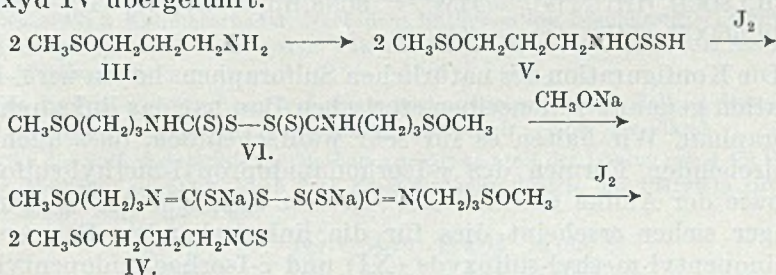
(2. VI. 50.)

Vor einiger Zeit<sup>1)</sup> berichteten wir über die Synthese des optisch aktiven Sulforaphans (XIX), das man aus dem optisch aktiven  $\delta$ -Aminobutyl-methyl-sulfoxyd (XVIII) herstellte. Zwecks Ausbaues dieser Verbindungsgruppe haben wir jetzt einige niedrigere und höhere Homologen dieser beiden Substanzen synthetisiert, über die im folgenden berichtet wird. Die neuen Synthesen entsprechen in ihrem Verlauf weitgehend derjenigen des Sulforaphans.



Die Verbindungen III und IV haben wir als Racemate, III ausserdem in den beiden optisch aktiven Formen und IV in der linksdrehenden Form hergestellt.

$\gamma$ -Aminopropyl-methylsulfoxyd (III) wurde mittels  $\text{CS}_2$  in das Dithiocarbaminat V, dieses durch Oxydation mit Jod über das entsprechende Dithiouramidsulfid VI in  $\gamma$ -Isorhodanidopropyl-methylsulfoxyd IV übergeführt.



<sup>1)</sup> H. Schmid & P. Karrer, *Helv.* **31**, 1497 (1948).

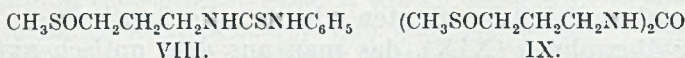
<sup>2)</sup> Schon beschrieben von W. Schneider, *A.* **375**, 243 (1910).

<sup>3)</sup> Nach der Methode von Ing & Manske, *Soc.* **1926**, 2348; H. J. Barber & W. R. Wragg, *Soc.* **1947**, 1331, 1369.

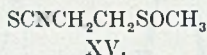
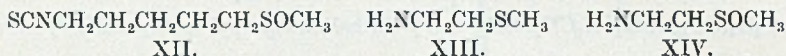
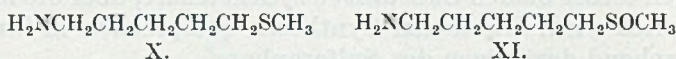
<sup>4)</sup> W. Schneider, *A.* **375**, 245 (1910).

Das racemische  $\gamma$ -Aminopropyl-methyl-sulfoxyd (III), das schon *Schneider* in unreiner Form in Händen gehabt hatte<sup>1)</sup>, ist eine kristallisierte Substanz, die bei +17° schmilzt; Sdp.<sub>0,04</sub> 96°; Smp. des Pikrats 143°.

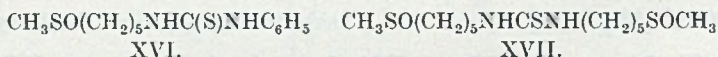
Aus dem  $\gamma$ -Isorhodanidopropyl-methyl-sulfoxyd (IV) haben wir zu dessen Charakterisierung das N-Phenyl-N'-[methylsulfoxyd-trimethylen]-thiureid (VIII) und den N,N'-Di-[methylsulfoxyd-trimethylen]-harnstoff (IX) hergestellt.



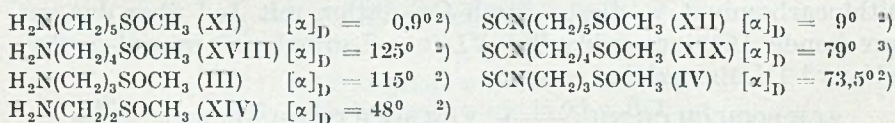
In entsprechender Weise wurden die Substanzen X bis XV synthetisiert, XI, XII und XIV auch in optisch aktiven Formen.



Aus dem (—)-Sulfoxyd-senföl XII gewann man das kristallisierte (+)-N-Phenyl-N'-[methyl-sulfoxyd-pentamethylen]-thiureid (XVI) (Smp. 123°) und das kristallisierte N,N'-Di-[methyl-sulfoxyd-pentamethylen]-thiureid (XVII) (Smp. 72–73°).



Die optischen Drehungen der Amino-sulfoxyde (XI, XVIII, III, XIV) und Senfölsulfoxyde (XII, XIX, IV) lassen in bezug auf ihre Grösse keine regelmässige Entwicklung erkennen:



Die Konfiguration des natürlichen Sulforaphens haben wir L-Konfiguration genannt<sup>4)</sup>; denselben sterischen Bau hat das linksdrehende Sulforaphan. Wir halten es für sehr wahrscheinlich, dass auch den linksdrehenden Formen des  $\gamma$ -Isorhodanidopropyl-methyl-sulfoxyds IV sowie der Amine III und XIV dieselbe Konfiguration zukommt. Weniger sicher erscheint dies für die linksdrehenden Formen des  $\epsilon$ -Aminopentyl-methyl-sulfoxyds (XI) und  $\epsilon$ -Isorhodanidopentyl-me-

<sup>1)</sup> *W. Schneider*, A. 386, 343 (1912).

<sup>2)</sup> Polarimetrische Messung in Äthanol.

<sup>3)</sup> In Chloroform.

<sup>4)</sup> *Helv.* 31, 1499 (1948).

thyl-sulfoxyds (XII). Unsere diesbezüglichen Zweifel gründen sich nicht nur auf die Tatsache, dass die spezifische Drehung beider Substanzen sehr klein ist, sondern auch auf den Umstand, dass bei den Aminen III und XIV die rechtsdrehenden Formen die schwerer löslichen Salze mit Dibenzoylweinsäure bilden, beim Amin XI dagegen die linksdrehende Form. Umgekehrt ist bei Amin III das bromcamphersulfonsaure Salz des linksdrehenden Isomeren schwer löslich, beim Amin XI dasjenige der rechtsdrehenden Form.

## Experimenteller Teil.

### Derivate des $\gamma$ -Aminopropyl-methyl-sulfids.

$\gamma$ -Phtalimidopropyl-methyl-sulfid (I). 20 g Methylsulphydrat wurden in einer Auflösung von 8 g Natrium in 300 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und die Methylmercaptid-Lösung mit 80 g pulverisiertem Phtalimidopropylbromid versetzt. Es war zunächst keine Reaktion zu beobachten. Die Lösung verfärbte sich aber beim Erwärmen gelblich, und es schied sich reichlich Natriumbromid ab. Die vom ausgeschiedenen Natriumbromid filtrierte Lösung wurde sogleich im Kühlschrank der Kristallisation überlassen. Das 3-Methyl-sulfid-propylphtalimid fiel sofort rein in 81-proz. Ausbeute an. Der Schmelzpunkt betrug 56°.

$\gamma$ -Aminopropyl-methyl-sulfid (II). 7,4 g  $\gamma$ -Phtalimidopropyl-methyl-sulfid, 3,5 g Hydrazinhydrat, 3,5 g Wasser und 20 cm<sup>3</sup> Alkohol wurden vermischt und 2 Stunden gekocht. Allmählich schied sich ein farbloser Niederschlag ab; beim Erkalten erstarrte der Kolbeninhalt. Man verdünnte ihn mit 100 cm<sup>3</sup> Wasser, wobei sich der Niederschlag löste und säuerte mit konz. Salzsäure an (kongoblau). Dabei entstand eine Fällung von Phtalhydrazid. Man erwärmte das Reaktionsgemisch 15 Minuten auf 55° und liess es hierauf bei 0° stehen. Nach dem Abnutschen des Niederschlages wurde das Filtrat auf ein sehr kleines Volumen eingengt, mit Natronlauge übersättigt und im Extraktor mit Äther erschöpfend extrahiert. Nach dem Verdampfen des Äthers blieben 3,2 g  $\gamma$ -Aminopropyl-methyl-sulfid zurück, das unter Normaldruck bei 169° im *Claisen*-Kolben destillierte. Bei grösseren Ansätzen liess sich die Ausbeute noch etwas verbessern.

*d, l*- $\gamma$ -Aminopropyl-methyl-sulfoxyd (III). Zur Lösung von 10 g  $\gamma$ -Aminopropyl-methyl-sulfid in Aceton gab man 5 cm<sup>3</sup> 32,6-proz. Wasserstoffperoxyd, liess die Mischung 1 ½ Tage im Kühlschrank stehen, setzte weitere 5 cm<sup>3</sup> der Hydrogenperoxydlösung hinzu und bewahrte sie noch zwei Tage in der Kälte auf; schliesslich wurde sie noch drei Tage bei Zimmertemperatur gehalten. Man dampfte im Vakuum ein, gab 5 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub>O hinzu und destillierte dieses im Vakuum wieder ab, nahm in Chloroform auf und trocknete über wasserfreiem Kaliumcarbonat. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde das *d, l*- $\gamma$ -Aminopropyl-methyl-sulfoxyd im Vakuum destilliert, wobei es unter 0,04 mm Druck bei 90–91° übergang.

Für die Weiterverarbeitung auf das bromcampher-sulfonsaure Salz ist dieses Rohprodukt genügend rein. In reinem Zustand gewannen wir es über das Pikrat.

2,3 g des Sulfoxyds wurden in Methanol gelöst und mit der Lösung von 4,4 g Pikrinsäure in Methanol vereinigt. Nach dem Einengen kristallisierte das Pikrat in zitronengelben Nadeln. Smp. 124–125°.

C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> O <sub>8</sub> N <sub>4</sub> S	Ber. C 34,26	H 4,02	N 16,0 %
(350,1)	Gef. „ 33,57	„ 4,14	„ 16,51 %

Das aus dem Pikrat mittels Natronlauge freigesetzte  $\gamma$ -Aminopropyl-methyl-sulfoxyd wurde in Chloroform aufgenommen und nach dem Trocknen destilliert; Sdp.<sub>0,04 mm</sub> 90–91°.

C <sub>4</sub> H <sub>11</sub> ONS (121,1)	Ber. C 39,63	H 9,16 %	Gef. C 39,94	H 8,81 %
--	--------------	----------	--------------	----------

$\alpha$ -*d*-Bromcampher-sulfonsaures-*l*- $\gamma$ -aminopropyl-methyl-sulfoxyd. Die alkoholische Lösung von 10 g  $\gamma$ -Aminopropyl-methyl-sulfoxyd wurde mit der alkoholischen Lösung von *d*-Bromcampher-sulfonsäure neutralisiert. Nach eintägigem Stehen im Kühlschrank war das Reaktionsgemisch fast vollständig erstarrt. Der Kristallbrei wurde abgentscht und bis zur konstanten optischen Drehung aus Alkohol umkristallisiert.

Nach häufigen Umkristallisationen betrug die spez. Drehung des Salzes  $[\alpha]_D^{18,5} = +30,0^\circ$  in Wasser ( $c = 0,519\%$ ), Smp.  $167^\circ$ .

$C_{14}H_{26}O_5NS_2Br$  (432,2) Ber. C 38,86 H 6,06% Gef. C 39,21 H 6,2%

*l*- $\gamma$ -Aminopropyl-methyl-sulfoxyd (III). 6 g des vorgeschriebenen bromcampher-sulfonsauren Salzes wurden in sehr wenig Wasser gelöst, die Base mit der berechneten Menge Kaliumcarbonat in Freiheit gesetzt, die Lösung im Vakuum zur Trockene verdampft, der Rückstand zunächst mit Äther und hierauf mit einer Mischung von Chloroform und Äther extrahiert. Nach dem Verdampfen der Lösungsmittel erhielt man das *l*- $\gamma$ -Aminopropyl-methyl-sulfoxyd als Öl, das unter 0,04 mm Druck bei  $91^\circ$  destillierte und in einer Eiskochsalzlösung kristallin erstarrte; Smp.  $27^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{18,5} = -115^\circ$ , in Alkohol ( $c = 0,735\%$ ).

*d*- $\gamma$ -Aminopropyl-methyl-sulfoxyd (III). Die vereinigten Mutterlaugen, aus denen das *d*-bromcampher-sulfonsaure *l*- $\gamma$ -Aminopropyl-methyl-sulfoxyd auskristallisiert war, haben wir mit Kaliumcarbonat zerlegt und das  $\gamma$ -Aminopropyl-methyl-sulfoxyd in üblicher Weise dargestellt. Dieses besass die spez. Drehung  $[\alpha]_D = +25^\circ$  (in  $CH_3OH$ ).

Zur Gewinnung des optisch reinen *d*- $\gamma$ -Aminopropyl-methyl-sulfoxyds aus diesem Rohprodukt haben wir es in das saure *d*-dibenzoyl-weinsaure Salz übergeführt. Dieses wurde durch Vereinigung der Lösungen der beiden Komponenten in Methanol erhalten. Schon nach kurzer Zeit kristallisierte das saure Salz in durchsichtigen Nadelchen. Nach siebenmaligem Umkristallisieren aus Methanol besass es die spez. Drehung  $[\alpha]_D^{18,5} = -70^\circ$  (in Alkohol),  $c = 0,45\%$ .

$C_{22}H_{25}O_9NS, H_2O$  (497,2) Ber. C 53,10 H 5,47% Gef. C 53,78 H 5,59%

Das saure Salz kristallisierte mit 1 Mol Wasser und schmolz bei  $156^\circ$ .

Das aus dem dibenzoyl-weinsauren Salz durch Zersetzung mit Kaliumcarbonat in üblicher Weise gewonnene *d*- $\gamma$ -Aminopropyl-methyl-sulfoxyd besass die spez. Drehung  $[\alpha]_D^{18} = +81^\circ$ . Da es noch nicht optisch rein war, haben wir es mittels *d*-Dibenzoyl-weinsäure in das neutrale Salz (1 Mol. Säure: 2 Mol. Base) übergeführt und dieses aus einer Mischung von Isopropylalkohol und Äthylalkohol mehrmals umkristallisiert. Dessen Drehung betrug in Alkohol  $[\alpha]_D^{18} = -27,6^\circ$ . Das daraus abgeschiedene *d*- $\gamma$ -Aminopropyl-methyl-sulfoxyd schmolz bei  $27^\circ$  und zeigte in Alkohol die spez. Drehung  $[\alpha]_D^{18,5} = +111^\circ$ .

*d*, *l*- $\gamma$ -Isorhodanidopropyl-methyl-sulfoxyd (IV). (*d*, *l*- $\gamma$ -Methyl-propyl-sulfoxyd-senföl). 1,777 g  $\gamma$ -Aminopropyl-methyl-sulfoxyd wurden in 3 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol gelöst und in der Kälte 3,8 cm<sup>3</sup> einer 14,57-proz. alkoholischen Lösung von Schwefelkohlenstoff zugesetzt. Es bildete sich sofort ein Niederschlag. Das Reaktionsgemisch blieb drei Tage im Eisschrank stehen, wurde hierauf im Vakuum bei  $0^\circ$  stark eingengt und in Methanol aufgenommen, wobei sich der Niederschlag auflöste. Die methanolische Lösung haben wir nun abwechselungsweise mit 0,93 g Jod (in 10 cm<sup>3</sup>  $CH_3OH$  gelöst), mit 5,6 cm<sup>3</sup> 3-proz. Natriummethylatlösung und schliesslich erneut mit 0,65 g Jod versetzt. Der Jodverbrauch war 0,18 g kleiner als sich theoretisch berechnete. Nun hat man mit 7,3 cm<sup>3</sup> 1-n. Salzsäure angesäuert, ausgeschiedenen Schwefel abfiltriert und das Filtrat im Vakuum bei  $15^\circ$  eingengt. Dabei schied sich Jod aus, welches man durch Thiosulfat entfernte. Die wässrige, leicht trübe Lösung wurde im Extraktor mit einem Chloroform-Äther-Gemisch (1:4) 12 Stunden extrahiert, der Extrakt von den Lösungsmitteln befreit, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen und diese Lösung mit Äther ausgeschüttelt. Hierauf verdampften wir die wässrige Schicht im Vakuum, nahmen den Rückstand in Chloroform auf, trockneten mit Pottasche und destillierten das *d*, *l*- $\gamma$ -Isorhodanidopropyl-methyl-sulfoxyd im Hochvakuum im Kugelrohr. Die Verbin-



dung destillierte unter 0,05 mm Druck bei 129–133° Luftbadtemperatur als farbloses, viskoses Öl. Ausbeute 0,51 g, d. h. 45% der Theorie.

$C_5H_9ONS_2$  (163,07) Ber. C 36,79 H 5,56% Gef. C 37,02 H 5,74%

Phenylthioureid (VIII). 0,215 g des Sulfoxyd-senföls wurden mit 0,135 g reinem Anilin und 2 cm<sup>3</sup> Alkohol vermischt und 1 Stunde auf 60° erwärmt. Nach Zugabe von 5 cm<sup>3</sup> Äther kristallisierte das [3-Methyl-sulfoxyd-n-propyl]-phenylthioureid in farblosen Blättchen aus; Smp. 122°.

$C_{11}H_{16}ON_2S_2$  Ber. C 51,54 H 6,28 N 10,93%  
(256,1) Gef. „ 51,5 „ 6,25 „ 11,25%

N, N'-Di-[3-methyl-sulfoxyd-n-propyl]-ureid (IX). 0,221 g *d, l*-γ-Isorhodanidopropyl-methyl-sulfoxyd wurden in 10 cm<sup>3</sup> Wasser mit 0,48 g frisch gefälltem Silberoxyd unter Turbinieren 1 ½ Stunden auf 70° erwärmt. Nach der Filtration verdampfte man das Wasser im Vakuum, nahm den Rückstand in Alkohol auf, fügte Äther bis zur beginnenden Trübung hinzu und liess im Eisschrank kristallisieren. Smp. des Ureids 98–99°.

$C_9H_{20}O_3N_2S_2$  Ber. C 40,28 H 7,52 N 10,45%  
(268,16) Gef. „ 40,6 „ 7,65 „ 10,72%

*l*-γ-Isorhodanidopropyl-methyl-sulfoxyd (IV). Die Herstellung dieser Verbindung erfolgte aus *l*-γ-Aminopropyl-methyl-sulfoxyd in gleicher Weise wie diejenige der *d, l*-Verbindung.

Die spez. Drehung des *l*-γ-Isorhodanidopropyl-methyl-sulfoxyds in Alkohol betrug:  $[\alpha]_D^{18,5} = -73,6^\circ$ .

$C_5H_9ONS_2$  Ber. C 36,79 H 5,56% Gef. C 36,99 H 5,88%

[3-Methyl-sulfoxyd-n-propyl]-phenylthioureid (VIII) kristallisiert in glänzenden Plättchen vom Smp. 133–134°;  $[\alpha]_D^{18} = -43,6^\circ$  (in Alkohol).

$C_{11}H_{16}ON_2S_2$  Ber. C 51,54 H 6,28 N 10,93%  
(256,1) Gef. „ 51,6 „ 5,92 „ 11,28%

#### Derivate des ε-Aminopentyl-methyl-sulfids.

*d, l*-ε-Aminopentyl-methyl-sulfoxyd (XI). 25 g ε-Aminopentyl-methyl-sulfid (X) wurden in 150 cm<sup>3</sup> Aceton gelöst und dazu tropfenweise unter Eiskühlung die äquimolare Menge Wasserstoffperoxyd in Form von 33-proz. Perhydrol zugesetzt. Nach 3tägigem Stehen im Kühlschrank und Ständigem Aufbewahren bei Zimmertemperatur haben wir das Aceton verdampft und den Rückstand im Hochvakuum destilliert. Unter 0,04 mm destillierte zwischen 100–110° das ε-Aminopentyl-methyl-sulfoxyd über. Ausbeute 20 g (ca. 75% der Theorie).

Das so hergestellte Sulfoxyd war noch nicht ganz rein, wurde jedoch in diesem Rohzustand weiter verarbeitet. Sein Pikrat, hergestellt durch Zugabe von alkoholischer Pikrinsäurelösung zur alkoholischen Lösung des Sulfoxyds und darauffolgenden Zusatz von Petroläther schmolz bei 113°.

$C_{12}H_{18}O_8N_4S$  Ber. N 14,8 Gef. N 14,73%  
(378)

*l*-ε-Aminopentyl-methyl-sulfoxyd (XI). Wir haben 11 g des vorbeschriebenen *d, l*-ε-Aminopentyl-methyl-sulfoxyds mit 14 g Dibenzoyl-*D*-weinsäure vereinigt und so das neutrale dibenzoyl-*D*-weinsäure Salz gefällt. Dieses hat man aus Äthylalkohol/Isopropanol-Gemisch (5:1) mehrmals umkristallisiert. Es fällt in Büscheln gut ausgebildeter Nadelchen an; Smp. 71°.  $[\alpha]_D = -65^\circ$  (in Äthylalkohol).

$C_{30}H_{44}O_{10}N_2S_2$  (656,3) Ber. C 54,85 H 6,76% Gef. C 54,78 H 6,94%

Das Salz wurde wie üblich zerlegt und die freie Base im Hochvakuum destilliert. Ausbeute 2,4 g *l*-ε-Aminopentyl-methyl-sulfoxyd. Die Verbindung destillierte unter 0,04 mm bei 100°.  $[\alpha]_D = -0,6^\circ$  (in Äthylalkohol).

$C_6H_{15}ONS$  Ber. C 48,28 H 10,13% Gef. C 48,37 H 10,07%  
(149,1)

Das saure dibenzoylweinsäure Salz des Amins kristallisierte aus heissen, wässrigen Lösungen in langen, filzigen Nadeln.

*l*- $\epsilon$ -Isorhodanidopentyl-methyl-sulfoxyd (XII). 2,2 g *l*- $\epsilon$ -Aminopentyl-methyl-sulfoxyd ( $[\alpha]_D = -0,6^\circ$ ) wurden in wenig Methanol aufgenommen, die Lösung in Eis-Kochsalz-Gemisch gekühlt und mit 4 cm<sup>3</sup> einer methanolischen Schwefelkohlenstofflösung vereinigt, die 4,57 g CS<sub>2</sub> in 100 cm<sup>3</sup> Methanol enthielt. Nach 3 Tage langem Stehen im Kühlschrank haben wir die Lösung im Vakuum fast bis zur Trockene eingengt, den Rückstand mit wenig Methanol verdünnt und dazu tropfenweise unter Kühlung eine Lösung von 0,94 g Jod in Methanol zugegeben. Hierauf fügte man 11,3 cm<sup>3</sup> einer ca. 3-proz. Natriummethylatlösung und schliesslich nochmals 0,94 g Jod hinzu. Dann wurde die Flüssigkeit durch Zusatz von 7,4 cm<sup>3</sup> n. Salzsäure angesäuert. Sie nahm dabei infolge von Jodausscheidung stark braune Farbe an. Nach 2stündigem Röhren haben wir sie durch Zusatz von Natriumthiosulfat entfärbt, hierauf bei 20° stark eingengt und schliesslich im Flüssigkeitsextraktor 1½ Tage mit einem Chloroform-Äther-Gemisch (1:4) extrahiert. Der eingedampfte Chloroform-Äther-Extrakt wurde in Wasser aufgenommen und die Lösung durch Ausschütteln mit Äther von Bestandteilen, die in Wasser unlöslich waren, befreit. Nach dem Verdampfen der wässrigen Schicht hinterblieb ein schwach gelbliches, viskoses Öl, das wir im Hochvakuum destillierten. Es ging unter 0,02 mm bei 130° über. Ausbeute 0,75 g.  $[\alpha]_D = -9^\circ$  (in Alkohol).

Nach der Analyse liegt das *l*- $\epsilon$ -Isorhodanidopentyl-methyl-sulfoxyd vor.

C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>ONS<sub>2</sub> (191,1) Ber. C 43,95 H 6,85% Gef. C 44,03 H 7,07%

[5-Methyl-sulfoxyd-*n*-pentyl]-phenyl-thioureid (XVI). 0,092 g des vorbeschriebenen Senföls wurden in wenig Methanol gelöst und mit 0,045 g Anilin versetzt. Nach 2stündigem Kochen am Rückfluss hat man der Lösung Äther bis zur Trübung zugefügt. Beim Stehen im Kühlschrank erfolgte Kristallisation; das (+)-[5-Methyl-sulfoxyd-*n*-pentyl]-phenyl-thioureid fiel in farblosen Nadelchen vom Smp. 123° aus.  $[\alpha]_D = +19^\circ$  (Alkohol).

C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>ON<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (284,16) Ber. C 54,91 H 7,10% Gef. C 54,91 H 7,15%

*N, N'*-Di-[5-methyl-sulfoxyd-*n*-pentyl]-thioureid (XVII). Als man 0,05 g *l*- $\epsilon$ -Isorhodanidopentyl-methyl-sulfoxyd und 0,04 g *l*- $\epsilon$ -Aminopentyl-methyl-sulfoxyd in wenig Methanol gelöst 4 Stunden am Rückfluss gekocht hatte, kristallisierte beim Erkalten das *N, N'*-Di-[5-methyl-sulfoxyd-*n*-pentyl]-thioureid in farblosen Prismen aus; Smp. 72—73°.

C<sub>13</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S<sub>3</sub> (340,2) Ber. C 45,85 H 8,29% Gef. C 45,98 H 8,42%

*d*- $\epsilon$ -Aminopentyl-methyl-sulfoxyd (XI). 15 g *d, l*- $\epsilon$ -Aminopentyl-methyl-sulfoxyd wurden in Alkohol aufgenommen, die Lösung durch Zugabe einer alkoholischen Lösung von Bromcampher-sulfonsäure neutralisiert und der Kristallisation überlassen. Nach 2 Tagen hatte sich das bromcampher-sulfonsäure Salz ausgeschieden, das wir bis zur konstanten spezifischen Drehung aus Alkohol umkristallisierten. Es schmolz dann bei 142—143° und besass die spez. Drehung  $[\alpha]_D = +66,6^\circ$  (in Wasser).

C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>NBrS<sub>2</sub> (460,2) Ber. C 41,72 H 6,56% Gef. C 41,96 H 6,72%

Nach der Zerlegung dieses bromcampher-sulfonsäuren Salzes wurde das *d*- $\epsilon$ -Aminopentyl-methyl-sulfoxyd im Hochvakuum destilliert. Unter 0,03 mm Druck ging es bei 100° über  $[\alpha]_D = +0,9^\circ$  (in Äthylalkohol).

C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>ONS (149,1) Ber. C 48,28 H 10,13% Gef. C 47,9 H 10,21%

*d*- $\epsilon$ -Isorhodanidopentyl-methyl-sulfoxyd (XII). 2,647 g *d*- $\epsilon$ -Aminopentyl-methyl-sulfoxyd wurden in wenig Methanol gelöst und dazu 12 cm<sup>3</sup> einer Lösung von CS<sub>2</sub> in Methanol hinzugefügt, die pro 100 cm<sup>3</sup> Methanol 5,7 g CS<sub>2</sub> enthielt. Hierauf gab man 1,13 g Jod, dann 13,8 cm<sup>3</sup> einer Natriummethylatlösung hinzu, die 2,94 g NaOCH<sub>3</sub> pro 100 cm<sup>3</sup> Methanol enthielt, und schliesslich nochmals 1,13 g Jod. Zur Neutralisation wurden 18 cm<sup>3</sup> n. Salzsäure verbraucht. Die Aufarbeitung geschah wie bei der Herstellung der optisch isomeren *l*-Verbindung (vgl. oben). Bei der Destillation im Hochvakuum trat diesmal eine geringe Zersetzung ein. Das Destillat vom Sdp. 155°/0,015 mm haben wir

in Wasser aufgenommen, mit Äther ausgeschüttelt, durch Tierkohle filtriert und abermals destilliert. Die Fraktion vom Sdp. 135–140° (0,02 mm Druck) ergab folgende Analysenwerte:

$C_7H_{13}ONS_2$  (191,1) Ber. C 43,95 H 6,85% Gef. C 43,07 H 7,21%  
 $[\alpha]_D = +4^{\circ}$  (in Äthylalkohol).

(-)-[5-Methyl-sulfoxyd-n-pentyl]-phenyl-thiureid (XVI). Die Verbindung wurde analog dem oben beschriebenen optisch Isomeren hergestellt. Sie bildet farblose Nadeln vom Smp. 123°.  $[\alpha]_D = -11^{\circ}$  (in Äthylalkohol).

$C_{13}H_{20}ON_2S_2$  (284,16) Ber. C 54,91 H 7,10% Gef. C 54,91 H 7,13%

### Derivate des $\beta$ -Aminoäthyl-methyl-sulfids.

Bromäthylphtalimid<sup>1)</sup>. 60 g Kaliumcarbonat wurden mit 120 g Phtalimid in einer Reibschale pulverisiert und mit 390 g Äthylbromid verrieben. Das Gemenge erwärmte man darauf unter Turbinieren am Rückfluss auf 175–180° (Badtemperatur). Nach ca. 2 Stunden entstand eine nahezu klare Lösung, worauf man das überschüssige Äthylbromid im Vakuum abdestillierte. Ein weiteres Erhitzen führt vorwiegend zur Bildung des Äthylendiphtalimids. Den eingeeengten Rückstand übergossen wir mit 4 l Ligroin (Kp. 60/90°) und kochten kurze Zeit am Rückfluss. Aus dem klaren Filtrat kristallisierten im Eisschrank schöne Nadeln des Bromäthylphtalimids; Smp. 82–82,5° (Schneider & Kaufmann fanden 82–83,5°). Ausbeute: 120 g Phtalimid ergaben 75 g.

Phtalimidoäthyl-methyl-sulfid<sup>1)</sup>. 14,7 g Natrium wurden in 294 cm<sup>3</sup> trockenem Methanol gelöst und nach dem Abkühlen in Eis-Kochsalzmischung mit 30,6 g Methylmercaptan versetzt. Nach Zusatz von 170 g Bromäthylphtalimid erwärmte man unter Umrühren und nochmaligem Zusatz von 150 cm<sup>3</sup> Methanol langsam auf Zimmertemperatur und nach Ablauf von 2 Stunden während 1 Stunde am Rückfluss. Das auskristallisierte Kaliumbromid wurde heiss abfiltriert. Beim Stehen über Nacht kristallisierte der grösste Teil des Methylsulfid-äthylphtalimids aus. Aus der Mutterlauge liess sich noch ein weiterer Teil gewinnen. Der Schmelzpunkt der umkristallisierten Substanz war 88° (Schneider & Kaufmann fanden 89°). Die Ausbeute betrug 120 g.

$\beta$ -Aminoäthyl-methyl-sulfid<sup>1)</sup> (XIII). 120 g Phtalimidoäthyl-methyl-sulfid wurden mit 300 cm<sup>3</sup> Alkohol, 54 cm<sup>3</sup> Wasser und 53,5 cm<sup>3</sup> Hydrazinhydrat während einer Stunde zum Sieden erhitzt. Die nach dem Stehen über Nacht entstandene Ausscheidung löste sich bei Zugabe von 2 l Wasser klar auf. Darauf wurde die Lösung mit Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion angesäuert und anschliessend ca. ½ Stunde auf 50–60° erwärmt. Den farblosen Niederschlag von Phtalylhydrazid nutschte man ab und wusch ihn durch dreimaliges Aufschlänmen in wenig Wasser.

Die auf 100–150 cm<sup>3</sup> eingeeengten Filtrate wurden mit Kaliumchlorid übersättigt, mit einem grossen Überschuss Kaliumhydroxyd versetzt und mit Äther extrahiert. Das nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers erhaltene Amin destillierte bei 135 bis 150°/760 mm als farbloses Öl. Die Ausbeute betrug 30 g.

*d, l*- $\beta$ -Aminoäthyl-methyl-sulfoxyd<sup>1)</sup> (XIV). 30 g  $\beta$ -Aminoäthyl-methyl-sulfid wurden in 80 cm<sup>3</sup> Aceton gelöst und die Flüssigkeit unter Kühlen mit Eis-Kochsalz und Turbinieren tropfenweise mit 25,5 cm<sup>3</sup> Perhydrol (34-proz.) versetzt. Nach 1tägigem Stehen im Eisschrank bei –12° und darauf noch während 1 Tages bei Zimmertemperatur engte man im Vakuum ein, löste den Rückstand in wenig Chloroform und destillierte nach dem Trocknen das gelbliche Öl im Kugelrohr. Sdp. 95–110°/0,07 mm, Ausbeute 29 g.

$C_3H_9NOS$  Ber. N 13,07% Gef. N 13,14%

Das Pikrat schmolz bei 158° (Schneider & Kaufmann fanden 158°).

*d, l*- $\beta$ -Isorhodanidoäthyl-methyl-sulfoxyd (XV). 1,781 g *d, l*- $\beta$ -Aminoäthyl-methyl-sulfoxyd wurden in 3 cm<sup>3</sup> trockenem Methanol gelöst und nach dem Abkühlen in Eis-Kochsalzmischung tropfenweise mit einer Lösung von 0,55 Mol. (d. h. 0,695 g) Schwefelkohlenstoff in Methanol versetzt. Die klare, farblose Lösung begann sich beim

<sup>1)</sup> W. Schneider, A. 386, 337 (1912).

Stehen im Eisschrank nach ca.  $\frac{1}{2}$  Stunde zu trüben und nach 1 Tag hatte sich ein farbloses Öl abgeschieden. Nach weiteren 2 Tagen engte man im Vakuum bei 0° Badtemperatur ein und löste nach dem Verschwinden des Schwefelkohlenstoffgeruches den Rückstand in ca. 20 cm<sup>3</sup> trockenem Methanol. Unter mechanischem Rühren, Ausschluß von Luftfeuchtigkeit und Kühlung auf -12° wurden tropfenweise 1,058 g Jod, gelöst in Methanol, zugegeben. Das Jod wurde dabei sofort entfärbt. Allerdings konnte man nicht die gesamte berechnete Menge Jod zugeben, ohne dass noch freies Jod zurückblieb. Die aufgenommene Jodmenge betrug stets 80–90% der zugesetzten.

Der nächste Schritt, die Zugabe von 0,5 Mol. Natriummethylat (in Methanol), erfolgte ebenfalls bei -12° tropfenweise.

Nach der zweiten Jodzugabe (0,5 Mol.), bei der wiederum nicht die gesamte berechnete Menge, sondern nur 75–80% reduziert wurden, hat man mit 1-n. Salzsäure schwach angesäuert. Dabei färbte sich die Lösung braunrot. Wir haben sie entfärbt und vom abgeschiedenen Schwefel abfiltriert.

Durch Einengen der methylalkoholischen wässrigen Lösung bei 10° Badtemperatur im Vakuum und anschließendem Extrahieren mit Chloroform-Äther-Gemisch (1:4) im Extraktor erhielt man ein braungelbes Öl. Dieses löst sich in Äther gut. Zwischen 40–60° (Luftbadtemperatur)/0,03 mm erhielt man einen farblosen Vorlauf. Fast gleichzeitig (bei 60°) schied sich im Rückstand ein Niederschlag ab, der bei 80–90° schmolz. Bei 120° begann ein gelbes Öl zu destillieren, das in der gekühlten Vorlage teilweise auskristallisierte. Druckanstieg wies auf eine Zersetzung hin. Die Hauptmenge der Substanz blieb jedoch im Rückstand und liess sich auch bei Temperatursteigerung bis 170° nicht destillieren.

Das bei 120–125° gewonnene Gemisch trennte man durch Filtration und destillierte das Öl nochmals. Das so in geringer Menge erhaltene Öl ergab die für das  $\beta$ -Isorhodanidoäthyl-methyl-sulfoxyd berechneten Analysenwerte.

$C_4H_7ONS_2$	Ber. C 32,2	H 4,72	N 9,43%
(133)	Gef. „ 32,58	„ 4,74	„ 9,29%

Die Kristalle, die sich von öligen Anteilen auch durch Waschen mit Essigester trennen lassen, erwiesen sich als Schwefel.

Für die Spaltung des inaktiven  $\beta$ -Aminoäthyl-methyl-sulfoxyds versuchte man, Salze mit *D*-Weinsäure, *D*-Dibenzoylweinsäure und Bromcampher-sulfonsäure herzustellen, wobei nur mit Dibenzoylweinsäure gut ausgebildete Kristallisate gewonnen werden konnten.

Dibenzoylweinsaures Salz des  $\beta$ -Aminoäthyl-methyl-sulfoxyds. 49,0 g Dibenzoyl-*D*-weinsäure wurden in 200 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst und mit 14,4 g  $\beta$ -Aminoäthyl-methyl-sulfoxyd versetzt. Die erhaltenen Kristalle (24 g) haben wir bis zur Konstanz der spez. Drehung umkristallisiert. Die Proben zur Bestimmung der Drehung trocknete man jeweils über Nacht im Exsiccator. Umkristallisationen:

$$[\alpha]_D^{18} = -88,3; -87,0; -82,1; -79,1; -80,8; -80,75.$$

Lösungsmittel: Methanol. Die Ausbeute betrug 12 g an optisch reiner Substanz.

$$[\alpha]_D^{18} = -80,75. \text{ Smp. } 151,5^{\circ} - 152,5^{\circ}.$$

$C_{21}H_{23}NSO_9$	Ber. C 54,2	H 4,9	N 3,01%
(465)	Gef. „ 53,9	„ 5,28	„ 3,16%

*d*- $\beta$ -Aminoäthyl-methyl-sulfoxyd (XIV). 12 g des vorherbeschriebenen, reinen dibenzoylweinsauren Salzes wurden in einem Porzellanmörser mit ganz wenig Wasser angeteigt, darauf mit feingepulvertem Kaliumcarbonat und nach ca. 1 Minute mit destilliertem Chloroform versetzt. Das abdekantierte Chloroform engte man im Vakuum ein. Dieser Vorgang wurde noch 7mal wiederholt. Die vereinigten Rückstände haben wir durch Destillation im Hochvakuum gereinigt; sie ergaben ein farbloses Öl. Der Siedepunkt liegt zwischen 95–105°/0,06 mm.  $[\alpha]_D^{18} = +48,4^{\circ}$  (in  $C_6H_5OH$ ).

$C_9H_9NOS$	Ber. C 33,7	H 8,4	N 13,1%
(107)	Gef. „ 33,82	„ 8,2	„ 13,0%

Das Pikrat gab folgende Analyse:

$C_9H_{12}O_8N_4S$	Ber. C 32,15	H 3,57	N 16,68%
(336,1)	Gef. „ 32,41	„ 3,82	„ 16,9 %

Die Darstellung des entsprechenden Senföles wurde ebenfalls versucht. Es stellen sich dabei jedoch die gleichen Schwierigkeiten wie beim inaktiven Senföle ein. Die geringe Menge, die beim Destillieren unzersetzt blieb, genügte zu einer genaueren Untersuchung nicht.

### Zusammenfassung.

Es wurden höhere und niedrigere Homologe des Sulforaphans in racemischer und in optisch aktiven Formen hergestellt. Die synthetisierten Verbindungen sind folgende:

- $\varepsilon$ -Aminopentyl-methyl-sulfoxyd (*d,l*-, *d*-, sowie *l*-Form)
- $\gamma$ -Aminopropyl-methyl-sulfoxyd (*d,l*-, *d*- und *l*-Form)
- $\beta$ -Aminoäthyl-methyl-sulfoxyd (*d,l*- sowie *d*-Form)
- $\varepsilon$ -Isorhodanido-pentyl-methyl-sulfoxyd (*d,l*-, *d*- und *l*-Form)
- $\gamma$ -Isorhodanido-propyl-methyl-sulfoxyd (*d,l*-, *d*- und *l*-Form)
- $\beta$ -Isorhodanido-äthyl-methyl-sulfoxyd (*d,l*-Form).

Die benützten Wege der Synthesen entsprechen denjenigen, welche bei der Herstellung des  $\delta$ -Aminopropyl-methyl-sulfoxyds und des  $\delta$ -Isorhodanido-butyl-methyl-sulfoxyds (Sulforaphan) beschrieben worden waren.

Weiterhin werden eine Reihe von Derivaten der genannten Verbindungen beschrieben.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

## 160. Synthèses d'époxydes hydro-aromatiques. III<sup>1)</sup>.

### Anhydride de la tétrahydro-ionol-3-one-2<sup>3)</sup>

par M. Stoll, L. Ruzicka et C. F. Seidel.

(18 VI 48)<sup>2)</sup>

L'un de nous a montré que l'odeur de l'ambre gris était due, en partie, à la dihydro-ionone- $\gamma$ <sup>3)</sup> (I), et en partie à une substance ou à un mélange de substances de la même formule brute  $C_{13}H_{22}O$ <sup>4)</sup>, ne réagissant pas avec les réactifs courants pour groupes carbonyles. Il y avait donc de fortes chances pour que ce produit fût justement un époxyde

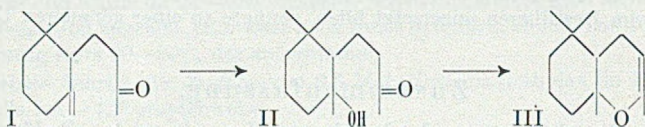
<sup>1)</sup> II<sup>me</sup> communication, Helv. 33, 900 (1950).

<sup>2)</sup> Date de dépôt du pli cacheté; ouvert par la rédaction le 2 juin 1950 à la demande du déposant, la Maison *Firmenich & Cie* (*Succs de Chuit, Naef & Cie*) à Genève.

<sup>3)</sup> L. Ruzicka, C. F. Seidel & M. Pfeiffer †, Helv. 31, 827 (1948).

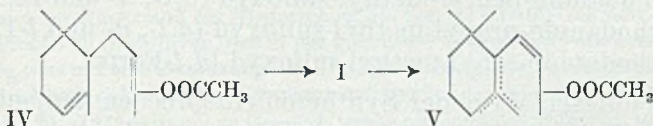
<sup>4)</sup> L. Ruzicka & C. F. Seidel, Helv. 33, 1285 (1950).

dérivant de l'ionone. Une première hypothèse nous fit envisager comme possibilité de formation naturelle d'un tel époxyde l'hydratation de la dihydro-ionone- $\gamma$  (I) en hydroxy-3-tétrahydro-ionone (II), celle-ci se transformant spontanément en son anhydride, l'époxyde III.



Nous avons donc synthétisé ce dernier en partant de la dihydro-ionone, en nous basant sur les résultats obtenus précédemment avec le dihydro-ionol- $\alpha$ <sup>1)</sup>.

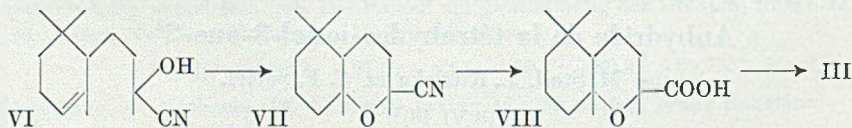
L'hydratation directe de la dihydro-ionone par l'acide sulfurique n'étant pas possible, nous avons essayé d'hydrater son énol-acétate IV.



A chaud, l'acide sulfurique transforme celui-ci en hydrocarbures et résines. On a décelé dans un essai la formation d'une note d'ambre distincte qui disparut par la suite pendant la purification du produit de réaction. Nous supposons qu'il s'est agi de la formation d'une petite quantité de dihydro-ionone- $\gamma$  I<sup>2)</sup>.

A 0°, l'énolacétate IV semble s'isomériser, sous l'influence de l'acide sulfurique, en un mélange d'ionolacétate (V) où l'isomère  $\beta$  prédomine.

N'ayant pu transformer l'énolacétate IV directement, nous avons essayé d'obtenir l'époxyde III par un détour.



En traitant la cyanhydrine de la dihydro-ionone- $\alpha$  (VI) par un mélange d'acide sulfurique et d'acide acétique à froid, nous avons préparé l'époxy-3,2<sup>3</sup>-tétrahydro-cyano-2<sup>3</sup>-ionane (VII). Par saponification, celui-ci donna l'acide VIII; l'électrolyse<sup>3)</sup> du sel potassique de ce dernier fournit finalement l'époxyde III.

<sup>1)</sup> Ilme communication, Helv. **33**, 900 (1950).

<sup>2)</sup> L. Ruzicka, G. Büchi & O. Jeger, Helv. **31**, 293 (1948).

<sup>3)</sup> Les produits bruts de l'électrolyse sentaient nettement l'ambre de temps à autre. Nous supposons qu'ici encore il y a eu production de dihydro-ionone- $\gamma$  (I) par une hydrolyse, suivie de déshydratation, de l'époxyde III.

L'odeur de cet époxyde est camphrée et accompagnée d'une légère note de cave. Nous n'avons pas trouvé trace d'odeur d'ambre<sup>1</sup>).

Le spectre d'absorption dans l'ultraviolet n'est pas caractéristique et ressemble à celui du produit saturé (voir fig. 1).

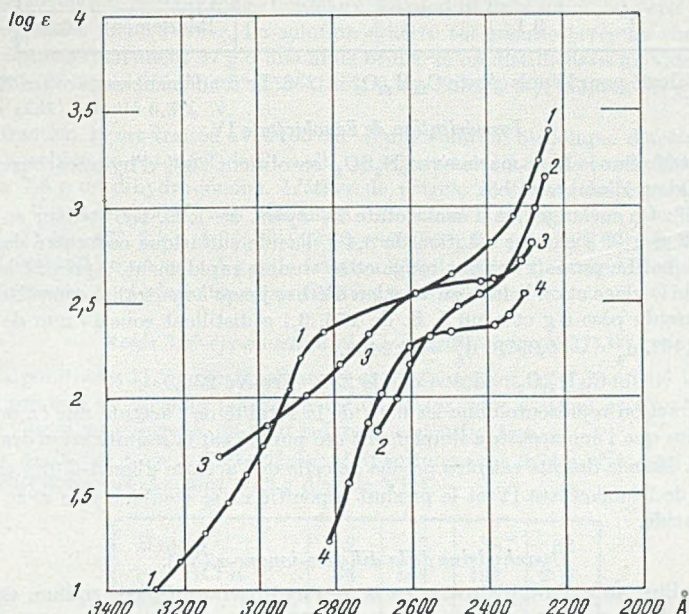


Fig. 1.

- 1: Parties volatiles non cétoniques de l'ambre gris.  
 2: Epoxy-3,2<sup>3</sup>-tétrahydro-ionane).  
 3 et 4: Anhydride de la hydroxy-3-tétrahydro-ionone.

L'époxyde III peut être hydrolysé et transformé en la semicarbazone de l'hydroxy-3-tétrahydro-ionone II, fondant à 193–194°.

### Partie expérimentale.

#### *Enol-acétate de la dihydro-ionone-α (IV).*

On pulvérise 2,3 g de sodium dans du xylène absolu, puis on remplace le dissolvant par 900 cm<sup>3</sup> de toluène absolu contenant 19,4 g de dihydro-ionone-α. On porte la température à 50° en agitant fortement pendant 8 heures. On filtre ensuite à travers un filtre en verre. 1,13 g de sodium non entré en réaction restent sur le filtre. La solution est traitée avec 15,7 g de chlorure d'acétyle; il se précipite un peu de sel. Après avoir lavé la solution comme il faut à l'eau glacée, on distille le toluène dans le vide. On obtient 21,27 g de résidus qui sont fractionnés dans un bon vide (0,08 mm).

<sup>1</sup>) Il est possible, quoique peu probable, que l'époxyde stéréoisomère possède une odeur plus intéressante. Il n'est pas exclu non plus que l'odeur camphrée soit accentuée par la présence de traces d'époxyde saturé. Voir II<sup>ème</sup> communication de cette série.

<sup>2</sup>) Note ajoutée lors de l'ouverture de pli: Helv. **33**, 900 (1950).

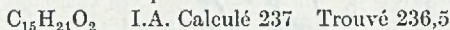
Fraction	g	$d_4^{19}$	I. E. <sup>1)</sup> trouvé	% acétate	g
66—72°	1,9	0,9307	69	29,1	0,55
68—83°	6,87	0,933	126	53,2	3,66
83—88°	2,4	0,977 <sup>2)</sup>	231	99	2,37
R.	9,1			Rendement	6,58

I. E. Calculé pour l'énoacétate  $C_{15}H_{24}O_2 = 236$ . Le rendement varie entre 25 et 50%.

*Isomérisation de l'énoacétate IV.*

a) A 100°: Sur le bain-marie avec  $H_2SO_4$ , on obtient 20% d'hydrocarbures et 80% de résines. Odeur d'ambre faible.

b) A 0°: On mélange 7 g d'énoacétate IV ayant un I. E. 156 (teneur en acétate: 74%, soit 5,2 g) à 0° avec une solution de 8,4 g d'acide sulfurique concentré dans 33,6 g d'acide acétique. Le produit devient rouge et se trouble rapidement. Après 24 heures, on le verse sur de la glace et on le lave en solution d'éther jusqu'à neutralité complète. L'éther évaporé, le résidu pèse 6 g et a un I. E. de 156. 3,1 g distillent sous 17 mm de pression entre 144—146°.  $d_4^{24,3} = 0,9378$ ,  $d_4^{20} = 0,9408$ .

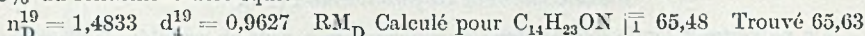


Cette fraction représente donc les 60% de la totalité de l'acétate mis en œuvre. On pourrait croire que l'énoacétate a simplement été purifié par la résinification des produits non acétylés. Mais la densité est plus proche de celle de l'acétate d'ionol- $\beta$  ( $d_4^{20} = 0,941^3$ ) que de celle de l'énoacétate IV et le produit saponifié ne se combine plus avec l'acétate de semicarbazide.

*Cyanhydrine de la dihydro-ionone- $\alpha$  (VI).*

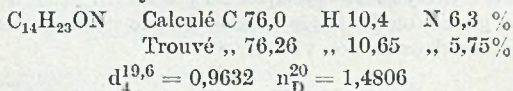
On combine 40 g d' $\alpha$ -dihydro-ionone à de l'hydrogénosulfite de sodium en agitant le produit pendant une nuit avec un mélange de 120 g d'une solution concentrée d'hydrogénosulfite de sodium et de 10 g d'alcool. La combinaison se présente sous forme de petits œufs de grenouilles. Pour la faire réagir avec le cyanure de potassium, il n'est pas nécessaire de la séparer du liquide: on dissout 20 g de KCN dans 30 cm<sup>3</sup> d'eau qu'on ajoute d'un seul coup. Il faut tout de suite refroidir à l'eau pour éviter l'échauffement. En agitant le produit dans un flacon fermé, il faut avoir soin d'en soulever de temps en temps le bouchon pour éviter une surpression. Après 24 heures d'agitation sur la machine, le pH de la solution est de 6,9.

On ajoute encore 10 cm<sup>3</sup> d'alcool et 200 cm<sup>3</sup> d'eau et l'on extrait le tout à l'éther ordinaire. On lave bien la solution étherée à l'eau, on la sèche sur du sulfate anhydre et on distille le dissolvant. Les restes de ce dernier peuvent être enlevés sans inconvénient dans le vide et à chaud sur le bain-marie. On obtient finalement 44,6 g d'une huile très épaisse et légèrement jaune, sentant à la fois l'ionone et l'acide cyanhydrique. Rendement: 98% du rendement théorique.



La distillation du produit ne réussit qu'en petites quantités. Par 20 g à la fois, il se décompose en HCN et en dihydro-ionone: Eb/0,12 mm: 1° 85—120°, 0,5 g; 2° 120—121°, 0,5 g; 3° résidu 0,1 g.

La fraction 2° donne l'analyse suivante:



<sup>1)</sup> I. E. = indice ester; I. A. = indice d'acidité.

<sup>2)</sup> Note ajoutée lors de l'ouverture du pli: cette densité nous semble trop élevée et devra être vérifiée.

<sup>3)</sup> Kandel, C. r. 205, 994 (1937).



3,2<sup>3</sup>-époxy-tétrahydro-cyano-2<sup>3</sup>-ionane (VII).

(Tétraméthyl-2,5,5,9-hexahydro-chromane-nitrile-2).

On refroidit à +2° un mélange de 180 g d'acide acétique glacial, 28 g d'acide sulfurique concentré et 50 g de dioxane anhydre, puis on y ajoute d'un trait 44 g de cyanhydrique. On laisse reposer la solution claire pendant 3 jours à +2° et pendant 13 jours à 16°. La solution prend une couleur rouge bordeaux. Le produit de réaction est versé dans ½ litre d'eau et extrait 3 fois à l'éther. La solution éthérée est ensuite lavée au carbonate et à l'eau. On obtient finalement 37 g d'une huile brune qu'on distille dans un vide de 0,4 mm. 1° 85—155°, 23,3 g (3,9% N); 2° 155—185°, 6,5 g (2,38% N); résidus 6,7 g (2,53% N). C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>ON (221) calculé 6,3% N.

La fraction 1° est traitée avec 100 cm<sup>3</sup> d'une solution alcoolique d'acétate de semicarbazide (ou bien au réactif T de Girard). On sépare ainsi 9,8 g de semicarbazone correspondant à 7,5 g de dihydro-ionone. L'éther de pétrole contenant les liqueurs-mères est bien lavé à l'eau; le produit non cétonique forme une huile jaune un peu fluide (15 g). Eb<sub>0,15</sub> mm: 1° 48—82°, 2,7 g (3,6% N); 2° 86—88° (95°), 9,0 g (5,72% N); résidus 3,3 g.

La fraction 1° contient 1,5 g et la fraction 2° 8,2 g d'époxynitrile VII. La saponification de ce produit a été faite sans purification intermédiaire.

Acide 3,2<sup>3</sup>-époxy-tétrahydro-ionane-2<sup>3</sup>-oïque (VIII).

On saponifie les 11,7 g des fractions 1° et 2°, contenant 9,7 g de nitrile VII, à chaud avec une solution de 20 g de potasse caustique dans 70 g d'alcool et 5 cm<sup>3</sup> d'eau. Par titrage de l'ammoniac dégagé, on peut suivre la saponification.

9,7 g de nitrile p. mol. (221) dégagent théoriquement 0,74 g NH<sub>3</sub> (qui neutralisent 219 cm<sup>3</sup> HCl 0,2-n.) et donnent 10,5 g d'acide VIII.

Heures . . . . .	2	12	38	62
cm <sup>3</sup> HCl n. . . . .	44	154	197	206
Sap. % . . . . .	20	70	90	94

Pratiquement, nous avons obtenu 9,8 g de parties acides et 2,4 g de produit neutre dont 0,4 g sont insolubles dans l'éther.

L'acide forme une huile claire, jaune et transparente. Elle est entièrement soluble dans le pentane. En refroidissant cette solution à -80°, il se précipite une poudre blanche. Par filtration à froid (-50°), on obtient 4,45 g d'acide cristallisé fondant à 110—116°. En le recristallisant dans l'éther de pétrole léger, on obtient finalement 2,35 g d'acide sous forme de prismes fins qui fondent à 123°. Les liqueurs-mères de la seconde cristallisation cristallisent à la longue; celles de la première, par contre, restent liquides.

C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> O <sub>3</sub> (VIII)	Calculé C 69,93	H 10,07%	I.A. 233,5
Acide crist.	Trouvé „ 69,88	„ 10,11%	„ 234,0
Acide liquide	Trouvé „ 68,60	„ 9,98%	„ 235,0

Le sel de potassium de l'acide liquide est beaucoup plus soluble dans l'alcool (> 10 fois) que le même sel de l'acide solide. La forme des cristaux diffère également.

Anhydride de la tétrahydro-ionol-3-one-2<sup>3</sup> (III).

a) *Electrolyse de l'acide liquide (p. mol. 240)*. On neutralise 2,55 g de cet acide avec de la potasse méthylalcoolique et on distille la plus grande partie de l'alcool. Les 4 g de résidus sont dissous dans 12 cm<sup>3</sup> d'eau. On ajoute encore à cette solution 1 g d'hydrogénocarbonate de sodium<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> L'hydrogénocarbonate avait pour but de provoquer la formation d'un alcool selon la méthode de Hofer & Moest, A. 323, 284 (1902). Mais puisque l'électrolyse élimine directement le groupe carboxylique en formant à sa place une double liaison, la présence de l'hydrogénocarbonate était superflue ou même nuisible.

L'appareillage servant à cette électrolyse est décrit dans Helv. 15, 1415 (1932).

Heures	Temp.	A	V	Gaz cm <sup>3</sup>	CO <sub>2</sub>	2·H <sub>2</sub> /O <sub>2</sub>	Addition d'acide
0	37	0,3	20	100	7	108	
1 h 40'	37	0,3	20	100	18	105	0,5 g dans 2 cm <sup>3</sup> éther
3 h 25'	34	0,4	20	100	10,2	109	
3 h 40'	34	0,6	15	100	27	110	0,5 g dans 2 cm <sup>3</sup> éther
5 h	42	0,6	15	98	10	101	
7 h	42	0,6	15	88	10	101	0,6 g dans 2 cm <sup>3</sup> éther
13 h	40	0,5	17	—	—	—	1,1 g dans 2 cm <sup>3</sup> éther
15 h	43	1,0	25	92	12	100	ajouté 1 g hydrogénocarbon.
18 h	55	1,0	25	88	4	100	14 cm <sup>3</sup> O <sub>2</sub> dans les gaz.

A la fin de l'électrolyse, la solution est neutre par rapport à la phénolphthaléine. Le produit de réaction forme une huile qui surmage.

On a employé en tout 5,25 g d'acide (p. mol. 240). A la suite du traitement habituel des produits d'électrolyse, on obtient 2,5 g de parties neutres et 1,5 g d'acide non employé qui cristallise en partie.

Par une première distillation, on sépare les parties neutres en les fractions suivantes:

1° 11 mm 98—102° 0,7 g  $d_4^{20,8} = 0,9469$

2° 0,12 mm 57—87° 0,4 g  $d_4^{21} = 0,9515$

3° 0,12 mm 89—90—110° 0,7 g  $d_4^{21} = 1,012$

Résidus solides: 0,6 g I.A. 5,3 I.E. 123,3

Les deux premières fractions sont redistillées, puis distillées 2 fois sur du sodium.

Eb<sub>15mm</sub> 111—114°: C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O Calculé C 80,35 H 11,42%

Trouvé ,, 80,35 ,, 11,52%

$d_4^{19} = 0,9462$   $n_D^{19} = 1,4820$

RM<sub>D</sub> Calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O  $\bar{M}$  59,01 Trouvé 58,45

L'oxyde donne une forte coloration avec le tétranitrométhane. La réaction au copeau de pin est rouge carmin et se fait très rapidement.

L'odeur du produit rappelle un peu la fenchone. Le spectre d'absorption ne montre aucune bande caractéristique (courbe 3).

b) *Electrolyse de l'acide cristallisé.* On neutralise 1,7 g d'acide F. 115—120° avec de la potasse à 50%. On ajoute 1,5 g du même acide, dissous dans 3 cm<sup>3</sup> d'alcool méthylique qu'on dilue avec 12 cm<sup>3</sup> d'eau. On électrolyse ce mélange dans l'appareil précédemment indiqué avec 0,3 à 0,6 ampères et 50 à 60 volts. La température se maintient de 50 à 60°; la durée de l'électrolyse est de 17 heures. A la fin, l'ampérage tombe à 0,05 A.

On obtient 2,35 g de parties neutres et 0,2 g de parties acides qui ne cristallisent pas. (On a employé 3,2—0,2 g d'acide, ce qui aurait dû donner 2,44 g de produit décarboxylé.) 1° Eb<sub>10mm</sub>: 102—106—115°, 1,4 g; 2° Eb<sub>10mm</sub>: 115—135—(180°), 0,6 g; résidus: 0,35 g.

La fraction 1° fut distillée 2 fois sur sodium. Eb 10 mm: 103—104°, 0,6 g.

C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O Calculé C 80,35 H 11,42% Trouvé C 80,71 H 11,42%

$d_4^{16} = 0,9523$   $d_4^{36} = 0,9374$   $\Delta 1^\circ = 0,00074$

RM<sub>D</sub> Calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O  $\bar{M}$  59,01 Trouvé 58,62

Le produit réagit lentement avec de l'eau à 100°. Il a toutes les propriétés du produit obtenu en partant de l'acide liquide (spectre d'absorption: courbe 4). L'odeur n'en diffère pas sensiblement non plus et ne ressemble en rien à celle de l'ambre.

*Semicarbazone*: L'hydrolyse et la semicarbazone de l'anhydride de la 3-oxy-tetrahydro-ionone ont été faites avec un produit obtenu en partant d'un acide distillé mais non cristallisé. Ce produit a été distillé 2 fois sur sodium; à l'analyse, il a donné les valeurs suivantes:

	Eb <sub>12mm</sub>	108—112°	0,5 g	d <sub>4</sub> <sup>19,6</sup> = 0,9479	
C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> O	Calculé C	80,35	H	11,42%	Trouvé C 80,23; 80,37
					H 11,38; 11,43%

On chauffe 100 mg de ce produit à 70° pendant 4 heures avec 1,5 cm<sup>3</sup> d'une solution alcoolique d'acétate de semicarbazide à 10% contenant 2 gouttes d'eau. La cristallisation commence après une nuit seulement. Au bout de 3 cristallisations dans l'alcool, le produit forme de jolies paillettes qui fondent de 193 à 194°.

C <sub>14</sub> H <sub>27</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	Calculé C	62,40	H	10,10%	Trouvé C 62,39
					H 10,15%

#### RÉSUMÉ.

L'acétate de la dihydro-ionone- $\alpha$  énoisée est probablement transformé en majeure partie en acétate de ionol- $\beta$ .

La cyanhydrine de la dihydro-ionone- $\alpha$  est transformée successivement en époxy-3,2<sup>3</sup>-tétrahydro-cyano-2<sup>3</sup>-ionane, en acide époxy-3,2<sup>3</sup>-tétrahydro-ionanoïque-2<sup>3</sup> et en anhydride de l'hydroxy-3-tétrahydro-ionone. Ce dernier possède une odeur camphrée.

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

### 161. Odeur et Constitution III<sup>1)</sup>.

#### Les substances bicyclohomofarnésiques

par M. Stoll et M. Hinder.

(14 IX 49)<sup>2)</sup>

Il est connu que le sclaréol possède une faible odeur d'ambre gris. Dans un premier travail<sup>3)</sup>, l'un de nous a montré, en collaboration avec A. Rouvé, que des oxydes synthétiques ayant le poids moléculaire du sclaréol n'ont toutefois plus aucune odeur. D'autre part, lors de l'établissement de la constitution du sclaréol, *Ruzicka, Seidel & Engel*<sup>4)</sup> obtinrent une série de produits de dégradation, qui ne possédaient pas non plus l'odeur typique qui accompagne le sclaréol. Mais, par contre, d'après *Seidel, Schinz & Goldberg*<sup>5)</sup>, cette odeur se trouvait accentuée dans les liqueurs-mères des produits d'oxydation au per-

<sup>1)</sup> II<sup>me</sup> communication, *Helv.* **32**, 1836 (1949).

<sup>2)</sup> Date de dépôt du pli cacheté; ouvert par la rédaction le 2 juin 1950 à la demande du déposant, la Maison *Firmenich & Cie* (*Sucers de Chuit, Naef & Cie*) à Genève.

<sup>3)</sup> *M. Stoll & A. Rouvé*, *Helv.* **31**, 849 (1948).

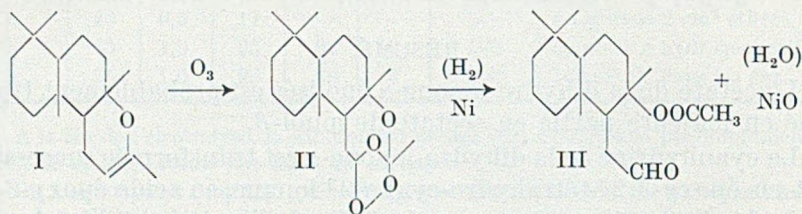
<sup>4)</sup> *Helv.* **25**, 621 (1942).

<sup>5)</sup> Communication privée.

manganate. Un premier essai en vue de séparer le porteur de cette odeur n'avait pas abouti.

Nous avons alors entrepris une dégradation systématique du selaréol pour obtenir tous les produits d'oxydation susceptibles d'être porteurs d'une odeur quelconque.

L'oxyde I, que nous appellerons pour simplifier selaréoloxyde, n'ayant pratiquement pas d'odeur, nous avons cherché à obtenir des produits à poids moléculaire plus faible, tels que le bicyclohomofarnésal (IX) et le bicyclohomofarnésol (VI).



Par ozonolyse-réduction selon *Fischer, Düll & Ertel*<sup>1)</sup>, nous avons pensé transformer l'oxyde I en hydroxyaldéhyde III acétylé. Malheureusement, seule l'ozonolyse put être exécutée avec de bons rendements; la réduction ne livra que des produits peu définis et avec de mauvais rendements. L'odeur typique du selaréol fut néanmoins décelée dans les produits de réaction et nous encouragea à persévérer dans cette direction. Une ozonolyse-réduction du dihydro-pyran nous prouva tout d'abord qu'un époxyde  $\alpha, \beta$ -non saturé pouvait parfaitement être transformé directement en un hydroxyaldéhyde estérifié. L'utilisation de la méthode de réduction d'ozonides de *Cook*<sup>2)</sup> nous conduisit au succès et l'hydroxyaldéhyde acétylé III est devenu ainsi d'un accès facile. L'odeur de ce nouveau produit sembla correspondre à l'odeur ambrée qui accompagne le selaréol. Mais, comme nous l'avons constaté plus tard, elle était produite en réalité par l'aldéhyde déshydraté IX ou XI, qui accompagne toujours en petite quantité l'aldéhyde III (voir plus loin).

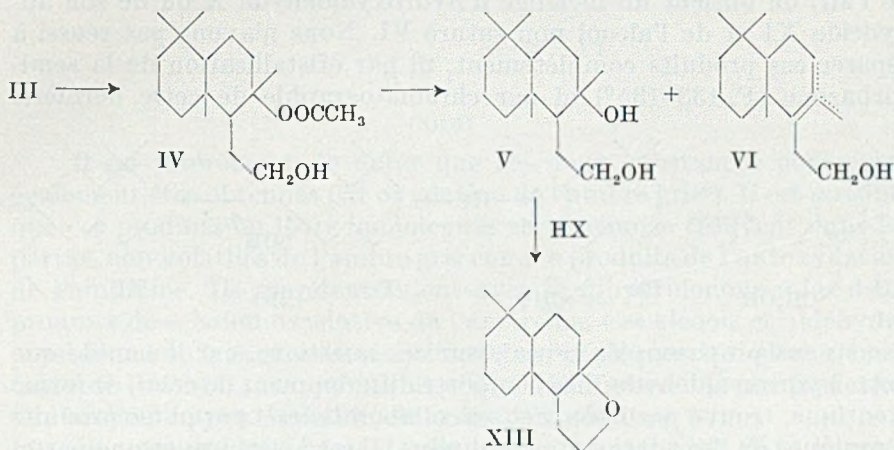
Dans cette réaction, l'ozonide donne son oxygène actif au Ni pour former de l'oxyde de nickel. Ce dernier n'étant plus un catalyseur de réduction, l'absorption d'hydrogène est pratiquement nulle. Ce n'est que si on prend plus de nickel qu'il n'en faut pour fixer un atome d'oxygène que l'hydrogénation avec absorption d'hydrogène a lieu. Celle-ci ne s'effectue plus alors, ou presque plus, sur l'ozonide, mais surtout sur le groupe aldéhydique. Si on décompose l'ozonide simplement à l'eau, on obtient 70 à 85% de parties neutres contenant 70% d'aldéhyde, et seulement 10 à 30% d'acide. Voir *Ruzicka, Seidel & Engel* (l. c.) qui n'ont toutefois pas étudié les parties neutres.

La réaction de *Cook* livre à côté de l'aldéhyde III une petite quantité du glycol monoacétylé IV. Par saponification, ce dernier se

<sup>1)</sup> B. 65, 1467 (1932).

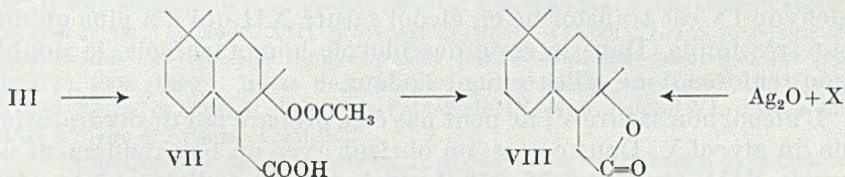
<sup>2)</sup> Am. Soc. 63, 3540 (1941). La réduction de l'ozonide par le zinc et l'acide acétique n'a pas non plus donné de bons résultats.

transforme en un glycol V fondant à 130–132°. Ce produit est sans aucune odeur à l'état pur. Pratiquement, il a toujours, comme l'aldéhyde, une légère odeur de sclaréol par suite de la présence de faibles quantités d'alcool non saturé VI<sup>1)</sup> (ou d'époxyde XIII).



Dans toutes les réductions d'ozonide, nous avons observé en outre la formation d'une petite quantité de cristaux fondant à 224–225° et répondant à la formule brute  $C_{18}H_{30}O_2$ , dont la constitution n'a pas encore pu être établie.

Dans les parties acides de l'ozonolyse, nous avons identifié une petite quantité d'hydroxyacide acétylé VII qui donna un hydroxyacide (F. 128°) identique à l'acide du même F. isolé par *Ruzicka, Seidel & Engel*<sup>2)</sup>. Si on saponifie l'aldéhyde III sans précaution, une bonne partie est oxydée par l'oxygène de l'air en un hydroxyacide VII qui, lui, donne la même lactone VIII que celle obtenue par les chercheurs zurichois (F. 123°).

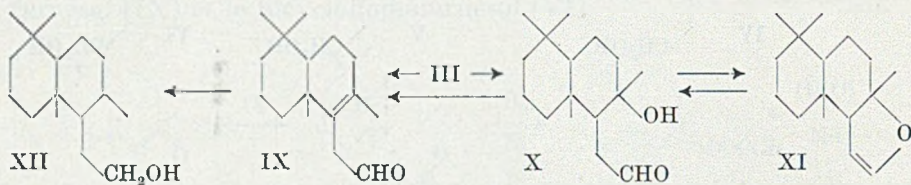


Ainsi que nous l'avons mentionné plus haut, la purification de l'hydroxyaldéhyde acétylé III rencontre quelques difficultés. Déjà pendant la distillation, il perd un peu d'acide acétique et donne de l'aldéhyde non saturé IX (semicarbazone, F. 223–224°).

<sup>1)</sup> Note ajoutée lors de la correction des épreuves: Dans tous ces produits non saturés, la place de la double liaison reste indéterminée.

<sup>2)</sup> L. c.

La séparation par l'hydrogénosulfite n'est pas bien praticable et la purification par la semicarbazone (F. 206–207°) est pénible à cause de la présence du glycol V, de l'alcool non saturé VI et du produit  $C_{18}H_{30}O_2$  (F. 225°) peu soluble dans l'alcool. Par saponification à l'abri de l'air, on obtient un mélange d'hydroxyaldéhyde X ou de son anhydride XI et de l'alcool non saturé VI. Nous n'avons pas réussi à séparer ces produits complètement, ni par cristallisation de la semicarbazone (F. 133–135°) ni par chromatographie de cette dernière.



Nous nous proposons de revenir sur ces questions, car il semble que notre hydroxyaldéhyde X se comporte différemment de celui, de forme identique, trouvé par *Lederer* et ses collaborateurs<sup>1)</sup> parmi les produits cétoniques de l'oxydation de l'ambréine. Il est à remarquer que parmi les produits acides de cette oxydation, les mêmes auteurs<sup>2)</sup> ont trouvé une lactone VIII qui est identique à celle de *Ruzicka, Seidel & Engel* (l. c.). Comme notre hydroxyaldéhyde X peut être oxydé par l'oxyde d'argent en un hydroxyacide donnant cette même lactone VIII, alors que l'aldéhyde similaire de *Lederer* résiste à ce traitement, on doit admettre que l'oxydation chromique de l'ambréine a porté sur des produits stéréo-isomères ou qu'elle était accompagnée d'une isomérisation partielle. L'impureté de notre hydroxyaldéhyde ne nous permet toutefois pas de conclure définitivement.

Si on distille l'aldéhyde III en présence de bronze de cuivre, il perd la plus grande partie de son acide acétique et donne l'aldéhyde non saturé IX avec un rendement de 70%. Par réduction catalytique, l'aldéhyde IX est transformé en alcool saturé XII qui n'a plus qu'une odeur très faible. Dans la série des bicyclo-homofarnésols, la double liaison renforce donc efficacement l'odeur.

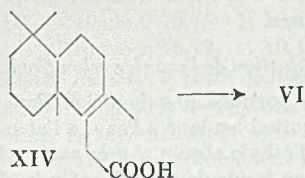
L'alcool non saturé VI ne peut pas être préparé par déshydratation acide du glycol V. Dans ce cas, on obtient avec un bon rendement un époxyde XIII, fondant à 76–77°. La préparation de l'alcool VI se fait par contre facilement en partant de l'hydroxyacide acétylé VII.

<sup>1)</sup> *E. Lederer, D. Mercier & G. Perot*, Bl. 14, 345 (1947). — Adjonction faite au moment de l'ouverture du pli cacheté: Ces auteurs viennent de nous signaler que leur aldéhyde était en réalité l'homologue supérieur  $C_{17}H_{28}O_2$ . Ce produit possède également une faible odeur d'ambre. Communication dans Bl., sous presse.

<sup>2)</sup> *E. Lederer & D. Mercier*, Exper. 3, 188 (1947).

<sup>3)</sup> Un alcool  $C_{17}H_{28}O$  de cette série a déjà été décrit sans indication d'odeur par *O. Dürst, O. Jeger & L. Ruzicka*, Helv. 32, 46 (1949).

Par élimination d'acide acétique, on obtient l'acide non saturé XIV que le  $\text{LiAlH}_4$  réduit facilement en alcool VI. Celui-ci est donc avec l'aldéhyde IX le véritable porteur de l'odeur ambrée typique du sclaréol<sup>1</sup>).



Il est intéressant de noter que ces deux substances pourraient également être obtenues par oxydation de l'ambre gris<sup>3</sup>). Il est possible que ces produits ou leurs homologues supérieurs se trouvent dans les parties non volatiles de l'ambre gris comme produits de l'autoxydation de l'ambréine. Ils représenteraient avec la dihydroionone- $\gamma$  les deux produits de scission oxydative de l'ambréine. Ces alcools et aldéhydes possèdent une très grande ténacité, ce qui expliquerait l'odeur persistante de l'ambre, sans qu'on soit obligé d'admettre une autoxydation de l'ambréine, peu probable, dans les parfums finis.

Que ces produits n'aient pas encore été identifiés dans l'ambre gris ne doit pas étonner, vu la difficulté que l'on rencontre déjà à les isoler d'un mélange relativement simple comme celui des produits d'oxydation du sclaréoloxyde (I).

E. Lederer et collaborateurs<sup>2</sup>) viennent de montrer que l'ambréinoïde peut être transformé en un alcool non saturé  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}$  à odeur nettement ambrée et apportent ainsi la première preuve concrète à l'appui de nos hypothèses formulées plus haut.

### Partie expérimentale<sup>3</sup>).

#### Ozonolyse du sclaréoloxyde (I): Ozonide II<sup>4</sup>).

On a fait passer à travers une solution de 76,7 g d'oxyde I, dissous dans 750  $\text{cm}^3$  d'acétate d'éthyle anhydre refroidi à  $-36^\circ$ , un courant d'oxygène ozoné séché dans un

<sup>1</sup>) Adjonction faite lors de la correction des épreuves: Nous avons d'abord cru que l'odeur de l'époxyde XIII provenait de traces d'alcool VI. Or, nous venons de constater que cet époxyde rigoureusement purifié avait une odeur d'ambre propre. (Helv. 33, 1308 (1950)). Il est donc possible que ce soient au contraire les époxydes XIII et XI qui renforcent l'odeur de l'aldéhyde IX et de l'alcool VI, dont la purification n'a pas été poussé aussi loin.

<sup>2</sup>) Mlle C. Collin, M.M. E. Lederer, D. Mercier & Mme Polonsky, Communication privée. — Adjonction faite lors de l'ouverture du pli cacheté: Nous avons trouvé que cette transformation conduisait non seulement à un alcool non saturé, mais aussi à un époxyde saturé. (Helv. 33, 1308 (1950)). Indépendamment de nous, les auteurs français ont confirmé cette constatation. Voir leur prochain travail qui paraîtra dans le Bulletin de la Société Chimique de France. — Ruzicka & Seidel viennent d'annoncer la présence, dans les parties volatiles de l'ambre gris, de l'hydroxy-aldéhyde  $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_2$  identique à celui déjà décrit par Lederer et collaborateurs (l. c.). L'époxyde hydro-aromatique non saturé  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}$  qui résulte de sa déshydratation a également une faible odeur ambrée (Helv. 33, 1295 (1950)).

<sup>3</sup>) Les procédés décrits dans cette partie font l'objet d'une demande de brevet.

<sup>4</sup>) Ruzicka, Seidel & Engel, l. c.

tube *Devar* refroidi à  $-80^{\circ}$ . L'ozonide était peu soluble et bouchait facilement le tube d'introduction. Une baguette de verre placée à l'intérieur de ce tube permettait de la déboucher pendant l'introduction. L'oxygène contenait 0,06 g d'ozone par litre. L'ozonolyse a été poussée jusqu'à apparition de l'odeur d'ozone, ce qui nécessita l'introduction de 222 litres de gaz. Durée 9,4 heures.

*Réduction de l'ozonide selon Cook.*

On a introduit par petites portions 90 g de nickel-*Raney* (à 50%) dans de la potasse caustique à 40%. Le Ni fut ensuite bien lavé à l'eau, à l'alcool, à l'alcool absolu et ce dernier remplacé par de l'acétate d'éthyle absolu. Après avoir refroidi la suspension du nickel à  $-15^{\circ}$ , on introduisit la solution froide de l'ozonide. On la chauffa ensuite très lentement jusqu'à ébullition, on l'y maintint 15 minutes, puis on la laissa refroidir au contact de l'azote absolu.

La suite des opérations, c'est-à-dire la filtration, l'extraction du Ni, l'évaporation de l'acétate d'éthyle dans le vide, etc. furent toutes accomplies à l'abri d'oxygène.

*Saponification de l'hydroxyacide acétylé VII<sup>1</sup>).*

Le produit de la réduction ci-dessus a été dissous dans de l'éther et lavé à neutralité avec de la soude caustique à 10%. On a recueilli ainsi 2,59 g d'hydroxyacide acétylé VII. Après cristallisation dans du méthanol, l'acide VII fondait à  $156-157^{\circ}$ .

$C_{18}H_{30}O_4$  (VII) Calculé I.A. 180,5 I.E. 180,5 Trouvé I.A. 176,3; 172,5 I.E. 171,6; 175,5

L'hydroxyacide-acétylé VII saponifié donna après cristallisation dans de l'hexane l'hydroxyacide libre fondant à  $126-128^{\circ}$ .

*Cristaux fondant à  $225^{\circ}$ .*

Après distillation de l'éther des parties neutres de la réduction, on a traité les résidus avec du méthanol. 3 à 10% du produit<sup>2</sup>) restaient insolubles. Recristallisé dans le méthanol et l'acétate d'éthyle, le produit insoluble cristallisait en de jolies paillettes fondant entre  $224-226^{\circ}$ .

$C_{18}H_{30}O_2$	Calculé C 77,65	H 10,86%
	Trouvé ,, 77,98	,, 10,76%

Ces paillettes ne réagissent ni avec la soude caustique, ni avec le chlorhydrate d'hydroxylamine, ni avec le tétranitrométhane. Elles ne donnent pas les réactions d'un peroxyde. Le selaréoloyde traité à l'acide perchthalique donne un oxyde qui ne ressemble en rien à ce produit cristallisé.

*Mélange d'hydroxyaldéhyde acétylé III, d'aldéhyde non saturé IX, du glycol monoacétylé IV et du reste des produits secondaires.*

Le résidu de la solution méthanolique ci-dessus fut alors distillé dans un très bon vide. Eb./0,04 mm:  $1^{\circ}$  106—135, 1,23 g;  $2^{\circ}$  135—145 $^{\circ}$ , 52,85 g; résidus 20 g. 1,04 g d'acide acétique ont été retenus dans les tubes *Devar*, soit 9,4% de la quantité théorique maximum contenue sous forme d'acétate dans le distillat<sup>3</sup>). Par oximation de la fraction principale en solution alcaline, on a titré 79,2% d'aldéhyde (acétylé). La séparation complète des constituants de ce mélange n'ayant pas pu être réalisée, nous avons procédé à leur détermination par voie indirecte.

Avant la distillation, le produit est pratiquement inodore. Après la distillation, «l'odeur du selaréol» est nettement perceptible.

a) *Hydroxyacide VII (lactone VIII) par autoxydation pendant la saponification de l'hydroxyaldéhyde acétylé III.* On a saponifié sans précaution spéciale en plusieurs lots,

1) *Ruzicka, Seidel & Engel*, loc. cit.

2) C'est un produit de la réduction et non de l'ozonolyse. Avec la réduction au zinc et à l'acide acétique, il se forme plus abondamment.

3) Les distillats contenaient également un peu d'acide acétique.



9,75 g du mélange ci-dessus mentionné. On a ainsi trouvé des I.E. qui variaient entre 112 et 164 (ce qui correspondrait à 58—86% d'hydroxyaldéhyde X). Les parties acides (2,3 g) furent distillées dans un ballon à banane. Eb./0,001 mm: 150—165°, 2 g. Recristallisé dans de l'hexane, le produit fond entre 123 et 124°.

$C_{16}H_{26}O_2$ (VIII)	Calculé C 76,75	H 10,47%	I.S. 223,5
(250,37)	Trouvé „ 76,72	„ 10,43%	„ 222.

En mélange avec la lactone de *Ruzicka*, le point de fusion ne subit pas de modification.

Pendant la saponification, environ 30% de l'hydroxyaldéhyde X ont été oxydés en hydroxyacide VII. En exécutant la saponification sous azote absolu, le I.E. tombe à 100 (calculé 191) et la quantité d'acide formé (probablement déjà avant la saponification) tombe à 10% (1,8 g sur 17,4 g de parties neutres).

b) *Glycol V* provenant de son dérivé monoacétylé IV. Les 5,7 g de parties neutres provenant de la saponification sans l'emploi d'azote ont été distillés. Eb./0,008 mm: 1° 99—105°, 0,5 g; 2° 113—122° (140°), 40 g; 3° 140—160°, 1,3 g. Les fractions 2° et 3° ont été traitées à l'hexane pour séparer environ 0,5 g de cristaux insolubles. Après recristallisation dans l'hexane, on a obtenu de fines aiguilles fondant à 130—132°.

$C_{16}H_{30}O_2$ (V)	Calculé C 75,53	H 11,86	«H» 0,82%
	Trouvé „ 75,41	„ 11,66	„ 0,83%

c) *Aldéhyde non saturé IX*. On a fait passer sur 125 g d' $Al_2O_3$  (activité I/II) le reste des fractions précédentes 2° et 3°, lavées à neutralité, puis dissoutes dans 100 cm<sup>3</sup> d'hexane. Les fractions principales ont été obtenues en développant le chromatogramme avec 150 cm<sup>3</sup> d'acétone (2,09 g) et 150 cm<sup>3</sup> de méthanol (1,39 g). La seconde fraction était en partie cristallisée. On a alors traité les deux fractions séparément avec du pentane, ce qui a permis de trouver dans les deux du glycol V (F. 130—131°) (120 mg et 320 mg).

Les liqueurs-mères de ces deux fractions qui n'avaient plus de bonne odeur furent distillées. Eb./0,08 mm: 135—140°<sup>1)</sup>, 1,40 g. Après la distillation, la bonne odeur réapparut. 1,07 g de cette fraction ont été transformés en semicarbazone. Après 3 cristallisations dans le méthanol, le point de fusion était 212—215°<sup>2)</sup>, donc pas très net. Rendement 14%.

$C_{17}H_{29}ON_3$	Calculé C 70,06	H 10,03	N 14,42%
	Trouvé „ 70,87	„ 10,26	„ 14,04%

C'est donc bien la semicarbazone de l'aldéhyde non saturé IX mélangé avec un peu de glycol V. La semicarbazone de l'hydroxyaldéhyde était trop soluble et ne cristallisait pas.

d) *Oxydation de l'hydroxyaldéhyde X (l'hydroxyaldéhyde de E. Lederer ne donne pas cette réaction)*. On a préparé une solution d'oxyde d'argent ammoniacal dans l'éthanol avec 0,45 g  $AgNO_3$ , 1 cm<sup>3</sup> d'eau, 10 cm<sup>3</sup> d'éthanol, 14 cm<sup>3</sup> KOH 0,5-n. et 6 cm<sup>3</sup> de sol.  $NH_3$ . Cette solution filtrée a été mélangée à une solution de 0,267 g de la fraction précédente (0,08/135—140°) dans 10 cm<sup>3</sup> d'éthanol. Il y eut immédiatement formation d'argent. Après 30', la solution fut filtrée et légèrement chauffée. Après 24 heures, on évapora l'alcool et on traita le résidu comme de coutume. 150 mg de produit neutre. Les parties acides distillaient sous 0,001 mm à 100°. Le distillat était cristallisé. Après recristallisation dans de l'hexane, F. 122—123°; identique à la lactone VIII.

e) *Essais de purification de l'hydroxyaldéhyde X et de son anhydride XI*. Toutes les opérations ont été conduites sous la protection d'azote. Les 17,4 g de parties neutres saponifiées sous azote ont été saponifiées une seconde fois. Restaient encore 16,92 g de parties neutres qui furent distillées. Eb./0,01 mm: 1° —105°, 0,25 g; 2° 104—115°, 5,14 g; 3° 120—133°, 2,32 g; 4° 135—145°, 3,23 g; 5° résidu 5,00 g. Quantité d'aldéhyde déterminée par oximation: fraction 2° 64%, fraction 3° 62%. Pour éliminer autant que possible le glycol V de l'anhydride XI, les fractions 1° et 2° furent redistillées, et la fraction Eb./0,008 mm: 103—113°, 2,51 g, traitée avec 10 cm<sup>3</sup> d'une solution alcoolique à 10% d'acé-

1) L'hydroxyaldéhyde ne semble pas donner intégralement de l'anhydride à la distillation.

2) Le produit pur fond à 223—224° (voir plus loin).

tate de semicarbazide. La semicarbazone se formait lentement et était très soluble dans l'alcool. Après de multiples cristallisations dans ce dissolvant mélangé en proportion variable à l'éther de pétrole, on a obtenu une semicarbazone cristallisée, fondant entre 115 et 122°.

$C_{17}H_{29}ON_3$	Calculé C 70,1	H 10,0	N 14,4%
$C_{17}H_{31}O_2N_3$	Calculé „ 66,0	„ 10,1	„ 13,6%
	Trouvé „ 67,2	„ 10,8	„ 11,2%

Une purification par chromatographie a élevé le F. à 134—136°, mais l'analyse n'était pas meilleure. Comme impuretés peuvent entrer en ligne de compte l'alcool non saturé VI et l'aldéhyde non saturé IX.

370 mg de semicarbazone ont été mélangés dans un petit tube à canon avec 1,5 g d'anhydride phtalique et 10 cm<sup>3</sup> d'eau; le tube fut scellé après avoir été rempli d'azote. Chauffage sur b. m. 2 heures. On a obtenu 245 mg de produit qui fut distillé. Eb./0,005 mm: 1° 100—110°; 2° 100—110°, 3° 110—120°. Toutes les fractions restent liquides.

Fraction 2°:  $C_{16}H_{26}O$  (XI) Calculé C 82,1 H 11,1% Trouvé C 82,38 H 11,41%

Fraction 1°: Oximation en solution alcaline: 28% aldéhyde IX.

Oximation en solution acide: 65% anhydride XI.

L'hydroxyaldéhyde de *E. Lederer* ne donne pas de semicarbazone. Par contre, il donne une dinitro-2,4-phénylhydrazone que nous n'avons pas pu saisir. L'impureté de nos produits ne permet cependant pas de conclure définitivement à la non identité des deux aldéhydes.

#### *Aldéhyde non saturé IX.*

On a dissous 69,2 g de parties neutres de la réduction de l'ozonide dans 35 cm<sup>3</sup> d'éthanol. La solution fut ensuite agitée énergiquement avec 140 cm<sup>3</sup> d'une solution d'hydrogénosulfite de sodium à 40% pendant 3 heures. Faible échauffement. Pas de précipité filtrable. Le produit de réaction extrait avec 400 cm<sup>3</sup> d'éther et lavé avec 30 cm<sup>3</sup> d'eau donnait 40,5 g de produit non combiné, titrant encore 59% d'aldéhyde. On répéta le traitement. Toutes les eaux réunies furent alors décomposées par de la potasse caustique en présence d'éther. On réunit ainsi 29,7 g de parties aldéhydiques impures qui furent distillées. Eb./0,01 mm: 1° 110—127°, 1,09 g; 2° (132°)—136—140°, 22,23 g; 3° —180°, 0,5 g; résidu 3,27 g. La fraction 2° contient des cristaux difficilement solubles dans l'éther de pétrole. Après recristallisation dans méthanol et éther de pétrole, F. 208—209°.

$C_{18}H_{30}O_3$  Calculé C 73,42 H 10,27% Trouvé C 73,60 H 10,46%

15,5 g de la fraction 2° débarrassée des cristaux furent distillés sur du bronze de cuivre dans un ballon *Claisen* avec réfrigérant, sous un vide de 12 mm. Eb.: 172—200°, 14,61 g. Le distillat contenait environ 40% de la quantité théorique d'acide acétique. Le produit fut redistillé (Eb./13 mm: 172—182°, 7,55 g) et les résidus retraités avec du bronze de Cu. Une fraction de cœur fut analysée. Eb./0,008 mm: 100—103°; 4,71 g.

$d_4^{19,2} = 0,9938$   $n_D^{19,5} = 1,5130$   $RM_D$  Calculé pour  $C_{16}H_{26}O$   $\bar{I}$  71,23  
Trouvé 70,89  $EM_D - 0,34$ .

$C_{16}H_{26}O$  (IX) Calculé C 81,99 H 11,18% Trouvé C 81,85 H 11,08%

Semicarbazone: F. 223—225°. Très peu soluble dans l'alcool.

$C_{17}H_{29}ON_3$  Calculé C 70,06 H 10,03 N 14,42%  
Trouvé „ 69,94 „ 10,00 „ 14,34%

#### *Alcool saturé XII.*

Par réduction de 2,32 g d'aldéhyde IX en solution alcoolique en présence de  $PtO_2$ , on obtint directement l'alcool XII. Absorption d' $H_2$ , calculé 448 cm<sup>3</sup>, trouvé 408 cm<sup>3</sup>. Eb./0,005 mm: 105°.

$C_{16}H_{30}O$  (XII) Calculé C 80,60 H 12,68 «H» actif 0,42%  
Trouvé „ 80,74 „ 12,48 „ 0,44%

Dinitro-3,5-benzoate: F. 118—119°.

$C_{23}H_{32}O_6N_2$	Calculé C 63,87	H 7,46	N 6,48%
	Trouvé ,, 63,86	,, 7,57	,, 6,42%

*Réduction de l'hydroxyaldéhyde acétylé III en glycol monoacétylé IV.*

On a soumis 60 g de sclaréoloxyle (I) à l'ozonolyse habituelle. L'ozonide a ensuite été agité dans un ballon rempli d'hydrogène en présence de 10 g de Ni *Raney*. On n'a constaté aucune absorption d'hydrogène. On a alors ajouté 40 g de Ni *Raney*, soit la quantité nécessaire pour fixer un atome d'oxygène. Il restait donc 10 g de Ni en excès, c'est-à-dire non oxydé par l'ozonide. En 14', le produit absorba alors 2,62 litres d'hydrogène, soit 50% de la quantité nécessaire à la réduction de l'aldéhyde. En 1 heure 20', le taux d'absorption était de 82% et en 20 heures de 102%. Rendement 64 g de produit neutre. Miel épais. 20 g de ce produit ont été saponifiés et ont donné 18,5 g de glycol V brut, neutre. Par cristallisation dans l'éther de pétrole, on a isolé 4,2 g de glycol cristallisé; F. 132—133°.

*Epoxyde XIII.*

11,2 g de glycol V ont été chauffés en présence de 40 mg d'acide  $\beta$ -naphtaline-sulfonique à 135° dans le vide, puis distillés. Eb./10 mm: 168—173°; 9 g. Une partie de ce produit cristallisait. Par un traitement à l'éther de pétrole à -17°, on est arrivé à séparer 8 g d'époxyde XIII cristallisé. Recristallisé dans l'éther de pétrole, il fondait à 75—76°.

$C_{16}H_{28}O$ (XIII)	Calculé C 81,29	H 11,94	«H» actif 0%
	Trouvé ,, 81,27	,, 11,97	,, 0%

Il ne donne pas de dinitrobenzoate et ne se colore pas avec du tétranitrométhane.

*Oxydation permanganique du produit neutre de l'ozonolyse.*

26,2 g de sclaréoloxyle ont été transformés en ozonide. Après distillation du dissolvant dans le vide absolu, l'ozonide fut mélangé à un peu d'alcool et décomposé avec 200 cm<sup>3</sup> d'eau, d'abord à température ordinaire, puis sur le bain-marie. Le produit décomposé a été extrait à l'éther, puis séparé en 26,5 g de parties neutres et 2,99 g de parties acides (qui cristallisent). Les premières titraient par oximation 68% d'aldéhyde.

25,7 g de parties neutres ont été dissoutes dans 150 cm<sup>3</sup> d'acétone et oxydées en 6 heures à 0,5° avec 10,02 g de  $KMnO_4$  en poudre.

On a obtenu 13,31 g de parties neutres (en grande partie de la lactone VIII) et 11,92 g de parties acides. Recristallisé, l'hydroxyacide acétylé VII fondait à 157—158,5°.

*Alcool non saturé VI.*

10 g de l'hydroxyacide VII acétylé ont été chauffés en présence de 0,3 g de bronze de cuivre dans un vide partiel pendant 37 minutes à 160—198°. On a obtenu 97% de la théorie d'acide acétique et 98% en produit de réaction calculé sur l'acide non saturé XIV. Eb./0,001 mm: 131—138—145°; 7,9 g. Ce produit a été directement dissous dans 250 cm<sup>3</sup> d'éther absolu et réduit par adjonction lente de 2 g de  $LiAlH_4$ . Après que la réaction spontanée eut cessé, on chauffa le mélange un quart d'heure sur le bain-marie. Puis on décomposa le produit de réaction par de l'acide acétique. Après avoir éliminé les hydroxydes insolubles par le  $ClH$ , on lava le produit à la potasse caustique 10% et puis à l'eau: 7,88 g. Après deux distillations, on a obtenu 5,33 g d'alcool non saturé VI. Eb./0,01 mm: 116—117°.

$C_{16}H_{28}O$ (VI)	Calculé C 81,29	H 11,94	«H» actif 0,43%
	Trouvé ,, 81,49	,, 11,93	,, 0,42%

Dinitrobenzoate: F. 133—134,5°; fines aiguilles légèrement jaunes.

$C_{23}H_{30}O_6N_2$	Calculé C 64,17	H 7,02	N 6,51%
	Trouvé ,, 64,05	,, 7,02	,, 6,65%

RÉSUMÉ<sup>1)</sup>.

On a préparé par dégradation du sclaréol, le bicyclohomofarnésal, le bicyclohomofarnésol, et la tétraméthyl-1,1,6,10-éthyl-5 oxido-6,5<sup>2</sup>-décaline.

Genève, laboratoires de la Maison *Firmenich & Cie*  
(*Succes de Chuit, Naef & Cie*).

## 162. Über Steroide und Sexualhormone.

170. Mitteilung<sup>2)</sup>.

## Synthese von 14-Allo-17-iso-desoxy-corticosteron-acetat

von H. Heusser, Nelly Frick und Pl. A. Plattner.

(5. VI. 50.)

In zwei vorangehenden Mitteilungen dieser Reihe haben wir über die Synthesen des 14-Allo-17-iso-progesterons<sup>3)</sup> und des 14-Allo-17-epi-testosterons<sup>4)</sup> berichtet, die sich beide von den entsprechenden natürlichen Hormonen durch eine andere Verknüpfungsart der Ringe C und D und eine verschiedene räumliche Anordnung der Substituenten am Kohlenstoffatom 17 unterscheiden. Die Gründe, die uns zur Herstellung dieser Hormon-Isomeren veranlassten, haben wir seinerzeit<sup>3)4)</sup> eingehend diskutiert. Im Folgenden berichten wir über ein weiteres Glied dieser Reihe, das 14-Allo-17-iso-desoxy-corticosteronacetat (IX), das zum Abschluss des ursprünglich aufgestellten Programmes hergestellt wurde. Wie die früher beschriebenen Isomeren des Testosterons und des Progesterons unterscheidet sich auch diese Verbindung IX vom natürlichen Desoxy-corticosteron-acetat (VIII) durch einen verschiedenen räumlichen Bau der Asymmetriezentren 14 und 17.

Als Ausgangsmaterial für die Synthese des 14-Allo-17-iso-desoxy-corticosteron-acetats (IX) wurde der kürzlich beschriebene  $\Delta^{5:14;16}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-ätiocholatriensäure-methylester (I)<sup>5)</sup> gewählt. Die katalytische Absättigung des konjugierten Systems im Ring D dieser Verbindung konnte unter relativ milden Bedingungen mit einem Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator<sup>6)</sup> in Feinsprit durchgeführt werden. Auf diese Weise gelang es, die Doppelbindung in Stellung 5 auch

<sup>1)</sup> Ajouté lors de la correction des épreuves.

<sup>2)</sup> 169. Mitt. Helv. 33, 1093 (1950).

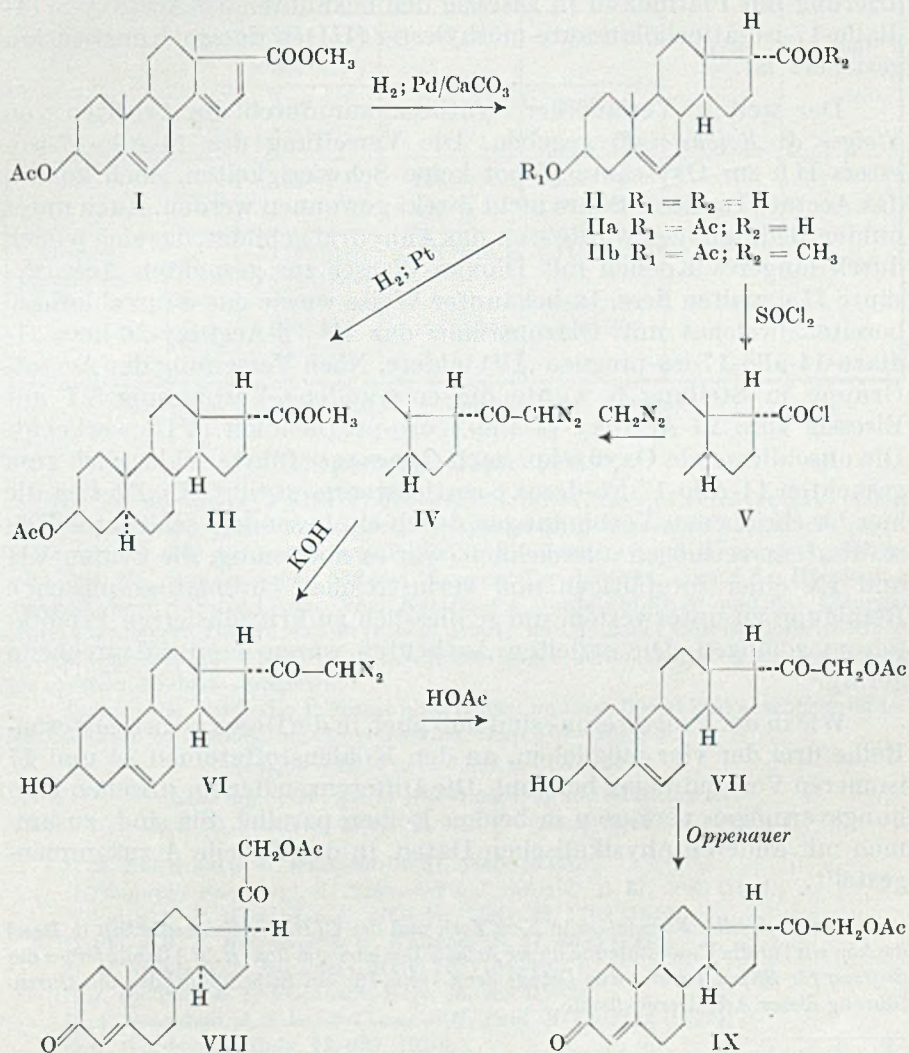
<sup>3)</sup> Pl. A. Plattner, H. Heusser & A. Segre, Helv. 31, 249 (1948).

<sup>4)</sup> H. Heusser, K. Eichenberger & A. B. Kulkarni, Helv. 32, 2145 (1949).

<sup>5)</sup> H. Heusser, E. V. Jensen, Nelly Frick & Pl. A. Plattner, Helv. 32, 1326 (1949).

<sup>6)</sup> Hergestellt nach M. Busch & H. Stöve, B. 49, 1063 (1916).

ohne vorübergehenden Schutz zu erhalten. Dem Hydrierungsprodukt von I kommt auf Grund der Erfahrungen, die bereits früher in der 5-Allo-ätiocholansäure<sup>1)</sup>-, Ätiocholansäure-<sup>2)</sup> und Pregnenolon-Reihe<sup>3)</sup> gemacht wurden, die Konstitution eines  $\Delta^5$ -3  $\beta$ -Acetoxy-14-allo-17-iso-ätiocholansäure-methylesters (IIb) zu. In Übereinstimmung mit dieser Konfigurationszuteilung besitzt der Ester IIb gegenüber dem an C 14 und C 17 normal gebauten Isomeren ( $\Delta^5$ -3  $\beta$ -Acetoxy-ätiocholansäure-



<sup>1)</sup> Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki & Kd. Meier, *Helv.* **29**, 942 (1946); **29**, 949 (1946); *J. Press & T. Reichstein*, *Helv.* **30**, 2127 (1947).

<sup>2)</sup> Kuno Meyer, *Helv.* **29**, 718 (1946); **30**, 1976 (1947).

<sup>3)</sup> Pl. A. Plattner, H. Heusser & A. Segre, *Helv.* **31**, 249 (1948).

methylester) ein nur um wenige Grade ( $+10^{\circ}$ ) verschobenes spezifisches Drehungsvermögen. Der noch unbekannt  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Acetoxy-17-iso- $\Delta^5$ - $\beta$ -cholesterin-methylester mit normaler trans-Verknüpfung der Ringe C und D müsste nach den Untersuchungen von Reichstein<sup>1)</sup> eine Verschiebung von über  $70^{\circ}$  nach negativen Werten aufweisen. Es liess sich übrigens leicht beweisen, dass der Ester IIb die 14-Allo-17-iso-Konfiguration besitzt. Er lieferte bei der energischen Hydrierung mit Platinoxid in Eisessig den bekannten 3 $\beta$ -Acetoxy-5,14-diallo-17-iso- $\Delta^5$ -cholesterin-methylester (III)<sup>2)</sup>, dessen Konstitution gesichert ist.

Der weitere Verlauf der Synthese war durch die Arbeiten von Steiger & Reichstein<sup>3)</sup> gegeben. Die Verseifung des 14-Allo-17-iso-esters IIb zur Oxy-säure II bot keine Schwierigkeiten, doch konnte das Acetat IIa dieser Säure nicht direkt gewonnen werden. Auch unter milden Bedingungen wurde stets das Anhydrid gebildet, das sich jedoch durch längeres Kochen mit Dioxan-Wasser zur gesuchten Acetoxy-säure IIa spalten liess. In bekannter Weise wurde das Säurechlorid V bereitet, welches mit Diazomethan das  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Acetoxy-20-keto-21-diazo-14-allo-17-iso-pregnen (IV) bildete. Nach Verseifung der Acetat-Gruppe in Stellung 3 wurde die entstandene Verbindung VI mit Eisessig zum 21-Acetoxy-14-allo-17-iso-pregnenolon (VII) verkocht. Die anschliessende Oxydation nach Oppenauer führte schliesslich zum gesuchten 14-Allo-17-iso-desoxy-corticosteron-acetat (IX). Da sich die hier beschriebenen Verbindungen durch ein besonders schlechtes Kristallisationsvermögen auszeichnen, war es notwendig, die Stufen VII und IX einer sorgfältigen und verlustreichen chromatographischen Reinigung zu unterwerfen, um schliesslich zu kristallisierten Produkten zu gelangen. Die erzielten Ausbeuten waren dann entsprechend gering.

Wie in der Progesteron- sind nun auch in der Desoxy-corticosteron-Reihe drei der vier möglichen, an den Kohlenstoffatomen 14 und 17 isomeren Verbindungen bekannt. Die Differenzen der spezifischen Drehungsvermögen verlaufen in beiden Reihen parallel. Sie sind, zusammen mit anderen physikalischen Daten, in der Tabelle A zusammengestellt.

Der Rockefeller Foundation in New York und der CIBA Aktiengesellschaft in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit. Der eine von uns (H. H.) dankt ferner der Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie für ein Stipendium, das die Durchführung dieser Arbeit ermöglichte.

<sup>1)</sup> J. von Euw & T. Reichstein, Helv. **27**, 1851 (1944); M. Sorkin & T. Reichstein, Helv. **29**, 1209 (1946). Vgl. auch M. Sorkin & T. Reichstein, Helv. **29**, 1218 (1946).

<sup>2)</sup> Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki & Kd. Meier, Helv. **29**, 942 (1946).

<sup>3)</sup> M. Steiger & T. Reichstein, Helv. **20**, 1164 (1937).

Tabelle A.

		1	2	3	$\Delta[M]_D$	$\Delta[M]_D$
Konfiguration		14 normal 17 normal	14 normal 17 iso	14 allo 17 iso	$[M]_D^1 - [M]_D^2$	$[M]_D^1 - [M]_D^3$
Progesteron- Reihe	Smp.	128 <sup>01)</sup> 121 <sup>02)</sup>	145 <sup>07)</sup>	107 <sup>010)</sup>	+ 606 <sup>0</sup>	+ 195 <sup>0</sup>
	$[\alpha]_D$	+ 193 <sup>0</sup> (A) <sup>4)</sup> + 201 <sup>0</sup> (C) <sup>3)</sup>	± 0 <sup>0</sup> (A) <sup>7)</sup>	+ 139 <sup>0</sup> (C) <sup>10)</sup>		
	$[M]_D$	+ 606 <sup>0</sup> (A) + 631 <sup>0</sup> (C)	± 0 <sup>0</sup> (A)	+ 436 <sup>0</sup> (C)		
Desoxy- corticoste- ron-acetat- Reihe	Smp.	159 <sup>05)</sup>	138 <sup>08)</sup> 174 <sup>09)</sup>	137 <sup>011)</sup>	+ 736 <sup>0</sup>	+ 238 <sup>0</sup>
	$[\alpha]_D$	+ 177 <sup>0</sup> (A) <sup>5)</sup> + 174 <sup>0</sup> (D) <sup>6)</sup>	- 21 <sup>0</sup> (An) <sup>8)</sup>	+ 113 <sup>0</sup> (C) <sup>11)</sup>		
	$[M]_D$	+ 658 <sup>0</sup> (A) + 647 <sup>0</sup> (D)	- 78 <sup>0</sup> (An)	+ 420 <sup>0</sup> (C)		

A = Alkohol; C = Chloroform; D = Dioxan; An = Aceton.

### Experimenteller Teil<sup>12)</sup>.

*A*<sup>5</sup>-3 $\beta$ -Acetoxy-14-allo-17-iso- $\Delta^5$ -cholesterin-methylester (IIb). 2,00 g *A*<sup>5</sup>; <sup>14</sup>; <sup>16</sup>-3 $\beta$ -Acetoxy- $\Delta^5$ -cholesterin-methylester (I)<sup>13)</sup> wurden in 130 cm<sup>3</sup> Feinsprit gelöst und mit 2,00 g eines 2,5-proz. Pd/CaCO<sub>3</sub>-Katalysators unter Wasserstoff geschüttelt. Nach 2<sup>3</sup>/<sub>4</sub> Stunden waren 262 cm<sup>3</sup> Wasserstoff verbraucht, worauf die Hydrierung praktisch zum Stillstand kam. Vom Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand (1,99 g) lieferte, aus Methanol umkristallisiert, 1,205 g Nadeln vom Smp. 108–108,5<sup>0</sup>. Aus den Mutterlaugen liessen sich noch weitere 555 mg des gleichen Produktes isolieren.

Zur Analyse wurde das Präparat noch einmal umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum 15 Stunden bei 70<sup>0</sup> getrocknet. Smp. 108–108,5<sup>0</sup>.

$$[\alpha]_D^{19} = -12,7^0 \quad (e = 0,806 \text{ in Chloroform})$$

3,889 mg Subst. gaben 10,490 mg CO<sub>2</sub> und 3,092 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 73,76 H 9,15% Gef. C 73,61 H 8,90%

<sup>1)</sup> A. Butenandt & U. Westphal, B. **67**, 1440 (1934).

<sup>2)</sup> Dimorphe Form, vgl. A. Butenandt & J. Schmidt, B. **67**, 2088 (1934).

<sup>3)</sup> Vgl. z. B. P. Wieland & K. Miescher, Helv. **32**, 1768 (1949).

<sup>4)</sup> Vgl. z. B. A. Butenandt & U. Westphal, B. **67**, 2085 (1934).

<sup>5)</sup> M. Steiger & T. Reichstein, Helv. **20**, 1164 (1937).

<sup>6)</sup> J. von Euw & T. Reichstein, Helv. **25**, 988 (1942).

<sup>7)</sup> A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé & H. Paul, B. **72**, 1112 (1939).

<sup>8)</sup> C. W. Shoppee, Helv. **23**, 925 (1940).

<sup>9)</sup> Dimorphe Form, vgl. Fussnote 8.

<sup>10)</sup> Pl. A. Plattner, H. Heusser & A. Segre, Helv. **31**, 249 (1948).

<sup>11)</sup> Vgl. den experimentellen Teil dieser Arbeit.

<sup>12)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

<sup>13)</sup> H. Heusser, E. V. Jensen, Nelly Frick & Pl. A. Plattner, Helv. **32**, 1326 (1949).

3 $\beta$ -Acetoxy-5,14-diallo-17-iso-ätiocholensäure-methylester (III)<sup>1</sup>. 23 mg  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Acetoxy-14-allo-17-iso-ätiocholensäure-methylester (IIb) wurden in 10 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und mit 10 mg Platinoxid (Adams) unter Wasserstoff geschüttelt. Nach 2 Stunden kam die Hydrierung zum Stillstand. Vom Katalysator wurde abfiltriert und die Lösung im Vakuum zur Trockene eingedampft. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol schmolz das Hydrierungsprodukt bei 129—130° und zeigte in der Mischprobe mit authentischem 3 $\beta$ -Acetoxy-5,14-diallo-17-iso-ätiocholensäure-methylester (III)<sup>1</sup> keine Schmelzpunktserniedrigung.

$$[\alpha]_D^{14} = +24,1^{\circ} \quad (c = 1,049 \text{ in Chloroform})$$

$\Delta^5$ -3 $\beta$ -Oxy-14-allo-17-iso-ätiocholensäure (II). 1,736 g  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Acetoxy-14-allo-17-iso-ätiocholensäure-methylester (IIb) wurden in 40 cm<sup>3</sup> 5-proz. äthanolischer Kalilauge 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser eingerührt und mit Essigester extrahiert. Die Essigester-Lösung lieferte 92 mg neutrale Anteile, die nicht näher untersucht wurden. Die wässrige Phase wurde mit 2-n. Salzsäure versetzt und mit Essigester extrahiert. Nach Waschen, Trocknen und Eindampfen der Essigester-Lösung konnten 1,349 g der Oxy-Säure II als kristallisierter Rückstand isoliert werden. Eine Probe der Substanz schmolz nach dem Umkristallisieren aus Essigester bei 246—248°.

Anhydrid-acetat. 1,34 g rohe  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Oxy-14-allo-17-iso-ätiocholensäure (II) wurden in 20 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst, mit 10 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid versetzt und bei Zimmertemperatur 12 Stunden aufbewahrt. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch bei 80° im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand (1,517 g) erwies sich in den üblichen Lösungsmitteln als ausserordentlich schwer löslich. Aus viel Essigester lieferte er feine Nadeln, die bei 233—234° schmolzen. Zur Analyse wurde eine Probe noch 2mal aus Essigester umkristallisiert und anschliessend 2 Tage im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Smp. 240—241°.

$$[\alpha]_D^{19} = -2,4^{\circ} \quad (c = 0,589 \text{ in Chloroform})$$

3,562 mg Subst. gaben 9,781 mg CO<sub>2</sub> und 2,802 mg H<sub>2</sub>O  
C<sub>44</sub>H<sub>62</sub>O<sub>7</sub> Ber. C 75,18 H 8,89% Gef. C 74,94 H 8,81%

$\Delta^5$ -3 $\beta$ -Acetoxy-14-allo-17-iso-ätiocholensäure (IIa). 1,5 g rohes  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Acetoxy-14-allo-17-iso-ätiocholensäureanhydrid wurden in einem Gemisch von 100 cm<sup>3</sup> Dioxan und 20 cm<sup>3</sup> Wasser 17 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Verdünnen mit viel Essigester wurden der Lösung die sauren Anteile mit eisgekühlter Natriumcarbonat-Lösung entzogen. Die alkalische Lösung wurde mit 2-n. Schwefelsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Die ätherische Schicht lieferte nach dem Waschen und Trocknen 1,407 g rohe Acetoxy-säure IIa. Im Essigester verblieben 150 mg neutrale Anteile, die nach einer Wiederholung der Operation weitere 103 mg Acetoxy-säure IIa ergaben. Die vereinigten sauren Anteile lieferten aus Essigester 978 mg Nadeln vom Smp. 174—175°. Aus den Mutterlaugen konnten noch weitere 405 mg eines weniger reinen Produktes vom Smp. 170—172° isoliert werden. Zur Analyse wurde eine Probe noch dreimal aus Äther-Pentan umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 70° 48 Stunden getrocknet. Smp. 175—176°.

$$[\alpha]_D^{19} = +4,4^{\circ} \quad (c = 0,478 \text{ in Chloroform})$$

3,670 mg Subst. gaben 9,836 mg CO<sub>2</sub> und 2,898 mg H<sub>2</sub>O  
C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 73,30 H 8,95% Gef. C 73,14 H 8,84%

$\Delta^5$ -3 $\beta$ -Acetoxy-14-allo-17-iso-ätiocholensäure-chlorid (V). 1,383 g  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Acetoxy-14-allo-17-iso-ätiocholensäure (IIa) wurden unter Eiskühlung mit 9 cm<sup>3</sup> Thionylchlorid versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluss über Nacht bei 0° aufbewahrt. Die Lösung wurde im Vakuum bei 20° eingedampft und der Rückstand durch mehrmaliges

<sup>1</sup>) Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki & Kd. Meier, Helv. 29, 942 (1946).



Zusetzen von absolutem Benzol und Abdampfen im Vakuum vom überschüssigen Thionylchlorid befreit. Das rohe Säurechlorid (1,416 g) kristallisierte in Nadeln und schmolz bei langsamem Erhitzen bei 203—210° unter Gelbfärbung; bei raschem Erhitzen lag der Schmelzpunkt unter 160°. Das Säurechlorid ist gut löslich in Benzol, weniger gut in Äther.

$\Delta^5$ -3 $\beta$ -Acetoxy-20-keto-21-diazo-14-allo-17-iso-pregnen (IV). 1,416 g rohes Säurechlorid V wurden in 20 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol gelöst und bei 0° in eine Lösung von 2,73 g Diazomethan in 140 cm<sup>3</sup> Äther eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde bei 0°, 12 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt und anschliessend im Vakuum bei Raumtemperatur zur Trockene eingedampft. Der Rückstand (1,608 g) wurde in Äther aufgenommen, die Lösung filtriert, eingengt und mit Pentan versetzt. Das ausgeschiedene amorphe Pulver schmolz bei 112—115° unter Zersetzung.

$\Delta^5$ -3 $\beta$ -Oxy-20-keto-21-diazo-14-allo-17-iso-pregnen (VI). Das rohe  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Acetoxy-20-keto-21-diazo-14-allo-17-iso-pregnen (IV) wurde in 42 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, mit 21 cm<sup>3</sup> einer 5-proz. methanolischen Kalilauge versetzt und über Nacht bei 20° aufbewahrt. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch bei Zimmertemperatur auf ein kleines Volumen eingengt, mit Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung lieferte nach Waschen, Trocknen und Eindampfen im Vakuum einen amorphen Rückstand, der, aus wenig Äther umgefällt, bei 113—122° unter Zersetzung schmolz. Das Produkt wurde roh weiterverarbeitet.

$\Delta^5$ -3 $\beta$ -Oxy-20-keto-21-acetoxy-14-allo-17-iso-pregnen (VII). Das rohe  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Oxy-20-keto-21-diazo-14-allo-17-iso-pregnen (VI) wurde in 13 cm<sup>3</sup> Eisessig eingetragen, die Lösung langsam auf 90° erwärmt und 30 Minuten bei dieser Temperatur belassen. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum zur Trockene eingengt, der Rückstand in Benzol aufgenommen, die Benzollösung unter Eiskühlung mit 2-n. Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der amorphe, gelbe Rückstand (1,222 g) wurde durch Adsorption an 40 g Aluminiumoxyd (Akt. I—II) gereinigt. Die Benzol-Äther- und Äther-Fractionen lieferten 853 mg des gesuchten 21-Acetoxyketons VII, das nach mehrmaligem Umfällen aus Essigester in Nadeln vom Smp. 192—194° (402 mg) kristallisierte. Zur Analyse wurde das Präparat noch 3mal aus Essigester umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum 60 Stunden bei 85° getrocknet; Smp. 196—197°.

$$[\alpha]_D^{19} = -23,8^{\circ} \quad (c = 0,513 \text{ in Chloroform})$$

3,776 mg Subst. gaben 10,169 mg CO<sub>2</sub> und 3,066 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 73,76 H 9,15% Gef. C 73,49 H 9,09%

14-Allo-17-iso-desoxy-corticosteron-acetat (IX). 130 mg  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Oxy-20-keto-21-acetoxy-14-allo-17-iso-pregnen (VII) wurden mit 2,6 cm<sup>3</sup> absolutem Aceton, 460 mg Aluminium-tert.-butylat, 4,1 cm<sup>3</sup> Benzol und 2,6 cm<sup>3</sup> Äther 20 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Anschliessend wurde mit Benzol verdünnt, die benzolische Lösung mit 2-n. Salzsäure, Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der amorphe Rückstand (124 mg) wurde zur Reinigung an 5 g Aluminiumoxyd (Akt. II—III) adsorbiert. Mit Petroläther-Benzol 1:1 liessen sich 58 mg 14-Allo-17-iso-desoxy-corticosteron-acetat (IX) neben 9 mg Ausgangsmaterial VII eluieren. Das Hauptprodukt, das in allen üblichen Lösungsmitteln ausserordentlich leicht löslich war, lieferte aus wenig Benzol (Kp. 100—110°) 39 mg Nadeln vom Smp. 136—137°. Zur Analyse wurde das Präparat noch 3mal aus Benzol umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 70° 24 Stunden getrocknet; Smp. 138°.

$$[\alpha]_D^{18} = +113,1^{\circ} \quad (c = 0,780 \text{ in Chloroform})$$

3,648 mg Subst. gaben 9,997 mg CO<sub>2</sub> und 2,803 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 74,16 H 8,66% Gef. C 74,03 H 8,53%

Das UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit zeigte ein Maximum bei 241  $\mu$  ( $\log \epsilon = 4,23$ ).

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

## Zusammenfassung.

Es wird ein neues isomeres Desoxy-corticosteron-acetat beschrieben, das sich vom natürlichen Hormon durch cis-Verknüpfung der Ringe C und D und durch Isomerie am Kohlenstoffatom 17 unterscheidet.

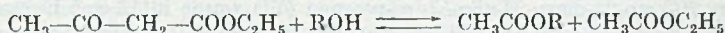
Organisch-chemisches Laboratorium  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

## 163. Nouvelles synthèses de la pseudo-ionone et de la pseudo-irone

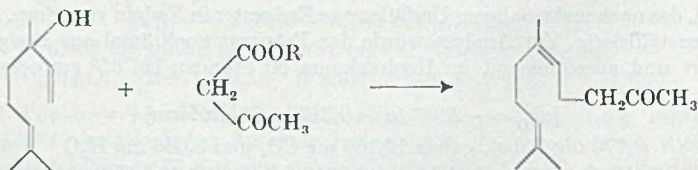
par Charles Tavel.

(8 X 48)<sup>1)</sup>

En cherchant à acétyler certains alcools par le truchement de l'équilibre:

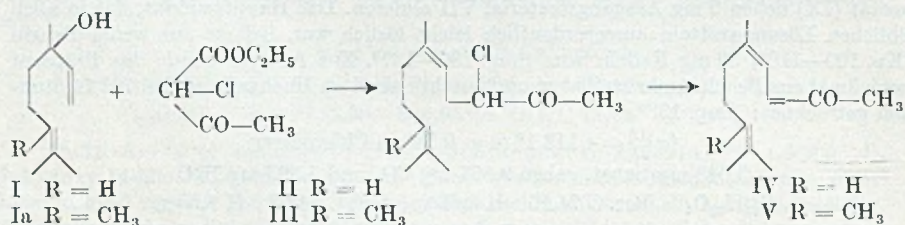


Caroll<sup>2)</sup> découvrait fortuitement une réaction inattendue: le linalol chauffé avec l'ester acétylacétique en présence de faibles quantités d'un catalyseur alcalin fournissait, avec un rendement de 41 %, de la dihydro-pseudo-ionone.



Il pouvait être intéressant, dans le cas de la synthèse de l'irone, de faire usage de cette réaction, à condition de réussir à créer la double liaison manquant en  $\alpha$ - $\beta$ .

Ceci s'est révélé possible par l'emploi, à la place d'ester acétylacétique, d' $\alpha$ -monochloroacétylacétate d'éthyle. On obtient ainsi directement, partant du méthyl-linalol (Ia), l' $\alpha$ -monochloro-hydro-pseudo-irone (III), qui, traitée à la pyridine, livre la pseudo-irone (V).



<sup>1)</sup> Date de dépôt du pli cacheté; ouvert le 8 VI 50 par la rédaction à la demande du déposant, la Maison Firmenich & Cie (Sucr. de Chuit, Naef & Cie), Genève.

<sup>2)</sup> M. F. Caroll, Soc. 1940, 704.

La pseudo-ionone (IV) peut être obtenue par le même procédé<sup>1)</sup>. Elle a été identifiée par sa dinitro-2,4-phénylhydrazone de F. 146—147°. D'autre part, elle livre, par traitement à l'H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, de l' $\alpha$ -ionone, identifiée à son tour par sa p-bromo-phénylhydrazone.

La chloro-hydro-pseudo-ionone (II) ne donne ni dinitrophénylhydrazone, ni semicarbazone cristallisée. Elle se cyclise, de même que la chloro-hydro-pseudo-irone (III), sous l'influence d'acide phosphorique ( $d = 1,65$ ). Il est cependant difficile de scinder l'HCl des produits ainsi obtenus.

Les substances II et III réagissent, d'autre part, violemment avec un excès de méthylate de potassium dissous dans l'alcool. Les produits, ainsi débarrassés de leur chlore, sont homogènes; leurs points d'ébullition sont proches de ceux des pseudo-ionones, ou des pseudo-irones, mais ils n'en possèdent pas les autres constantes, ni les propriétés.

La même synthèse conduit aux  $\alpha$ -monobromocétones, par l'usage, à la place d' $\alpha$ -monochloracétylacétate d'éthyle, du composé bromé correspondant. L'obtention de ces cétones est toutefois plus difficile, par suite de la grande réactivité de l' $\alpha$ -monobromacétylacétate d'éthyle.

### Partie expérimentale.

1°  *$\alpha$ -Monochloro-hydro-pseudo-ionone (II)*. Dans un ballon Vigreux de 250 cm<sup>3</sup>, muni d'un réfrigérant avec récepteur et d'un flacon laveur servant au contrôle du dégagement gazeux, on mélange 79 g de linalol (Brésil) avec 85 g d'éther monochloracétylacétique (obtenu selon Gault & Klees<sup>2)</sup>) et une solution de 0,35 g de potassium dans 5 g d'alcool éthylique absolu. On chauffe; le dégagement gazeux commence vers 105° au bain; vers 130° l'alcool commence à distiller. On pousse peu à peu la température du bain jusqu'à 180°; lorsque le dégagement gazeux a pratiquement cessé, on laisse refroidir, lave à l'eau et au carbonate le contenu du ballon, sèche et distille: 1° 70—125°/11 mm (29,55 g); 2° 89,5°/0,19 mm jusqu'à 95°/0,25 mm (56,90 g); 3° 95—121°/0,3 mm (9,45 g).

$$d_4^{16} = 0,9714; n_D^{17} = 1,4822; RM_D = 66,93; EM_D = +0,75$$

C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> OCl	Calculé C 68,25	H 9,25	Cl 15,50%
Trouvé ..	68,25	9,16	15,28%

2° *Monochloro-hydro-pseudo-irone (III)*. On engage: 98,5 g de méthyl-linalol, 105,5 g d'ester  $\alpha$ -monochloracétylacétique et 0,6 g de K dissous dans 6 g de C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH absolu. On pousse la température jusqu'à 170°. Après lavage et séchage, on distille: 1° 69—90°/10 mm (41,90 g); 2° 89—98°/0,5 mm (78,75 g); 3° résidus (12 g). Le rendement en fraction 2 est de 55,5%.

$$d_4^{25,5} = 0,9665; n_D^{26,5} = 1,4810$$

C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> OCl	Calculé C 69,26	H 9,55	Cl 14,60%
Trouvé ..	69,27	9,48	14,90%

3° *Pseudo-ionone (IV)*. 26 g de chloro-hydro-pseudo-ionone (II) sont chauffés en tube scellé pendant 2 h. 30 à 188° en présence de 28 g de pyridine absolue. Au refroidissement, le chlorure de pyridinium cristallise. On reprend à l'éther et lave soigneusement à

1) Carroll a étendu sa réaction à d'autres alcools  $\alpha, \beta$ -non saturés. Il est donc permis d'admettre que l'utilisation des esters acétylacétiques halogénés est également possible dans ces différents cas, rendant ainsi praticable la synthèse de toute une série de cétones halogénées en position  $\alpha$ , difficilement accessibles par d'autres méthodes.

2) Gault & Klees, Bl. [4] 39, 889 (1926).

l'acide chlorhydrique dilué, puis à l'eau et au carbonate, sèche et distille: 1° 54—79°/0,15 mm (3,82 g); 2° 78,5—91°/0,20 mm (6,92 g); 3° 91—105°/0,4 mm (2 g).

$$d_4^{23} = 0,9003; n_D^{22} = 1,5267$$

$C_{13}H_{20}O$  Calculé C 81,20 H 10,48% Trouvé C 80,88 H 10,45%

*Dinitro-2,4-phénylhydrazone*: Après une recristallisation dans l'alcool méthylique, elle fond à 146—147°. Le point de fusion du mélange avec un échantillon témoin de F. 144—145, est de 145—146°.

$C_{15}H_{24}O_4N_4$  Calculé C 61,27 H 6,50% Trouvé C 61,38 H 6,55%

*Cyclisation*: 1,93 g de IV sont cyclisés en  $\alpha$ -ionone, d'après la méthode usuelle<sup>1)</sup>, par 10 g de  $H_3PO_4$  (d = 1,65). Le produit distille à 65—66°/0,18 mm. Il fournit une p-bromo-phénylhydrazone de F. 132—133°, n'accusant aucun abaissement de F. par mélange avec un échantillon témoin.

$C_{10}H_{14}N_2Br$  Calculé C 63,25 H 6,97% Trouvé C 62,34 H 6,69%

4° *Pseudo-irone (V)*. 30,17 g de III et 28,7 g de pyridine absolue sont chauffés pendant 2 h. 15 à 185°. Après lavage et séchage, on distille: le produit passe de 90°/0,17 mm à 104°/0,19 mm (rendement 45%).

$$d_4^{22,8} = 0,9149; n_D^{22,8} = 1,5142$$

$C_{14}H_{22}O$  Calculé C 81,50 H 10,75% Trouvé C 80,57 H 10,63%

*Cyclisation*: 7,43 g de pseudo-irone (V) sont cyclisés par 37,5 g de  $H_2PO_4$  (d = 1,65)<sup>2)</sup>. Le produit obtenu bout à 71—76,5°/0,11 mm (rendement 65%).

$$d_4^{24} = 0,9317; n_D^{24,2} = 1,4965$$

$C_{14}H_{22}O$  Calculé C 81,50 H 10,75% Trouvé C 81,33 H 10,65%

*Phénylsemicarbazone du produit de cyclisation*: 0,40 g de produit donnent 0,43 g de phénylsemicarbazone F. 164—165°. Recristallisée jusqu'à F. constant: F. 169—170°. En mélange avec la phénylsemicarbazone d' $\alpha$ -irone, le F. n'est pas abaissé.

5° *Cyclisation de la chloro-hydro-pseudo-ionone (II)*. 31 g de II sont cyclisés en présence de 155 g de  $H_3PO_4$  (d = 1,65), exactement comme l' $\alpha$ -ionone ou l' $\alpha$ -irone<sup>2)</sup>. De 83—93°/0,3 mm, il passe 18,65 g d'un produit qui, redistillé, passe à 77,5°/0,15 mm et présente les constantes:

$$d_4^{26} = 1,0547; n_D^{26} = 1,5004; RM_D: \text{calculé pour } C_{13}H_{21}OCl \bar{1} 63,83; \text{trouvé } 64,44$$

$C_{13}H_{21}OCl$  Calculé C 68,25 H 9,25 Cl 15,50%

Trouvé „ 68,78 „ 9,24 „ 15,26%

6° *Cyclisation de la chloro-hydro-pseudo-irone (III)*. 100 g de  $H_3PO_4$  (d = 1,65), dans un ballon à 3 cols avec thermomètre et ampoule d'introduction, sont additionnés lentement de 19,35 g de chloro-hydro-pseudo-irone (III). La température d'introduction, qui est de 23°, est maintenue pendant 15 min. après la fin de l'introduction. Puis on chauffe pendant 30 min. à 50° tout en poursuivant l'agitation. Le produit, après refroidissement, est repris à l'eau et à l'éther, puis lavé à l'eau et au carbonate. Le cœur distille de 98—105°/0,32 mm.

$$d_4^{23,2} = 1,002; n_D^{24} = 1,4885.$$

#### RÉSUMÉ<sup>3)</sup>.

En remplaçant dans la réaction de *Caroll* l'ester acétylacétique par l'ester acétylacétique  $\alpha$ -monochloré, on a réussi à préparer la dihydro-pseudo-ionone et la dihydro-pseudo-irone  $\alpha$ -monochlorées, corps qui se laissent déchlorer respectivement en pseudo-ionone et pseudo-irone. C'est une nouvelle méthode de préparation de certaines cétones  $\alpha$ -halogénées.

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

<sup>1)</sup> H. Schinz, L. Ruzicka, C. F. Seidel & Ch. Tavel, *Helv.* **30**, 1810 (1947).

<sup>2)</sup> Schinz, Ruzicka, Seidel & Tavel, *l. c.*

<sup>3)</sup> Ajouté lors de l'ouverture du pli.

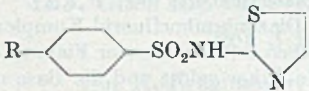
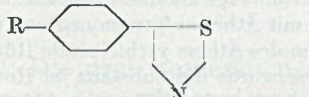
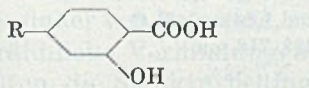
## 164. Über vergleichende Untersuchungen mit $\text{NH}_2$ - und F-Verbindungen

von F. Zuber, E. Sorkin und H. Erlenmeyer.

(9. VI. 50.)

Von den drei Halogenionen besitzt das Fluor die stärksten „basischen“ Eigenschaften, wie aus der Möglichkeit der Herstellung des dem Ammonium- bzw. Hydroxonium- entsprechenden Fluoronium-Perchlorats mit dem Ion  $\text{HFH}^+$  abzuleiten ist<sup>1)</sup>. Es war daher von Interesse, zu erfahren, ob die Ähnlichkeit der Verbindungen mit der  $\text{NH}_2$ -Gruppe und F als Substituenten besonders ausgeprägt ist. Im Zusammenhang mit diesem Problem haben wir deshalb zu den in Tabelle I angegebenen, biologisch wirksamen  $\text{NH}_2$ -Verbindungen die entsprechenden isosteren Fluorverbindungen hergestellt.

Tabelle I.

Verbindung	Grenzkonzentration		Test
	R = $\text{NH}_2$	R = F	
	I $10^{-5}$	IV $>10^{-3}$	St. a.
	II $10^{-7}$	V $10^{-4}$	Tbc.
	III $2,5 \cdot 10^{-6}$	VI $10^{-3}$	Tbc.

Über die Verbindungen IV und V konnten wir keine Angaben in der Literatur finden, Verbindung VI wurde von *H. H. H. Hodgson & J. Nixon*<sup>2)</sup> bereits früher hergestellt und von uns auf einem anderen Wege gewonnen.

Tabelle I enthält weiterhin Angaben über die bakteriostatischen Wirkungen der zu vergleichenden  $\text{NH}_2$ - bzw. Fluor-Verbindungen, sowie die zur Bewertung verwendeten Testmethoden. Die Zahlen geben die für eine totale Hemmwirkung notwendigen Konzentrationen in Mol/Liter an<sup>3)</sup>.

<sup>1)</sup> Siehe z. B. *G. Schwarzenbach*, Allgemeine und anorganische Chemie, Stuttgart 1948, S. 245.

<sup>2)</sup> Soc. 1929, 1632.

<sup>3)</sup> Über andere Isostere zur Verbindung II bzw. V siehe *H. Erlenmeyer, J. Eckenstein, E. Sorkin & H. Meyer*, Helv. 33, 1271 (1950).

Die Darstellung der Fluor-Verbindungen erfolgte nach der Methode von *Schiemann*<sup>1)</sup> aus den entsprechenden Aminen.

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

**Diazoniumborfluorid-Komplex des Sulfathiazols.** 12,5 g Sulfathiazol wurden in 12,5 cm<sup>3</sup> konz. HCl und 55 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst. Zur gekühlten und mechanisch gerührten Lösung wurde langsam eine Lösung von 3,5 g Natriumnitrit in wenig Wasser zugefügt. Daneben wurden 3,4 g Borsäure in 7 g 60-proz. Flußsäure gelöst und nach Abkühlung in das rote Diazotierungsgemisch gegeben. Der gebildete voluminöse, gelbbraune Niederschlag wurde nach weiterem halbstündigem Rühren filtriert, mehrmals mit Alkohol und Äther gewaschen und mehrere Tage im Schwefelsäureexsikkator getrocknet. Ausbeute 11,5 g (76% d. Th.). Zersp. 115°.

**2-(p-Fluorbenzol-sulfonamido)-thiazol (IV).** Das Diazoniumborfluorid wurde in einem mit Luftkühler versehenen Kolben gebracht und an einem Punkte erhitzt. Die Zersetzung beginnt sofort und breitet sich über das ganze Salz aus. Zum Schluss wurde der Kolben noch 1 Minute auf freier Flamme erhitzt. Das erkalte Reaktionsgemisch wurde in Alkohol gelöst und nach dem Aufkochen mit Tierkohle wurde die filtrierte Lösung eingedampft. Gelbe Kristalle vom Smp. 155°. Zur Analyse wurde wiederholt aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Smp. 174°. Ausbeute 500 mg (5% d. Th.).

4,740 mg Subst. gaben 7,320 mg CO<sub>2</sub> und 1,200 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>FS<sub>2</sub> Ber. C 41,86 H 2,71% Gef. C 42,14 H 2,83%

Der Fluornachweis mit der Zirkon-Alizarin-Methode war positiv.

**Diazoniumborfluorid-Komplex des 5-(p-Aminophenyl)-thiazols.** 1 g 5-(p-Aminophenyl)-thiazol (II) wurde in 1,5 cm<sup>3</sup> konz. HBF<sub>4</sub> gelöst und mit 0,2 g Natriumnitrit diazotiert. Der durch Filtration isolierte, gelb gefärbte Diazoniumborfluorid-Komplex zersetzt sich unter Verpuffung bei 135—137°. Ausbeute 0,65 g (90% d. Th.).

**5-(p-Fluorphenyl)-thiazol (V).** 0,5 g des Diazoniumborfluorid-Komplexes wurden mit 2—3 g Diphenyl gemischt in einem Rundkolben mit leuchtender Flamme erwärmt. Nach vollständiger Reaktion wurde die Masse in Äther gelöst und die Base mit Salzsäure extrahiert. Die salzsaure Lösung wurde mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Wasserdampf destilliert. Das übergehende Öl wurde mit Äther aufgenommen und die Lösung über KOH getrocknet. Der nach dem Verdampfen des Äthers verbleibende Rückstand wurde aus Petroläther umkristallisiert. Zur Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 60—70° Blocktemperatur destilliert. Ausbeute 0,12 g (13% d. Th.). Smp. 35—37°.

3,538 mg Subst. gaben 7,810 mg CO<sub>2</sub> und 1,048 mg H<sub>2</sub>O

3,556 mg Subst. gaben 0,255 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 718 mm)

C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>NFS Ber. C 60,35 H 3,34 N 7,82%

Gef. „ 60,24 „ 3,32 „ 7,84%

**p-Fluorsalicylsäure-methylester.** 25 g p-Aminosalicylsäure-methylester wurden mit 30 cm<sup>3</sup> Wasser und 35 g konz. Salzsäure vermischt und bei -15° mit 11 g Natriumnitrit in 45 cm<sup>3</sup> Wasser diazotiert. Dazu wurde eine Lösung von 10 g Borsäure in 20 g 60-proz. Flußsäure gegeben. Der braune Niederschlag wurde filtriert, gewaschen und getrocknet. Ausbeute an Diazoniumborfluorid-Komplex 17 g. Zersetzungstemperatur 93°.

13,5 g des Diazoniumborfluorids wurden wie beschrieben zersetzt. Die Reaktionsmasse wurde mit Wasserdampf destilliert. Aus dem Destillat kristallisierte der gesuchte p-Fluorsalicylsäure-methylester. Ausbeute 2,7 g (31% d. Th., bezogen auf Diazoniumborfluorid).

Zur Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum sublimiert. Farblose Kristalle vom Smp. 39—40°.

4,367 mg Subst. gaben 9,000 mg CO<sub>2</sub> und 1,680 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>O<sub>3</sub>F Ber. C 56,40 H 4,10% Gef. C 56,24 H 4,31%

<sup>1)</sup> Organic Reactions v, 193; vgl. Org. Synth. Coll. Vol. 2, 299 (1947); B. 60, 1186 (1927).

<sup>2)</sup> Sämtliche Schmelzpunkte sind im Kupferblock bestimmt und unkorrigiert.

p-Fluorsaliecyssäure (VI). 2,5 g p-Fluorsaliecyssäureester wurden in einem Überschuss eines Gemisches gleicher Teile Methanol und 2-n. Natronlauge gelöst und einen Tag bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach der für Säuren üblichen Aufarbeitung wurden schliesslich 1,7 g (74% d. Th.) p-Fluorsaliecyssäure erhalten. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 50–60° sublimiert (geringe Decarboxylierung). Smp. 185°.

3,791 mg Subst. gaben 7,412 mg CO<sub>2</sub> und 1,180 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>O<sub>3</sub>F Ber. C 53,84 H 3,20% Gef. C 53,36 H 3,48

Die Mikroanalysen verdanken wir zum Teil dem mikroanalytischen Laboratorium der *CIBA Aktiengesellschaft* (Dr. H. Gysel), zum Teil dem mikroanalytischen Laboratorium der Chemischen Anstalt.

Wir möchten an dieser Stelle der *CIBA Aktiengesellschaft* sowie Herrn Dr. H. Meyer von der Hygienischen Anstalt der Universität Basel für die biologische Prüfung der Verbindungen danken.

### Zusammenfassung.

Es werden die Eigenschaften des 2-(p-Fluorbenzol-sulfonamido)-thiazols, des 5-(p-Fluorphenyl)-thiazols und der p-Fluorsaliecyssäure beschrieben.

Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel.

## 165. Über die tuberkulostatische Wirkung von Derivaten der 3 isomeren Phenylthiazole

von H. Erlenmeyer, J. Eckenstein, E. Sorkin und H. Meyer.

(10. VI. 50.)

Die drei isomeren p-Amino-phenyl-thiazole besitzen, wie früher berichtet wurde<sup>1)</sup>, eine sehr starke tuberkulostatische Wirkung. Es war daher von Interesse, zu diesen Thiazolderivaten isostere und strukturähnliche Verbindungen herzustellen, um so die Möglichkeit zu erhalten, die Strukturbedingtheit dieser Eigenschaft zu überprüfen. Wir berichten im folgenden über die Synthese und über die chemischen Eigenschaften einer grösseren Zahl analoger Verbindungen. Tabelle I enthält die in diesem Zusammenhang von uns nach den üblichen Methoden neu hergestellten Thiazolderivate.

Die bakteriostatische Aktivität dieser neuen Verbindungen, sowie der schon bekannten Thiazolderivate: 2-(p-Amino-phenyl)-thiazol, 2-(p-Oxy-phenyl)-thiazol, 2-Phenylthiazol, 4-(p-Amino-phenyl)-thiazol, 4-(p-Oxy-phenyl)-thiazol, 4-Phenylthiazol, 5-(p-Amino-phenyl)-thiazol und 5-Phenylthiazol gegenüber Tbc-Kulturen in *Lockemann-Nährlösung* ist der Tabelle II zu entnehmen. Angegeben ist die Konzentration (d. i. c Mol im Liter als  $-\log c = p_c$ ), die noch eine totale Hemmung bewirkt. Interessant ist an den Ergebnissen, dass die

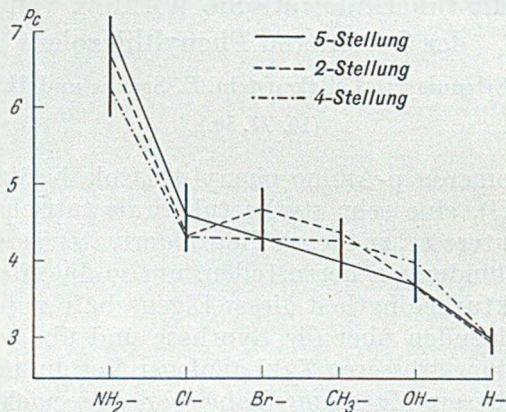
<sup>1)</sup> H. Erlenmeyer, C. Becker, E. Sorkin, H. Bloch & E. Suter, Helv. 30, 2058 (1947).

drei isomeren Phenylthiazole inaktiv sind, während bei den angegebenen in p-Stellung substituierten Derivaten eine merkliche wachstumshemmende Wirkung gegenüber Tbc-Oberflächenkulturen in *Lockemann*-Nährlösung vorhanden ist.

Tabelle I.

Formel	X	Schmelzpunkt
	Cl Br CH <sub>3</sub>	38,5—40° 52—53° flüssig; Sdp. 146—147°/10 mm
	Cl Br CH <sub>3</sub>	64° 76—77° 66—67°
	Cl Br CH <sub>3</sub> OH	43—44° 66—67° 87° 235—237°

Tabelle II.



Die Deutung dieser Beobachtung kann einmal darin gesucht werden, dass die Substituenten —Cl, —OH, —NH<sub>2</sub> und —CH<sub>3</sub> Haftstellen<sup>1)</sup> darstellen und auf diese Weise für die Wirkung verantwortlich

<sup>1)</sup> Dass auch die CH<sub>3</sub>-Gruppe ähnlich wie —Cl, —OH, —NH<sub>2</sub>, bei denen durch die übliche Oktett-Schreibweise Elektronenpaare für die Ausbildung von Koordinationsbindungen sichtbar gemacht werden, sich koordinierend betätigen kann, trotzdem bereits die für Kohlenstoff charakteristische „maximale“ Koordinationszahl 4 vorliegt, wird durch die Struktur des Tetramethylplatins (siehe *R. E. Rundle & J. H. Sturdivant, Am. Soc. 69, 1564 (1947)*) und des dimeren Trimethylaluminiums wahrscheinlich, in denen die CH<sub>3</sub>-Gruppe als Ganzes ähnlich wie —Cl in den entsprechenden Verbindungen die Koordinationszahl 2 besitzt. Siehe auch *H. G. Grimm, Z. El. Ch. 31, 480 (1925)*.



sind. Andererseits ist aber auch denkbar, dass die für die Wirkung notwendigen p-ständigen Substituenten in der Struktur des Restes  $-C_6H_4-C_3H_2NS$  eine für die Aktivität notwendige Veränderung verursachen.

Als eine weitere in diese Reihe einzuordnende Verbindung stellten wir noch das 2-(p-Aminophenyl)-oxazol nach den Angaben von *J. Rosenbaum & W. E. Cass*<sup>1)</sup> her. Die biologische Prüfung ergab für diese Verbindung eine totale Wachstumshemmung der Tbc-Kulturen in *Lockemann*-Nährlösung bei einer Konzentration von  $10^{-6}$  Mol im Liter. Der Ersatz von -S- durch -O- verursachte demnach nur eine unwesentliche Wirkungsverminderung.

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

Übliche Aufarbeitung bedeutet: Nach dem Abdampfen des Alkohols und Lösen des Rückstandes in 2-n. HCl wird durch Ausäthern und, wenn nötig, Filtrieren gereinigt. Aus der sauren Lösung wird mit Soda die Base in Freiheit gesetzt und durch Ausäthern oder Abnutschen isoliert.

2-(p-Chlor-phenyl)-thiazol. Zu 6,9 g p-Chlorthiobenzamid<sup>3)</sup>, bereitet aus p-Chlorbenzoesäure-nitril<sup>4)</sup> in 150 cm<sup>3</sup> Alkohol, wurden 10 g (berechnet 5 g) depolymerisierter Bromacetaldehyd gegeben, wobei sich das Reaktionsgemisch erwärmte. Nach 2½stündigem Kochen unter Rückfluss wurde wie üblich aufgearbeitet. Das abgenutzte Rohprodukt lieferte nach der Reinigung durch Sublimation bei 11 mm und 90–100° Badtemperatur weisse Nadeln vom Smp. 38,5–40°. Ausbeute 51% der Theorie.

4,952 mg Subst. gaben 10,08 mg CO<sub>2</sub> und 1,38 mg H<sub>2</sub>O

3,997 mg Subst. gaben 0,268 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (27°, 739 mm)

C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>NCIS Ber. C 55,24 H 3,09 N 7,16%

(195,66) Gef. ,, 55,52 ,, 3,12 ,, 7,42%

Pikrat: Gelbe Nadelchen aus Alkohol vom Smp. 154,5–156°.

4,890 mg Subst. gaben 0,574 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 741 mm)

C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub>CIS Ber. N 13,19% Gef. N 13,20%

2-(p-Bromphenyl)-thiazol. In eine Lösung von 4,4 g p-Bromthiobenzamid<sup>5)</sup> in 100 cm<sup>3</sup> Alkohol wurde das Destillat von 10 g Bromacetaldehyd eingetropft und die Kondensation durch 2stündiges Kochen unter Rückfluss vervollständigt. Nach der üblichen Aufarbeitung resultierten 2,6 g. Nach dem Sublimieren bei 12 mm und 90–100° Badtemperatur wurde das 2-(p-Bromphenyl)-thiazol in weissen Nadeln vom Smp. 52–53° erhalten. Ausbeute 47%.

4,436 mg Subst. gaben 7,36 mg CO<sub>2</sub> und 1,07 mg H<sub>2</sub>O

3,810 mg Subst. gaben 0,188 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 739 mm)

C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>NBrS Ber. C 45,01 H 2,52 N 5,83%

(240,12) Gef. ,, 45,27 ,, 2,70 ,, 5,53%

Pikrat: Aus alkoholischer Lösung gewonnen und aus Alkohol umkristallisiert. Gelbe Plättchen vom Smp. 161–163°.

2,680 mg Subst. gaben 0,284 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 746 mm)

C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub>BrS Ber. N 11,94% Gef. N 12,03%

<sup>1)</sup> Am. Soc. 64, 2444 (1942).

<sup>2)</sup> Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

<sup>3)</sup> K. Kindler & A. Treu, A. 450, 8 (1926).

<sup>4)</sup> H. T. Clarke & R. R. Read, Org. Synth., Coll. Vol. I, 500 (1932).

<sup>5)</sup> F. Saulmann, B. 33, 2636 (1900).

2-(p-Tolyl)-thiazol. 6 g p-Tolylsäure-thio-amid in 150 cm<sup>3</sup> Alkohol wurden mit 6 g depolymerisiertem Bromacetaldehyd versetzt, wobei die Reaktion unter Selbsterwärmung einsetzte. Es wurde 3 Stunden unter Rückfluss gekocht, dann wie üblich aufgearbeitet und so 6 g rohes 2-(p-Tolyl)-thiazol gewonnen. Zweimalige Destillation im Vakuum ergab 3,4 g vom Sdp. 150—151°/14 mm. Das reine 2-(p-Tolyl)-thiazol ist eine schwach gelblich gefärbte, leicht ölige Flüssigkeit vom Sdp. 146—147° (10 mm). Ausbeute 2,5 g (36% der Theorie).

3,552 mg Subst. gaben 8,94 mg CO<sub>2</sub> und 1,64 mg H<sub>2</sub>O  
 0,633 mg Subst. gaben 0,415 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19°, 730 mm)  
 C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NS Ber. C 68,53 H 5,18 N 7,99%  
 (175,24) Gef. .. 68,69 .. 5,17 .. 7,72%

Pikrat: Wie üblich bereitet und aus Alkohol umkristallisiert. Gelbe Prismen vom Smp. 159°.

2,629 mg Subst. gaben 0,327 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 735 mm)  
 C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub>S (404,35) Ber. N 13,86% Gef. N 13,84%

4-(p-Chlorphenyl)-thiazol. Dieser schon von *Becker*<sup>1)</sup> aus dem 4-(p-Aminophenyl)-thiazol bereitete Körper wurde von uns auf einem andern Weg dargestellt. In 100 cm<sup>3</sup> Alkohol lässt man 4,7 g p-Chlor- $\omega$ -bromacetophenon und ca. 2,5 g Thioformamid 2 Stunden auf dem Wasserbad kochen. Nach zweimaliger Sublimation des Rohproduktes bei 14 mm und 100—120° Badtemperatur lag der Smp. bei 64°. Ausbeute 41% der Theorie. *Becker* fand für dieselbe auf anderem Weg dargestellte Verbindung den Smp. 53—54°. Bei der Nachkontrolle lag nun der Schmelzpunkt sowie der Mischschmelzpunkt bei 64°. Aus der Schmelze der beiden Verbindungen kristallisierte zumeist die tiefer schmelzende Modifikation aus, durch Impfen mit höher schmelzenden Kristallen ging sie in die bei 64° schmelzende Modifikation über.

3,919 mg Subst. gaben 7,92 mg CO<sub>2</sub> und 1,12 mg H<sub>2</sub>O  
 5,416 mg Subst. gaben 0,347 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 741 mm)  
 C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>NCIS Ber. C 55,24 H 3,09 N 7,16%  
 (195,66) Gef. .. 55,14 .. 3,20 .. 7,23%

Pikrat: Smp. 159—160°, aus Alkohol.

2,590 mg Subst. gaben 0,301 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (25°, 746 mm)  
 C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub>ClS (424,77) Ber. N 13,19% Gef. N 13,08%

4-(p-Bromphenyl)-thiazol. Die durch 3stündiges Erhitzen auf dem Wasserbad durchgeführte Kondensation von 4 g p-Brom- $\omega$ -bromacetophenon mit ca. 2 g Thioformamid in 50 cm<sup>3</sup> Alkohol ergab nach der üblichen Aufarbeitung 1,95 g (56,5% der Theorie) eines schon ziemlich reinen Produktes. Nach zweimaliger Sublimation bei 13 mm und 120—130° Badtemperatur lag der Smp. bei 76—77°.

4,960 mg Subst. gaben 8,15 mg CO<sub>2</sub> und 1,20 mg H<sub>2</sub>O  
 3,740 mg Subst. gaben 0,185 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°, 739 mm)  
 C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>NBrS Ber. C 45,01 H 2,52 N 5,83%  
 (240,12) Gef. .. 44,84 .. 2,71 .. 5,53%

Pikrat: Blättchen aus Alkohol, Smp. 160—161°.

3,121 mg Subst. gaben 0,335 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 748 mm)  
 C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub>BrS (469,23) Ber. N 11,94% Gef. N 12,18%

4-(p-Tolyl)-thiazol. Eine ätherische Lösung von ca. 3 g Thioformamid wurde in der Kälte fast zur Trockne eingedampft und dann 100 cm<sup>3</sup> Alkohol und 4,3 g  $\omega$ -Brom-p-methyl-acetophenon zugegeben. Die sofort einsetzende Reaktion wurde durch 2stündiges Erhitzen auf dem Wasserbad zu Ende geführt.

1) Dissertation *C. Becker*, Basel 1948.

Aus dem wie üblich aufgearbeiteten Rohprodukt (2,35 g) sublimierte bei 13 mm Druck und 100–110° das reine 4-(p-Tolyl)-thiazol in weissen Kristallen vom Smp. 66–67°. Ausbeute 48,5%.

4,390 mg Subst. gaben 11,03 mg CO<sub>2</sub> und 2,07 mg H<sub>2</sub>O

3,53 mg Subst. gaben 0,248 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (25°, 741 mm)

C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NS Ber. C 68,53 H 5,18 N 7,99%

(175,24) Gef. ,, 68,55 ,, 5,28 ,, 7,85%

Pikrat: Gelbe Nadeln aus Alkohol, Smp. 139–140°.

3,204 mg Subst. gaben 0,388 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 743 mm)

C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub>S (404,35) Ber. N 13,86% Gef. N 13,66%

5-(p-Chlorphenyl)-thiazol. 0,9 g 5-(p-Aminophenyl)-thiazol<sup>1)</sup> wurden in Salzsäurelösung diazotiert und mit 2 g Kupfer(I)chlorid versetzt. Nach Aufhören der Gasentwicklung wurde auf dem Wasserbad kurz erwärmt, dann mit Soda neutralisiert und mit Wasserdampf destilliert. Das übergelassene Öl erstarrte in der Kälte und konnte durch Vakuumsublimation bei 95–110° gereinigt werden. Smp. 43–44°. Ausbeute 0,52 g (52% der Theorie).

4,056 mg Subst. gaben 8,22 mg CO<sub>2</sub> und 1,138 mg H<sub>2</sub>O

4,420 mg Subst. gaben 0,278 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (27°, 740 mm)

C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>NCIS Ber. C 55,24 H 3,09 N 7,16%

(424,77) Gef. ,, 55,31 ,, 3,14 ,, 6,97%

Pikrat: Aus Alkohol, Smp. 169–170°.

2,284 mg Subst. gaben 0,275 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (26°, 742 mm)

C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub>ClS (424,77) Ber. N 13,19% Gef. N 13,42%

5-(p-Bromphenyl)-thiazol. Wurden 1,1 g 5-(p-Aminophenyl)-thiazol in Bromwasserstoffsäurelösung diazotiert, mit 2 g frisch gefälltem Kupfer versetzt und nach beendeter Reaktion kurz erwärmt, so konnten aus der mit Soda neutralisierten Lösung durch Ausäthern und Wasserdampfdestillation des Ätherrückstandes 0,67 g (45% der Theorie) eines sehr reinen Präparates gewonnen werden. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther schmolz das 5-(p-Bromphenyl)-thiazol bei 66–67°.

3,981 mg Subst. gaben 0,208 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 753 mm)

C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>NBrS (240,12) Ber. N 5,83% Gef. N 5,97%

Pikrat: Smp. 182–183°, aus Alkohol.

3,324 mg Subst. gaben 0,348 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 744 mm)

C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub>BrS (469,23) Ber. N 11,94% Gef. N 11,86%

5-(p-Tolyl)-thiazol. 2,65 g p-Methyl- $\omega$ -amino-acetophenon-hydrochlorid<sup>2)</sup> wurden mit 12 g 100-proz. Ameisensäure und 0,8 g wasserfreiem Natriumformiat 4 Stunden unter Rückfluss gekocht. Dann wurde eingedampft und der Rückstand 3mal mit je 15 cm<sup>3</sup> Äther extrahiert. Nach Abdestillieren des Äthers blieben 1,1 g (43,5% der Theorie) rohes  $\omega$ -Formamino-p-methyl-acetophenon zurück. Diese in der Literatur nicht beschriebene Verbindung wurde jedoch nicht rein dargestellt, sondern direkt mit 2 g Phosphorpentasulfid auf dem Wasserbad erwärmt. Nach 10 Minuten war die Reaktion beendet. Es wurde mit wenig Wasser versetzt, dann mit 100 cm<sup>3</sup> Salzsäure (1:1) erwärmt und die Lösung filtriert. Aus dem alkalisch gemachten Filtrat konnte mit Wasserdampf das 5-(p-Tolyl)-thiazol abgetrieben werden. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Petroläther resultierten 410 mg 5-(p-Tolyl)-thiazol (38% der Theorie) vom Smp. 87°.

3,822 mg Subst. gaben 9,63 mg CO<sub>2</sub> und 1,678 mg H<sub>2</sub>O

4,059 mg Subst. gaben 0,290 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (27°, 741 mm)

C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NS Ber. C 68,51 H 5,14 N 7,99%

(175,24) Gef. ,, 68,76 ,, 4,91 ,, 7,93%

<sup>1)</sup> Dissertation C. Becker, Basel 1948.

<sup>2)</sup> H. Ryan, B. 31, 2132 (1898).

5-(p-Oxyphenyl)-thiazol. 0,9 g 5-(p-Aminophenyl)-thiazol wurden in schwefelsaurer Lösung diazotiert und nach Eintropfen in 50-proz. Schwefelsäure von 60° 10 Minuten im Sieden gehalten. Nach Erkalten wurde genau neutralisiert, das ausgefallene 5-(p-Oxyphenyl)-thiazol abgetrennt und aus Essigester umkristallisiert. Ausbeute 580 mg (64% der Theorie). Smp. 235—236°.

4,121 mg Subst. gaben 9,242 mg CO<sub>2</sub> und 1,460 mg H<sub>2</sub>O

3,674 mg Subst. gaben 0,261 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (27°, 741 mm)

C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>ONS Ber. C 60,99 H 3,98 N 7,90%

(177,21) Gef. „ 61,20 „ 3,97 „ 7,88%

Die Mikroanalysen verdanken wir zum Teil dem mikroanalytischen Laboratorium der Chemischen Anstalt (*E. Thommen* und *V. Grieder*), zum Teil dem mikroanalytischen Laboratorium der *CIBA Aktiengesellschaft* (*Dr. H. Gysel*).

Wir möchten auch an dieser Stelle der *CIBA Aktiengesellschaft* und der *J. Brodbeck-Sandreuter-Stiftung* für die Unterstützung der Untersuchungen unseren verbindlichsten Dank sagen.

### Zusammenfassung.

Es wird eine Reihe von in p-Stellung substituierten Derivaten der drei isomeren Phenylthiazole beschrieben. Einige dieser Verbindungen hemmen Tbc-Kulturen in *Lockemann-Nährlösung*.

Anstalt für anorganische Chemie und Hygienische Anstalt  
der Universität Basel.

## 166. Untersuchungen über Organextrakte und Harn.

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

### Über die biochemische Oxydation von $\beta$ -Jonon im Tierkörper

von V. Prelog und H. L. Meier

(16. VI. 50.)

In unserem Laboratorium wurden in der letzten Zeit<sup>2)</sup> aus dem Harn von trächtigen Stuten mehrere Jonon-Derivate isoliert, die in 5-Stellung eine Oxy- oder Keto-Gruppe tragen. Einige von diesen Verbindungen konnten auch im Castoreum aus der Riechdrüse des Bibers nachgewiesen werden<sup>3)</sup>. In einer der früheren Mitteilungen<sup>4)</sup> wurde die Ansicht ausgesprochen, dass es sich wahrscheinlich um Abbauprodukte der Carotinoide handelt. Carotinoide dürften zu den Jonon-Derivaten aus Harn in einem ähnlichen Verhältnis stehen wie

<sup>1)</sup> 17. Mitt. Helv. **32**, 2435 (1949).

<sup>2)</sup> Vgl. V. Prelog, J. Führer, R. Hagenbach & R. Schneider, Helv. **31**, 1799 (1948); V. Prelog & R. Schneider, Helv. **32**, 1632 (1949); V. Prelog & B. Vaterlaus, Helv. **32**, 2082 (1949).

<sup>3)</sup> Vgl. E. Lederer, V. Prelog & R. Schneider, Helv. **31**, 2133 (1948).

<sup>4)</sup> Helv. **31**, 1804 (1948).

die Sterine zu den Harn-Steroiden. Wenn die aus Harn isolierten Jonon-Derivate durch Abbau aus den Carotinoiden sich bilden sollten, so stellt sich die Frage, ob die Sauerstoff-Funktion in Stellung 5 aus dem Carotinoid (z. B. aus Xanthophyll) stammt, oder ob sie durch biochemische Oxydation im Tierkörper eingeführt worden ist.

H. J. Bielig & A. Hayasida<sup>1)</sup> stellten fest, dass nach Verfütterung von  $\beta$ -Jonon an Kaninchen neben Reduktionsprodukten auch Oxy-Derivate des Jonons und des Jonols im Harn ausgeschieden werden und dass demnach die Säugetiere in Verbindungen vom Jonon-Typus eine Oxy-Gruppe einführen können. Da nach der Ozonisierung der isolierten öligen Oxy-jonone Brenztraubensäure erhalten werden konnte, kam das dem Carbonyl benachbarte Methyl als Träger der neu eingetretenen Oxy-Gruppe nicht in Betracht. Bielig & Hayasida nahmen deshalb an, dass diese letztere an der Methyl-Gruppe in Stellung 3 sitzt. Ein Beweis für eine solche Lage wurde jedoch nicht erbracht.

Da wir wegen unserer Untersuchungen über die Jonon-Derivate im tierischen Organismus am Verlauf der biochemischen Oxydationen von Jononen im Tierkörper interessiert waren, wiederholten wir die Versuche von Bielig & Hayasida, um die neu eingetretene Sauerstoff-Funktion genauer zu lokalisieren, was uns auch tatsächlich gelang.

Wir haben die aus dem Harn von mit  $\beta$ -Jonon gefütterten Kaninchen isolierten neutralen, ätherlöslichen Anteile zuerst mit Girard-Reagens T behandelt und so die Carbonyl-Verbindungen von den nicht reagierenden Anteilen abgetrennt. Beide Fraktionen wurden darauf für sich sorgfältig an Aluminiumoxyd chromatographiert. Aus den mit Girard-Reagens T reagierenden Anteilen konnte dabei ein kristallines Diketon  $C_{13}H_{18}O_2$  und ein öliges Oxy-keton  $C_{13}H_{20}O_2$  isoliert werden.

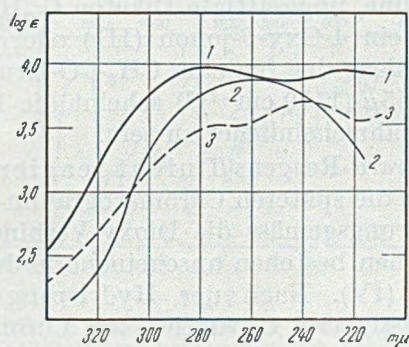


Fig. 1.

Absorptionsspektren im UV.: 1. 4-Oxo- $\beta$ -jonon (II); 2. 4-Oxo- $\beta$ -jonol (III) oder 4-Oxy- $\beta$ -jonon; 3. „4-Oxy- $\beta$ -jonol“-Fraktion.

<sup>1)</sup> Z. physiol. Ch. 266, 99 (1940).

Das Diketon  $C_{13}H_{18}O_2$  gab ein Bis-(phenyl-semicarbazon) und ein Bis-(2,4-dinitrophenyl-hydrizon). Das Absorptionsspektrum im UV. (Fig. 1, Kurve 1) zeigte, dass es sich um eine Verbindung mit der Gruppierung  $O=C-C=C-C=C-C=O$  handelt<sup>1</sup>). Bei der Hydrierung mit einem Platinoxid-Katalysator in Eisessig nahm das Diketon etwas mehr als 4 Mol Wasserstoff auf. Das Hydrierungsprodukt wurde zuerst mit verdünnter methanolischer Kalilauge erwärmt, um die während der Hydrierung eventuell entstandenen Acetate zu verseifen, und dann mit Chrom(VI)-oxyd in Eisessig oxydiert. Das dabei erhaltene gesättigte Diketon  $C_{13}H_{22}O_2$  war identisch mit dem von *V. Prelog & H. Frick*<sup>2</sup>) hergestellten 4-Oxo-tetrahydro-jonon. Die kristallinen Derivate, das Bis-(phenyl-semicarbazon) und das Bis-(2,4-dinitrophenyl-hydrizon), der beiden Diketone schmolzen bei derselben Temperatur und gaben keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die Absorptionsspektren im IR. der sorgfältig über die Bis-(phenylsemicarbazone) gereinigten flüssigen Diketone (Fig. 2, Kurven 3 und 4) waren ebenfalls identisch. Beide Präparate zeigten eine starke Bande bei etwa  $3\mu$ , was auf die Anwesenheit einer Oxy-Gruppe hinweist. Es ist wahrscheinlich, dass es sich um Tautomerie zwischen dem Diketon Va und dem bicyclischen Oxy-keton Vb handelt. Dieses letztere kann aus sterischen Gründen (*Bredt'sche Regel*) nicht leicht Wasser abspalten und gibt in saurem Medium mit Carbonyl-Reagentien wieder die Derivate des Diketons zurück.

Bei dem aus Harn isolierten ungesättigten Diketon  $C_{13}H_{18}O_2$  handelt es sich demnach um das 4-Oxo- $\beta$ -jonon (II).

Das ölige Oxy-keton  $C_{13}H_{20}O_2$  liefert ein Phenyl-semicarbazon. Es besitzt ein Absorptionsspektrum im UV., welches auf die Gruppierung  $C=C-C=C-C=O$  hinweist (Fig. 1, Kurve 2)<sup>1</sup>). Im Absorptionsspektrum im Infrarot (Fig. 2, Kurve 2) ist zum Unterschied von dem Absorptionsspektrum des Diketons  $C_{13}H_{18}O_2$  (Fig. 2, Kurve 1) eine starke Bande bei  $3\mu$  anwesend, welche für eine Oxy-Gruppe charakteristisch ist. Durch Oxydation nach *Oppenauer* geht das Oxy-keton in das kristalline, ungesättigte Diketon  $C_{13}H_{18}O_2$  über. Es liegt demnach entweder ein 4-Oxy- $\beta$ -jonon (III) oder ein 4-Oxo- $\beta$ -jonol vor. Wegen des Fehlens der für eine  $CH_3-CO$ -Gruppe charakteristischen Bande bei  $8,55\mu$  ( $1170\text{ cm}^{-1}$ )<sup>3</sup>) scheint die Konstitution eines 4-Oxo- $\beta$ -jonols wahrscheinlicher zu sein.

Von den mit *Girard*-Reagens T nicht reagierenden Anteilen haben wir besonders die späteren Chromatogramm-Fractionen untersucht, welche erfahrungsgemäss die Dioxy-Verbindungen enthalten. Diese öligen Fractionen bestehen anscheinend in der Hauptsache aus 4-Oxy- $\beta$ -jonolen (IV). Nach der Hydrierung mit Platinoxid-Katalysator in Eisessig und Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd wurde

<sup>1</sup>) Bemerkenswert ist das verhältnismässig kurzwellige Absorptionsmaximum mit einer niedrigen Extinktion, was sehr wahrscheinlich auf eine sterische Hinderung der Konjugation zurückzuführen ist; vgl. dazu *E. A. Braude & Mitarb., Soc. 1949, 1890.*

<sup>2</sup>) *Helv. 31, 2136 (1948).*

<sup>3</sup>) *Vgl. Hs. H. Günthard & L. Ruzicka, Helv. 32, 2130 (1949).*

daraus ebenfalls das 4-Oxo-tetrahydro-jonon erhalten, während das Absorptionsspektrum im UV. auf die Anwesenheit von konjugierten ungesättigten Verbindungen hinweist (Fig. 1, Kurve 3).

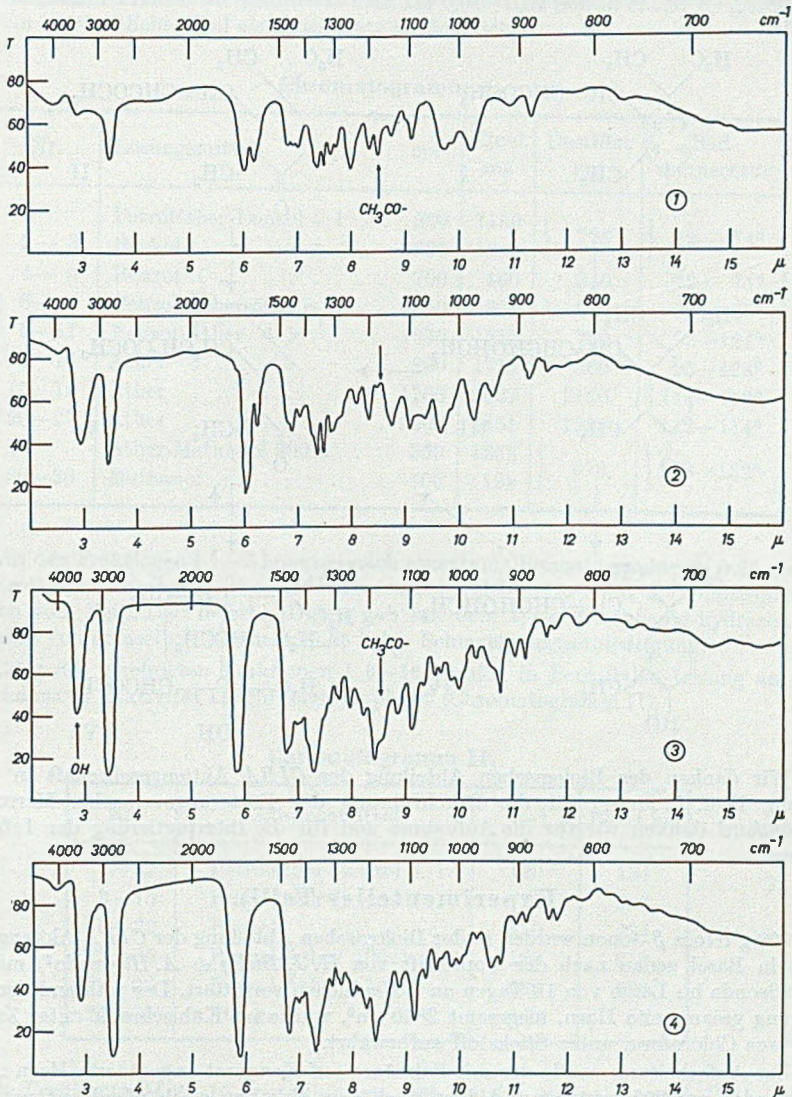
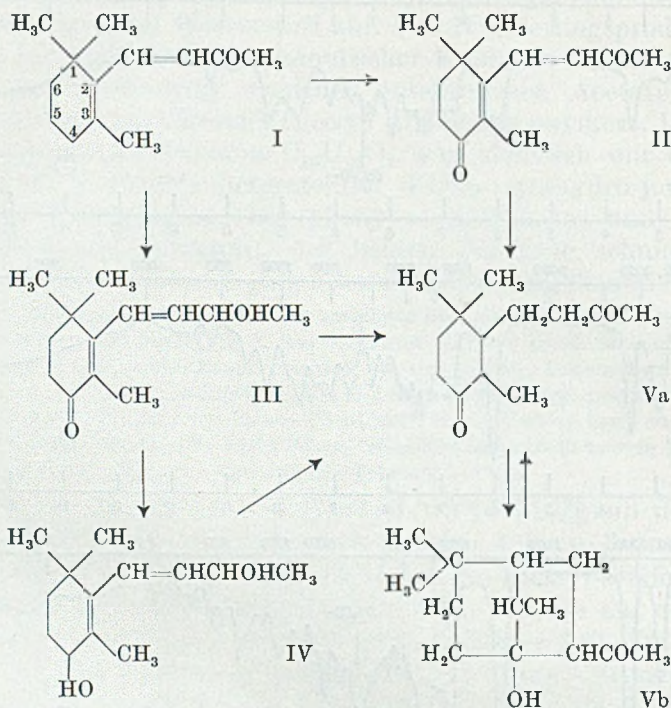


Fig. 2.

Absorptionsspektren im IR.: 1. 4-Oxo- $\beta$ -jonon (II); 2. 4-Oxo- $\beta$ -jonol (III) oder 4-Oxy- $\beta$ -jonon; 3. 4-Oxo-tetrahydro-jonon (V) aus dem 4-Oxo- $\beta$ -jonon aus Harn; 4. 4-Oxo-tetrahydro-jonon (V) synthetisch.

Die durch biochemische Oxydation von  $\beta$ -Jonon im Kaninchenkörper eingeführten Sauerstoff-Funktionen

sitzen demnach in den von uns isolierten Verbindungen am Kohlenstoffatom 4 des Jonon-Gerüsts. Es wird die in  $\alpha$ -Stellung zum ungesättigten System stehende Methylen-Gruppe angegriffen und nicht die Methyl-Gruppe, wie früher angenommen wurde.



Wir danken der Biologischen Abteilung der CIBA Aktiengesellschaft in Basel (Leitung Prof. R. Meier) für die Durchführung der Fütterungsversuche. Herrn Dr. Hs. Günthard danken wir für die Aufnahme und für die Interpretierung der Infrarotspektren.

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

100 g reines  $\beta$ -Jonon wurden in der Biologischen Abteilung der CIBA Aktiengesellschaft in Basel genau nach der Vorschrift von H. J. Bielig & A. Hayasida<sup>2)</sup> mit der Schlundsonde im Laufe von 18 Tagen an 2 Kaninchen verfüttert. Der während der Verfütterung gesammelte Harn, insgesamt 2840 cm<sup>3</sup>, wurde im Kühlschrank unter Zugabe von etwas Chloroform unter Stickstoff aufbewahrt.

Zur Aufarbeitung wurde der mit Salzsäure auf Kongorot angesäuerte Harn zuerst 2½ Stunden auf 90° erwärmt und dann nach dem Erkalten erschöpfend mit peroxydfreiem Äther ausgeschüttelt. Die mit verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschenen Auszüge hinterliessen nach dem Eindampfen 22,4 g eines roten, öligen, neutralen Anteiles. Aus dem alkalischen Waschwasser erhielt man daneben 16,3 g saure Anteile.

<sup>1)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert. Die Absorptionsspektren im UV. wurden in alkoholischer Lösung mit einem Beckman-Spektrophotometer gemessen; die Absorptionsspektren im IR. wurden in Substanz mit dem Baird-Instrument aufgenommen.

<sup>2)</sup> Z. physiol. Ch. **266**, 105 (1940).



Die neutralen Anteile wurden auf übliche Weise mit *Girard*-Reagens T<sup>1)</sup> behandelt und gaben dabei 13,6 g „Ketone“ und 7,0 g nicht reagierende Anteile. Die „Ketone“ wurden in Petroläther-Benzol 4:1 gelöst und an 500 g Aluminiumoxyd (neutral<sup>2)</sup>, Aktivität II) chromatographiert (Chromatogramm I). Die teilweise zusammengebrachten Chromatogramm-Fractionen destillierte man bei 0,01–0,04 mm in einem Kragekolben, wobei ein beträchtlicher Teil als zähes Harz zurückblieb.

### Chromatogramm I.

Nr.	Lösungsmittel	cm <sup>3</sup>	Eluat mg	Destillat mg	Bad- temperatur
1	Petroläther-Benzol 4:1 . . .	300	1169	} 775	} 72— 74°
2— 3	Benzol . . . . .	600	1517		
4— 5	Benzol . . . . .	700	480	340	72— 74°
6— 8	Benzol-Äther 50:1 . . . .	1050	666	380	72— 85°
9—11	Benzol-Äther 4:1 . . . .	1050	1212	720	92—124°
12—14	Äther . . . . .	800	1715	560	95—128°
15—19	Äther . . . . .	1750	2427	2120	112—113°
20—27	Äther . . . . .	2800	1451	1285	112—114°
28	Äther-Methanol 200:1 . . .	350	1252	} 470	} 128—132°
29—30	Methanol . . . . .	700	192		

Aus den Fractionen I 1—3 konnten nach erneutem Chromatographieren 0,26 g eines mit Petroläther eluierbaren Öles erhalten werden, welches ein rotes 2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Smp. 129° lieferte. Dieses gab mit dem 2,4-Dinitrophenylhydrazon des  $\beta$ -Jonons von demselben Schmelzpunkt keine Schmelzpunktserniedrigung.

1,35 g der vereinigten Fractionen I 6—14 wurden in Petroläther-Lösung an 50 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert (Chromatogramm II).

### Chromatogramm II.

Nr.	Lösungsmittel	cm <sup>3</sup>	Eluat mg
1— 2	Petroläther-Benzol 1:1	120	134
3—15	Petroläther-Benzol 1:1	780	285
16—22	Benzol	420	434
23—25	Benzol-Äther 100:1	180	212
26—28	Benzol-Äther 10:1	180	132
29—35	Äther	420	60

Die Fractionen II 3—15 kristallisierten nach Impfen und gaben nach Umkristallisieren aus Petroläther 235 mg 4-Oxo- $\beta$ -jonon. Die öligen Fractionen II 16—35 lieferten das Phenyl-semicarbazon des 4-Oxo- $\beta$ -jonons (oder eines 4-Oxy- $\beta$ -jonons).

2,8 g der vereinigten Fractionen I 15—27 wurden ebenfalls in Petroläther an 100 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert (Chromatogramm III).

<sup>1)</sup> Helv. 19, 1095 (1936).

<sup>2)</sup> In dieser Arbeit wurde ein Aluminiumoxyd verwendet, das vor der Aktivierung mit stark verdünnter Salzsäure gewaschen worden war.

## Chromatogramm III.

Nr.	Lösungsmittel	cm <sup>3</sup>	Eluat mg
1	Petroläther-Benzol 1:1	60	53
2—32	Petroläther-Benzol 1:1	1860	627
33—41	Petroläther-Benzol 1:1	600	89
42—52	Benzol	660	737
53—62	Benzol-Äther 100:1	540	215
63—65	Benzol-Äther 4:1	180	255
66—78	Äther	780	289

Die Fraktion III 14 kristallisierte spontan. Durch Impfen liessen sich dann auch die Fraktionen III 2—32 zur Kristallisation bringen. Durch Umkristallisieren aus Petroläther liessen sich daraus 320 mg 4-Oxo- $\beta$ -jonon isolieren. Die Fraktionen III 33—70 kristallisierten nicht, gaben jedoch mit Phenylsemicarbazid ein Derivat, welches als das Phenyl-semicarbazon des 4-Oxo- $\beta$ -jonols (oder eines 4-Oxy- $\beta$ -jonons) identifiziert werden konnte. Eigentümlicherweise gaben die Fraktionen III 71—76 wieder etwas 4-Oxo- $\beta$ -jonon.

4-Oxo- $\beta$ -jonon (II).

Das kristalline Produkt aus den Chromatogramm-Fractionen II 3—15 und III 2—32 schmolz nach mehrmaligem Umlösen aus Petroläther bei 53—54°. Die farblosen Blättchen wurden zur Analyse im Hochvakuum bei 40° getrocknet.

3,616 mg Subst. gaben 10,021 mg CO<sub>2</sub> und 2,870 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 75,69 H 8,80 Gef. C 75,63 H 8,88%

Das Absorptionsspektrum im UV. ist in Figur 1 (Kurve 1), dasjenige im IR. in Figur 2 (Kurve 1) wiedergegeben.

Bis-(phenyl-semicarbazon). 50 mg des Diketons gaben mit 100 mg Phenyl-semicarbazid in 3 cm<sup>3</sup> Methanol nach kurzem Erwärmen das schwerlösliche Derivat, welches aus Chloroform unkristallisiert werden konnte. Die farblose Verbindung färbte sich am Licht intensiv gelb und schmolz bei 244—245°.

3,720 mg Subst. gaben 9,306 mg CO<sub>2</sub> und 2,282 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>N<sub>6</sub> Ber. C 68,62 H 6,83 Gef. C 68,27 H 6,86%

Bis-(2,4-dinitrophenyl-hydrazon). 20 mg des Diketons wurden mit 100 mg 2,4-Dinitrophenyl-hydrazin in 5 cm<sup>3</sup> Methanol erwärmt, wobei sich nach kurzer Zeit ein dunkelroter Niederschlag ausschied. Die aus Chloroform in dunkelroten Nadeln kristallisierende Verbindung zeigte einen Smp. 268—269°.

3,912 mg Subst. gaben 7,612 mg CO<sub>2</sub> und 1,644 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>O<sub>8</sub>N<sub>8</sub> Ber. C 53,00 H 4,63 Gef. C 53,10 H 4,70%

Überführung von 4-Oxo- $\beta$ -jonon in das 4-Oxo-tetrahydro-jonon (V).

206 mg 4-Oxo- $\beta$ -jonon hydrierte man in 5 cm<sup>3</sup> Eisessig mit einem Katalysator aus 30 mg Platinoxyd, wobei 4,1 Mol. Wasserstoff aufgenommen wurden. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator und Eindampfen im Vakuum kochte man den öligen Rückstand während 3½ Stunden mit 60 cm<sup>3</sup> 5-proz. methanolischer Kalilauge unter Rückfluss. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 192 mg eines farblosen, viskosen Öls, welches in 5 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und mit 195 mg Chrom(VI)-oxyd über Nacht stehengelassen wurde. Die Aufarbeitung ergab 168 mg eines farblosen, leichtflüssigen Öls. 38 mg dieses Oxydationsproduktes wurden in das Bis-(2,4-dinitrophenyl-hydrazon) übergeführt. Das aus Chloroform umgelöste Derivat schmolz bei 249—250° und zeigte mit dem aus

synthetischem 4-Oxo-tetrahydro-jonon hergestellten Derivat von demselben Schmelzpunkt keine Schmelzpunktserniedrigung.

3,840 mg Subst. gaben 7,339 mg CO<sub>2</sub> und 1,798 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>O<sub>8</sub>N<sub>8</sub> Ber. C 52,62 H 5,30 Gef. C 52,16 H 5,24%

Die restlichen 130 mg des Oxydationsproduktes wurden mit 200 mg Phenyl-semicarbazid in 5 cm<sup>3</sup> Methanol versetzt. Das gebildete Bis-(phenyl-semicarbazon) schmolz nach Umlösen aus Chloroform-Methanol bei 201–203° und gab mit dem aus 4-Oxo-tetrahydro-jonon hergestellten Präparat keine Schmelzpunktserniedrigung; Ausbeute 117 mg.

268 mg des aus 4-Oxo-β-jonon hergestellten 4-Oxo-tetrahydro-jonon-bis-(phenyl-semicarbazons) wurden mit 2 g Oxalsäure im Wasserdampfstrom gespalten. Das aus dem Destillat durch Ausschütteln mit Äther gewonnene Öl wurde im Hochvakuum destilliert.

3,667 mg Subst. gaben 9,975 mg CO<sub>2</sub> und 3,374 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 74,24 H 10,55 Gef. C 74,23 H 10,40%

Auf gleiche Weise wurde das Bis-(phenyl-semicarbazon) des synthetischen 4-Oxo-tetrahydro-jonons gespalten. Die Absorptionsspektren der beiden Präparate im IR. (vgl. Fig. 2, Kurven 3 und 4) waren identisch.

#### 4-Oxo-β-jonol (III) (oder 4-Oxy-β-jonon).

Die Chromatogramm-Fractionen II 16–35 und III 33–70 gaben mit Phenyl-semicarbazid in alkoholischer Lösung ein Derivat, welches bei etwa 170–173° schmolz und sich am Licht gelb verfärbte. Zur Analyse wurde an Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographiert und aus Petroläther umgelöst. Die erhaltenen farblosen Nadeln des Phenyl-semicarbazons schmolzen bei 174–175°.

3,624 mg Subst. gaben 9,324 mg CO<sub>2</sub> und 2,591 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub> Ber. C 70,35 H 7,97 Gef. C 70,21 H 7,99%

Das in alkoholischer Lösung aufgenommene Absorptionsspektrum im UV. zeigte Maxima bei 290 mμ (log ε = 4,5) und bei 240 mμ (log ε = 4,2).

Das reine, freie Oxy-keton wurde für die Analyse aus den Fractionen II 24 und 25 durch Destillation im Hochvakuum erhalten.

3,494 mg Subst. gaben 9,588 mg CO<sub>2</sub> und 3,041 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 74,96 H 9,68 Gef. C 74,89 H 9,74%

#### Überführung von 4-Oxo-β-jonol (III) in das 4-Oxo-β-jonon (II).

Die Fractionen II 26 und 27 wurden im Hochvakuum destilliert, wobei man 80 mg eines farblosen Öls erhielt. Dieses wurde in 25 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol, 5 cm<sup>3</sup> trockenem Aceton und 1 g Aluminium-tert.-butylat 14 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten zersetzte man mit verdünnter Schwefelsäure und schüttelte mit Äther aus. Die mit Wasser gewaschenen und mit Natriumsulfat getrockneten Ätherauszüge hinterliessen nach dem Eindampfen ein gelbliches Öl, welches an 10 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert wurde. Die Benzolelate kristallisierten nach einigem Stehen. Das kristalline Produkt war mit dem 4-Oxo-β-jonon identisch. Aus einer kleinen Probe wurde das Bis-(2,4-dinitrophenyl-hydrizon) vom Smp. 268° hergestellt, welches mit demjenigen des 4-Oxo-β-jonons keine Schmelzpunktserniedrigung gab.

#### Überführung von 4-Oxo-β-jonol (III) in das 4-Oxo-tetrahydro-jonon (V).

103 mg des öligen Oxy-ketons wurden in etwas Eisessig mit einem Katalysator aus 20 mg Platinoxid hydriert. Das Hydrierungsprodukt wurde auf gleiche Art, wie bei der Überführung von 4-Oxo-β-jonon in das Tetrahydro-Derivat beschrieben, behandelt. Das erhaltene Bis-(phenyl-semicarbazon) schmolz nach Umlösen aus Chloroform-

Methanol bei 201—203° und gab mit demselben Derivat eines authentischen Musters von 4-Oxo-tetrahydro- $\beta$ -jonon keine Schmelzpunktserniedrigung.

3,644 mg Subst. gaben 9,082 mg CO<sub>2</sub> und 2,468 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>O<sub>2</sub>N<sub>6</sub> Ber. C 68,04 H 7,61 Gef. C 68,02 H 7,58%

Nachweis von 4-Oxy- $\beta$ -jonolen (IV).

7,0 g der mit *Girard*-Reagens T nicht reagierten Anteile wurden an 220 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert (Chromatogramm IV).

#### Chromatogramm IV.

Nr.	Lösungsmittel	cm <sup>3</sup>	Eluat mg
1—8	Petroläther-Benzol 4:1	600	2063
9—19	Benzol	825	288
20—39	Äther	750	828
40—42	Äther-Methanol 200:1	225	316
43—44	Äther-Methanol 50:1	150	2401
45—48	Methanol	225	431

Die Fraktionen IV 43 und 44 wurden im Hochvakuum destilliert, wobei 720 mg eines bräunlichen, äusserst viskosen Öls vom Sdp.<sub>0,04 mm</sub> 116—138° übergangen. Dieses zeigte eine starke Gelbfärbung mit Tetranitromethan, reagierte jedoch nicht mit 2,4-Dinitrophenyl-hydrazin. 205 mg des Destillats hydrierte man in etwas Eisessig mit einem Katalysator aus 25 mg Platinoxid, wobei etwa 1,9 Mol Wasserstoff aufgenommen wurden. Das auf übliche Weise aufgearbeitete Hydrierungsprodukt verseifte man 4 Stunden mit 60 cm<sup>3</sup> einer 5-proz. methanolischen Kalilauge. Das Verseifungsprodukt (172 mg) liess man über Nacht in 10 cm<sup>3</sup> Eisessig mit 175 mg Chrom(VI)-oxyd stehen. Die übliche Aufarbeitung ergab 132 mg eines farblosen, leicht flüssigen Öls, das zur Hälfte mit Phenylsemicarbazid und zur Hälfte mit 2,4-Dinitrophenyl-hydrazin umgesetzt wurde. Die beiden Derivate gaben mit den entsprechenden Derivaten des 4-Oxo-tetrahydro-jonons keine Schmelzpunktserniedrigung.

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

#### Zusammenfassung.

Nach Verfütterung von  $\beta$ -Jonon an Kaninchen konnte aus dem Harn das kristalline 4-Oxo- $\beta$ -jonon und ein öliges Oxy-keton C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>, sehr wahrscheinlich das 4-Oxo- $\beta$ -jonol, isoliert werden. Das letztere wurde durch Oxydation nach *Oppenauer* in das 4-Oxo- $\beta$ -jonon übergeführt.

Die Lage des durch biochemische Oxydation eingeführten Sauerstoffs liess sich durch Überführung der beiden isolierten Verbindungen in das bekannte 4-Oxo-tetrahydro-jonon bestimmen.

Neben den beiden Ketonen kommen im Harn von mit  $\beta$ -Jonon gefütterten Kaninchen die 4-Oxy- $\beta$ -jonole vor.

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

## 167. Über die flüchtigen Bestandteile des grauen Ambra.

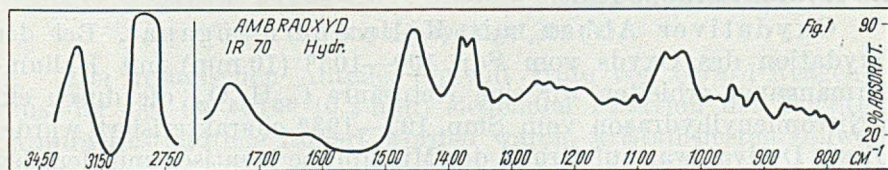
2. Mitteilung<sup>1)</sup>Über ein Oxyd  $C_{13}H_{22}O$ , einen Oxyaldehyd  $C_{17}H_{30}O_2$   
und ein Keton  $C_{13}H_{20}O$ 

von L. Ruzicka und C. F. Seidel.

(16. VI. 50.)

A. Oxyd  $C_{13}H_{22}O$ .

Isolierung. In der 1. Mitteilung wurde über die Isolierung des Dihydro- $\gamma$ -jonons aus dem grauen Ambra berichtet. Nach der Abtrennung der ketonischen Anteile mit Hilfe von *Girard*-Reagens T wurden die nicht in Reaktion getretenen flüchtigen Ambra Bestandteile einer fraktionierten Destillation unterworfen. Die unter  $70^\circ$  (10 mm) und über  $90^\circ$  (0,1 mm) siedenden Fraktionen bestanden hauptsächlich aus Kohlenwasserstoffen, die dazwischen liegenden Fraktionen, deren Menge ungefähr 4% der flüchtigen Produkte beträgt, aus einem Gemisch von Oxyden<sup>2)</sup>. Die Hauptmenge dieser Oxyde siedet bei  $100\text{--}105^\circ$  (10 mm), ist linksdrehend und besitzt die Zusammensetzung  $C_{13}H_{22}O$ . Ausser dieser Fraktion wurden noch 2 höher siedende Fraktionen vom Sdp.  $115\text{--}130^\circ$  (10 mm) und  $130\text{--}140^\circ$  (10 mm) untersucht, welche ebenfalls die Zusammensetzung  $C_{13}H_{22}O$  besaßen. Die letztere Fraktion zeigte einen geringen Gehalt an aktivem Wasserstoff. Die Oxydfractionen sind ungesättigt gegenüber Tetranitromethan. Bei der Hydrierung einer bei  $120\text{--}130^\circ$  (10 mm) siedenden Fraktion in Eisessiglösung wurde 1 Mol Wasserstoff aufgenommen. Vom hydrierten Öl bildete nur ein geringer Teil eine feste Additions-Verbindung mit Ferrocyanwasserstoffsäure; die Hauptmenge reagierte nicht. Von diesem letzteren Anteil wurde ein IR.-Spektrum aufgenommen, das in Fig. 1 abgebildet ist. Dieses zeigt bei  $3300\text{ cm}^{-1}$  eine starke Bande, die auf das Vorhandensein einer Hydroxylgruppe hindeutet.

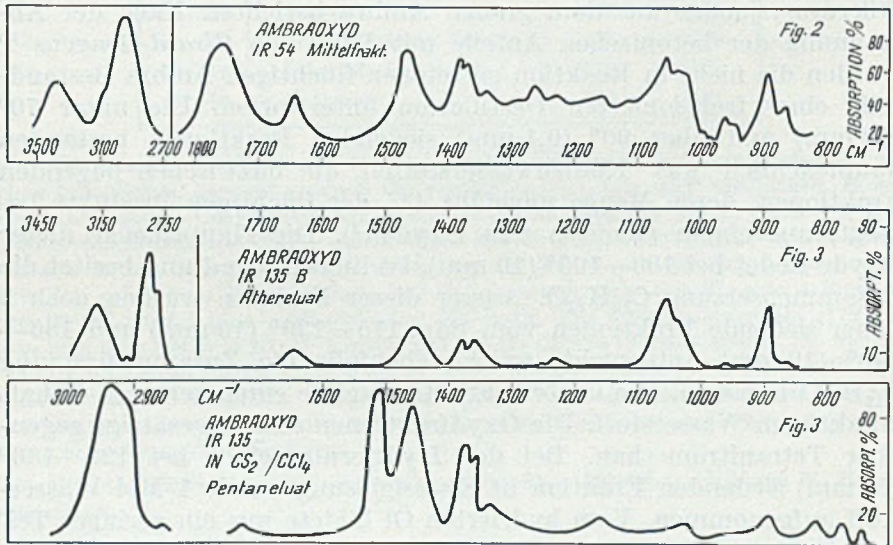


<sup>1)</sup> 1. Mitt. L. Ruzicka, C. F. Seidel & M. Pfeiffer †, Helv. **31**, 827 (1948).

<sup>2)</sup> Eine bei  $118\text{--}119^\circ$  (10 mm) siedende Fraktion der flüchtigen Produkte zeigte nach der *Zerewitinoff*-Methode keinen aktiven Wasserstoff (siehe 1. Mitt., Seite 829).

Das Oxyd besitzt einen intensiven Ambrageruch, der am stärksten bei der Fraktion vom Sdp. 100—105° (12 mm) hervortritt.

Figur 2 zeigt das IR.-Spektrum einer Oxydfraktion vom Sdp. 110—120° (12 mm) von der im Abschnitt C beschriebenen Aufarbeitung einer weiteren Menge Ambra. In diesem Spektrum treten die charakteristischen Banden der  $>C = CH_2$ -Gruppe (890 und 1640  $cm^{-1}$ ) sowie die Banden der geminalen Methylgruppe (1364 und 1385  $cm^{-1}$ ) auf. Weiter ist eine, wohl auf geringe Mengen saure Verunreinigungen zurückzuführende Bande bei 1752  $cm^{-1}$  sichtbar. Durch chromatographische Trennung liessen sich aus diesem Oxyd 2 Fraktionen abtrennen (ein Pentan- und ein Äthereluat), die sich deutlich im Geruch unterschieden. Die Verschiedenheit der beiden Fraktionen geht weiter aus deren IR.-Spektren hervor (vgl. Fig. 3).



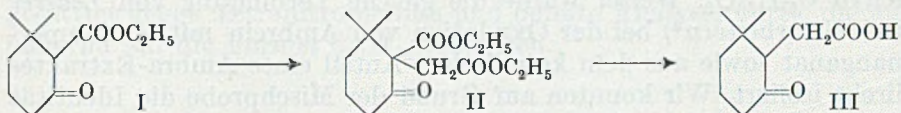
Das Spektrum des Äthereluats weist die charakteristischen Frequenzen für die Methylenbande (890 und 1640  $cm^{-1}$ ) und für die Hydroxylgruppe (3150  $cm^{-1}$ ) auf. Im Spektrum des Pentaneluats ist die Methylengruppe nur schwach angedeutet, während die Bande für die Hydroxylgruppe fehlt.

Oxydativer Abbau mit Kaliumpermanganat. Bei der Oxydation des Oxyds vom Sdp. 100—105° (10 mm) mit Kaliumpermanganat erhielten wir eine Ketosäure  $C_{10}H_{16}O_3$ , die durch ein p-Nitrophenylhydrazon vom Smp. 192—193° charakterisiert wurde. Dieses Derivat war auf Grund der Mischprobe identisch mit dem bei 188—189° schmelzenden p-Nitrophenylhydrazon der durch Permanganatabbau von Dihydro- $\gamma$ -jonon erhaltenen Ketosäure  $C_{10}H_{16}O_3$ <sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> O. Jeger & O. Dürst, unveröffentlichte Versuche.

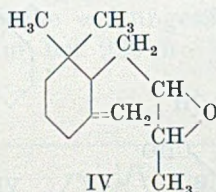
Deshalb nahmen wir an, dass unserer Abbausäure die Konstitution einer 1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(3)-essigsäure-(2) zukomme. Die Richtigkeit dieser Hypothese wurde durch die Synthese der Ketsäure bestätigt.

Synthese der Ketsäure. Die Natriumverbindung von 1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(3)-carbonsäure-äthylester-(2) (I)<sup>1)</sup> wurde mit Bromessigester, in Gegenwart von Diäthylcarbonat<sup>2)</sup>, zum Keto-dicarbonsäure-ester II kondensiert.



Durch saure Verseifung und Decarboxylierung (Ketonspaltung) entstand aus II in schlechter Ausbeute die gesuchte Ketsäure III. Sie schmolz bei 131—132° und lieferte ein p-Nitrophenylhydrazon vom Smp. 195—196°, das bei der Mischprobe mit dem oben beschriebenen Derivat der Ketsäure aus Ambra-Oxyd keine Erniedrigung des Schmelzpunktes aufwies.

Beim Abbau des Ambreins mit Ozon konnten *Jeger & Dürst*<sup>3)</sup> aus den sauren Ozonidsplaltprodukten eine Ketsäure vom Smp. 131,5—133° isolieren. Sowohl die freie Säure als ihr p-Nitrophenylhydrazon zeigte bei der Mischprobe mit den synthetischen Präparaten keine Schmelzpunktserniedrigung. Als wahrscheinliche Konstitution desjenigen Oxyds, aus dem dieses Abbauprodukt entsteht, könnte man vielleicht Formel IV annehmen:



Diese Annahme wird gestützt durch eine im IR.-Spektrum (vgl. Fig. 2) vorhandene Bande bei 890 cm<sup>-1</sup>, die eine semicyclische Doppelbindung anzeigt.

#### B. Oxyaldehyd C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> (V).

Die ketonischen Anteile, die mit Hilfe von *Girard*-Reagens T aus der bei 90—110° (0,2 mm) siedenden Fraktion der flüchtigen Ambra-Bestandteile isoliert worden waren, kristallisierten teilweise.

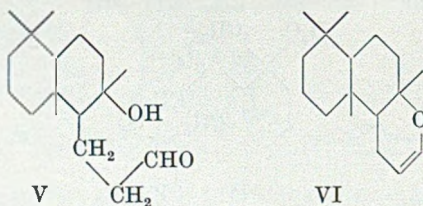
<sup>1)</sup> Über die Darstellung dieses Ketoesters wird später in einer Abhandlung von *U. Steiner & B. Willhalm* berichtet.

<sup>2)</sup> *V. H. Wallingford, M. A. Thorpe & A. H. Homeyer*, *Am. Soc.* **64**, 580 (1942).

<sup>3)</sup> *O. Jeger & O. Dürst*, unveröffentlichte Versuche.

Nach Umkristallisieren aus Benzol erhielten wir ein Präparat vom etwas unscharfen Smp. 195—197°. Die Analysenwerte dieser Verbindung stimmten auf  $C_{17}H_{30}O_2$ . Diese Formel wurde noch bestätigt durch die Analysenwerte des bei 166—167° schmelzenden 2,4-Dinitrophenylhydrazons. Nach *Zerewitinoff* wurde etwas mehr als 1 Atom aktiver Wasserstoff gefunden. Diese Methode liefert hier zu hohe Werte, weil der Oxyaldehyd leicht Wasser abspaltet. *Lardon, Jeger & Dürst*<sup>1)</sup> erhielten beim Abbau von Ambrein mit Ozon diesen Oxyaldehyd  $C_{17}H_{30}O_2$ . Weiter wurde die gleiche Verbindung von *Lederer* und Mitarbeitern<sup>2)</sup> bei der Oxydation von Ambrein mit Kaliumpermanganat sowie aus dem ketonischen Anteil eines Ambra-Extraktes direkt isoliert. Wir konnten auf Grund der Mischprobe die Identität unseres Präparates mit dem durch Abbau des Ambreins erhaltenen Oxyaldehyd feststellen.

Beim Erhitzen auf ca. 130° im Vakuum ging die Verbindung  $C_{17}H_{30}O_2$  unter Abspaltung von Wasser in eine feste Substanz über, welche beim Umkristallisieren aus Alkohol bei 84—85° schmelzende Kristalle von ambraartigem Geruch lieferte. Die Analysenwerte stimmten auf die Formel  $C_{17}H_{28}O$ . Bei der Umsetzung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin entstand daraus das gleiche 2,4-Dinitrophenylhydrazon (Smp. 167—168°) wie aus der Carbonylverbindung  $C_{17}H_{30}O_2$ . Die beiden Derivate zeigten bei der Mischprobe keine Schmelzpunktsenkung. Wir nehmen an, dass es sich beim Wasserabspaltungsprodukt um das ungesättigte Oxyd VI handelt und nicht um einen ungesättigten Aldehyd. Dem Oxyaldehyd käme dann Formel V zu<sup>3)</sup>.



*E. Lederer* und Mitarbeiter<sup>2)</sup> beschreiben ein ungesättigtes Oxyd vom Smp. 83—84°, das sie ebenfalls bei der Wasserabspaltung aus dem Oxyaldehyd vom Smp. ca. 200° erhielten. Die beiden Verbindungen erwiesen sich nach Schmelzpunkt und Mischprobe als identisch.

<sup>1)</sup> Unveröffentlichte Versuche.

<sup>2)</sup> *E. Lederer, D. Mercier & G. Pérot*, Bl. 14, 345 (1947).

Wir danken Herrn Dr. *E. Lederer* für die freundliche Überlassung von Präparaten des Oxyaldehyds und des ungesättigten Oxyds.

<sup>3)</sup> Die beiden Verbindungen verhalten sich gleich wie das durch Oxydation von Sclareol erhaltene Oxyketon  $C_{18}H_{30}O_2$  und das ungesättigte Oxyd  $C_{18}H_{30}O$ . *L. Ruzicka, C. F. Seidel & L. L. Engel*, Helv. 25, 621 (1942).

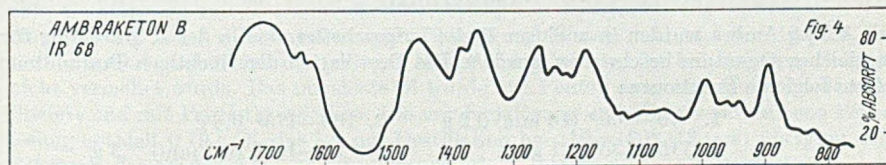


Bei der katalytischen Hydrierung geht das ungesättigte Oxyd unter Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff in das gesättigte Oxyd  $C_{17}H_{30}O$  über, das bei  $83\text{--}84^\circ$  schmilzt und den gleichen Geruch aufweist, wie die ungesättigte Verbindung.

Die mit *Girard*-Reagens nicht in Reaktion getretenen Anteile der bei  $90\text{--}110^\circ$  (0,2 mm) siedenden Ambra-Bestandteile bestehen vorwiegend aus Kohlenwasserstoffen. Eine bei  $95\text{--}98^\circ$  (0,05 mm) siedende Fraktion war nach Chromatographierung an Aluminiumoxyd gesättigt gegen Tetranitromethan und lieferte Analysenwerte, die annähernd auf die Formel  $C_{21}H_{44}$  stimmten.

### C. Keton $C_{13}H_{20}O$ .

Durch Hydrolyse der amorphen Anteile aus den Mutterlaugen des Dihydro- $\gamma$ -jonon-semicarbazons wurde noch ein zweites Keton gewonnen, das einen starken Geruch aufweist, der jedoch verschieden ist von demjenigen des Dihydro- $\gamma$ -jonons. Zur Isolierung dieser Verbindung wurden die ketonischen Teile mit *Girard*-Reagens T behandelt und, nach Entfernung einer geringen Menge nicht reagierender Anteile, die *Girard*-Verbindung bei verschiedenen pH gespalten. Es wurde so in schwach essigsaurer Lösung (pH ca. 5) zuerst nur das Dihydro- $\gamma$ -jonon abgeschieden und hierauf, nach stärkerem Ansäuern bis zur kongosauren Reaktion, das zweite Keton in Freiheit gesetzt<sup>1)</sup>. Letzteres hatte die Zusammensetzung  $C_{13}H_{20}O$ , lieferte ein kristallisiertes Semicarbazon vom Smp.  $157\text{--}158^\circ$  und nahm bei der Hydrierung 2 Mol Wasserstoff auf. Die UV.-Absorptionskurve in Figur 5 zeigt das für die aliphatische  $\alpha$ - $\beta$ -ungesättigte Keton-Gruppierung charakteristische Maximum bei  $229\text{ m}\mu$  und eine geringfügige Inflexion bei  $290\text{ m}\mu$ .



Im IR.-Spektrum (vgl. Fig. 4) treten neben den Banden der  $\alpha$ - $\beta$ -ungesättigten Keton-Gruppierung ( $1690$  und  $1620\text{ cm}^{-1}$ ) noch die charakteristischen Banden für die  $>C = CH_2$ -Gruppe und das Doublet der geminalen Methylgruppe auf ( $1360$  und  $1390\text{ cm}^{-1}$ ). Vielleicht liegt hier das  $\gamma$ -Jonon vor.

<sup>1)</sup> Aus einem Gemisch von Dihydro- $\alpha$ -jonon und  $\alpha$ -Jonon konnten nach der hier beschriebenen Methode die einzelnen Bestandteile praktisch quantitativ getrennt werden.

In Figur 5 zeigen wir die UV.-Absorptionskurven vom Keton  $C_{13}H_{20}O$  (Kurve 2) und dessen Semicarbazon (Kurve 3) sowie diejenige des Ambraoxyds (Kurve 1).

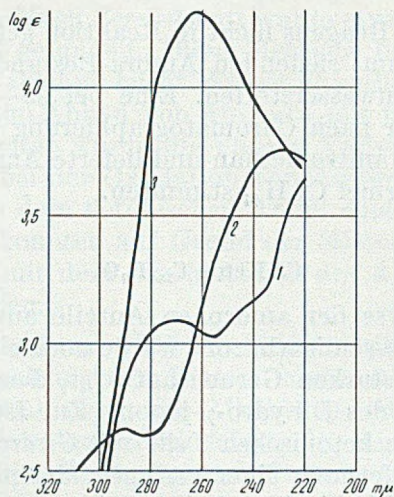


Fig. 5.

Kurve 1. Ambraoxyd, Sdp.  $110-120^{\circ}$  (12 mm).

Kurve 2. Ambraketon,  $C_{13}H_{20}O$ , Sdp.  $114-117^{\circ}$  (12 mm).

Kurve 3. Semicarbazon, Smp.  $157-158^{\circ}$  vom Keton  $C_{13}H_{20}O$ .

Wir danken der Firma *Chuit, Naef & Cie, Firmenich & Cie, Succrs*, Genf, für die Unterstützung dieser Arbeit.

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

### A. Oxyd $C_{13}H_{22}O$ .

#### Isolierung.

4,5 kg Ambra wurden in analoger Weise aufgearbeitet, wie in der 1. Mitteilung für ein gleiches Quantum beschrieben wurde<sup>2)</sup>. Die Destillation der flüchtigen Bestandteile lieferte folgende Fraktionen:

- |                                   |                                    |
|-----------------------------------|------------------------------------|
| 1. $70-100^{\circ}$ (10 mm) 0,2 g | 2. $100-115^{\circ}$ 0,8 g         |
| 3. $115-135^{\circ}$ 1,1 g        | 4. $90-100^{\circ}$ (0,1 mm) 1,3 g |
| 5. $100-110^{\circ}$ 8,2 g        |                                    |

Durch zweimalige Behandlung der Fraktionen 1—3 (zusammen 2,1 g) mit *Girard*-Reagens T wurden 0,90 g ketonische und 1 g nichtketonische Anteile gewonnen. Letztere wurden zusammen mit den tiefsiedenden, nichtketonischen Teilen von der ersten Verarbeitung von 4,5 kg Ambra einer fraktionierten Destillation unterworfen. Es wurden folgende Anteile analysiert, s. folgende Tabelle.

Die Fraktionen 1—5 gaben mit Tetranitromethan eine Braunfärbung, die Fraktion 6 eine Gelbfärbung. Die Fraktionen 2, 3 und 4 rochen stark nach Ambra.

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

<sup>2)</sup> *L. Ruzicka, C. F. Seidel & M. Pfeiffer*, *Helv.* **31**, 827 (1948).

Frakt.	Siedepunkt	g	% C	% H	$d_4^{22}$	$n_D^{22}$
1	55—70° (10 mm)	0,2	85,63	11,32		
2	70—100° (10 mm)	0,1	82,66	11,66		
3	100—115° (10 mm)	0,55	80,46	11,62	0,9306	1,4834
4	115—130° (10 mm)	0,2	80,72	11,50	0,9406	
5	80—90° (0,1 mm)	0,3	80,76	11,85	0,9046	
6	90—100° (0,1 mm)	0,35	83,96	13,99		

a) Von der Fraktion 3 der nichtketonischen Teile (Sdp. 100—115°, 10 mm) siedete die Hauptmenge bei nochmaliger Destillation bei 100—105° (10 mm).

$d_4^{12} = 0,9393$ ;  $n_D^{12} = 1,4884$ ;  $M_D$  Ber. für  $C_{13}H_{22}O$  | $\bar{I}$  (Oxydsauerstoff) = 59,01; Gef. 59,70;  $[\alpha]_D = -2,4^0$  (in 12,6-proz. Chloroformlösung).

3,565; 3,854 mg Subst. gaben 10,474; 11,355 mg  $CO_2$  und 3,623; 3,948 mg  $H_2O$   
 $C_{13}H_{22}O$  Ber. C 80,35 H 11,41% Gef. C 80,18; 80,40 H 11,37; 11,46%

Die Substanz gibt eine braune Fichtenspanreaktion. Nach Kochen in methanolischer Lösung mit Hydroxylamin oder mit Semicarbazidacetat wurden keine in Petroläther unlöslichen Anteile erhalten, und im Petrolätherauszug konnte kein Stickstoff nachgewiesen werden.

b) Fraktion 5 vom Sdp. 80—90° (0,1 mm) wurde nochmals destilliert. Die bei 130—140° (10 mm) siedende Hauptmenge zeigt eine Braunfärbung mit Tetranitromethan.

$d_4^{15} = 0,9328$ ;  $n_D^{15} = 1,4860$ ;  $M_D$  Ber. für  $C_{13}H_{22}O$  | $\bar{I}$  (Oxyd) = 59,01; Gef. 59,80;  $EM_D = +0,8$ ;  $[\alpha]_D = -10,1^0$  (ohne Lösungsmittel).

3,704 mg Subst. gaben 10,912 mg  $CO_2$  und 3,773 mg  $H_2O$

7,252 mg Subst. gaben 0,284  $cm^3$   $CH_4$  (0°, 760 mm)

$C_{13}H_{22}O$  Ber. C 80,35 H 11,41 akt. H 0,52%  
 Gef. „ 80,40 „ 11,40 „ „ 0,18%

#### Katalytische Hydrierung des Oxyds aus Fraktion 4.

Das Oxyd von Fraktion 4 wurde nochmals destilliert und das bei 120—130° (12 mm) siedende Präparat katalytisch hydriert. In Essigesterlösung in Gegenwart von Platin-oxyd-Katalysator ging die Wasserstoffaufnahme nur sehr langsam vor sich. In Eisessiglösung wurde ungefähr 1 Mol Wasserstoff verbraucht. Das zurückgewonnene Öl gab noch eine Gelbfärbung mit Tetranitromethan. 0,12 g des hydrierten Öls wurden mit 8  $cm^3$  einer Lösung von 1 g Kaliumferrocyanid<sup>1)</sup> in 5  $cm^3$  Wasser und 14,5  $cm^3$  10-proz. Salzsäure versetzt, wobei sich ein geringer Niederschlag bildete, der bei längerem Schütteln nicht vermehrt wurde. Das ungelöste Öl wurde mit Pentan ausgezogen, der Niederschlag filtriert und mit Pentan gewaschen. Die mit Sodalösung und Wasser gewaschene Pentanlösung enthielt 0,10 g Öl, das bei der Destillation bei 110—120° (12 mm) überging. Beim Schütteln des Niederschlags mit Sodalösung erhielt man nur 5 mg Öl. Beide Anteile geben eine ungefähr gleich starke Gelbfärbung mit Tetranitromethan.

#### Oxydation des Oxyds aus Fraktion 3 mit Kaliumpermanganat.

0,33 g Oxyd vom Sdp. 100—105° (10 mm) wurden mit 8,5  $cm^3$  4-proz. wässrigem Kaliumpermanganat (entspr. 2 Atomen Sauerstoff) allmählich unter kräftigem Schütteln bei 0° versetzt. Das Oxydationsmittel wurde rasch verbraucht. Die dem dritten „O“ entsprechende Menge Permanganatlösung wurde auch bei Zimmertemperatur nur langsam entfärbt. Es wurde dann nochmals 1  $cm^3$  Permanganatlösung zugefügt und das Reaktionsprodukt nach mehrstündigem weiterem Schütteln unter Zusatz von verdünnter

<sup>1)</sup> Bayer, B. 35, 1201 (1902).

Schwefelsäure und Natriumhydrogensulfid aufgearbeitet. Die neutralen Teile (0,12 g) wurden durch viermaliges Ausziehen mit Äther und Waschen des Extraktes mit Sodalösung gewonnen. Die Sodalösung wurde angesäuert und zusammen mit der ersten sauren Lösung erschöpfend extrahiert, wobei man 0,2 g saure Teile erhielt.

Neutrale Anteile. Der Siedepunkt der übergelassenen 0,09 g liegt bei 100—105° (10 mm). Mit Tetranitromethan wird eine hellbraune Färbung erhalten. Der Geruch ist ähnlich dem des Ausgangsproduktes, aber weniger intensiv und etwas süßlicher.

$d_4^{15} = 0,9356$ ;  $n_D^{15} = 1,4888$ ;  $M_D$  Ber. für  $C_{13}H_{22}O \overline{1}$  (Oxyd) = 59,01; Gef. 59,82;  $[\alpha]_D = -3,2^{\circ}$  (in 12,3-proz. Chloroformlösung).

Saure Anteile. Der mit Diazomethan hergestellte Methylester wurde mit *Girard*-Reagens T umgesetzt, wobei man 90 mg nicht reagierender und 50 mg reagierender Substanz erhielt. Letztere wurde mit methanolischer Kalilauge verseift und die erhaltenen 30 mg Ketosäure mit 30 mg p-Nitrophenylhydrazin in schwach salzsaurer methanolischer Lösung einige Stunden stehen gelassen. Nach dem Versetzen mit wenig Wasser bis zur Trübung bildeten sich zuerst dunkle, am Glas klebende Flocken. Nach einiger Zeit fielen gelbe Flocken aus, die filtriert und mit Wasser gewaschen wurden (= 20 mg). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus 80-proz. Methanol schmolz das p-Nitrophenylhydrazon bei 192—193°. Zur Analyse wurde es bei 50° getrocknet.

3,137 mg Subst. gaben 6,937 mg  $CO_2$  und 1,882 mg  $H_2O$

1,528 mg Subst. gaben 0,181  $cm^3 N_2$  (20°, 729 mm)

$C_{16}H_{21}O_4N_3$  Ber. C 60,17 H 6,63 N 13,15%

Gef. „ 60,35 „ 6,71 „ 13,23%

Die Mischprobe mit dem bei 188—189° schmelzenden p-Nitrophenylhydrazon der durch Permanganatabbau von Dihydro- $\gamma$ -jonon erhaltenen Ketosäure  $C_{10}H_{16}O_3$  zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

Bei einer anderen, genau gleich durchgeführten Oxydation einer geringeren Menge Oxyd wurden die gesamten sauren Anteile mit p-Nitrophenylhydrazin umgesetzt und das nach dreimaligem Umkristallisieren aus 80-proz. Methanol bei 189—190° schmelzende gelbe Pulver analysiert.

3,247 mg Subst. gaben 7,20 mg  $CO_2$  und 1,98 mg  $H_2O$

1,630 mg Subst. gaben 0,192  $cm^3 N_2$  (25°, 726 mm)

$C_{16}H_{21}O_4N_3$  Ber. C 60,17 H 6,63 N 13,15%

Gef. „ 60,47 „ 6,82 „ 12,90%

Die mit dem *Girard*-Reagens nicht in Reaktion getretenen Ester (90 mg) lieferten bei der Destillation zwei deutlich verschiedene Fraktionen:

a) Sdp. 100—120° (10 mm); 20 mg; Gef. C 60,9 H 8,8  $CH_3O$  22,3%,

b) Sdp. 140—150° (0,1 mm); 55 mg; Gef. C 64,8 H 8,9  $CH_3O$  7,5%.

Es handelt sich nach diesen Zahlen wohl um unreine Substanzen, die nicht weiter untersucht wurden.

#### Synthese der Ketosäure $C_{10}H_{16}O_3$ .

1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(3)-carbonsäureäthylester-(2)-essigsäureäthylester-(2). In einem mit Rührwerk, Tropftrichter und *Vigreux*-Aufsatz versehenen Dreihalskolben wurden 2,3 g Natrium in 30  $cm^3$  absolutem Methanol gelöst und hierauf der grösste Teil des Lösungsmittels im schwachen Vakuum abdestilliert. Nach Zusatz von 20 g 1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(3)-carbonsäureester-(2) (I) und 100 g Diäthylcarbonat wurde das Gemisch 2 Stunden auf 100° unter partiellem Vakuum erhitzt. Dabei destillierten in einem Vakuum von ca. 200 mm weitere Mengen Methanol ab. Zur Natriumverbindung des Ketoesters, welche zum grössten Teil ausgefallen war, setzte man 16,7 g Bromessigester und kochte 3 Stunden am Rückfluss. Das Reaktionsprodukt wurde in Wasser gegossen, in Äther aufgenommen und mit Wasser neutral gewaschen. Nach Ver-

dampfen des Äthers und des Diäthylcarbonats wurde der Rückstand zweimal in einem *Vigreux*-Kolben bei 0,03 mm destilliert.

1. 65—70° 6 g	2. 70—80° 2,5 g	3. 80—110° 1,4 g
4. 110—120° 7,2 g	5. 120—140° 6 g	

Fraktion 4 wurde zur Analyse nochmals destilliert: Sdp. 120—122° (0,1 mm).

3,262 mg Subst. gaben 7,570 mg CO<sub>2</sub> und 2,463 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub> Ber. C 63,36 H 8,51% Gef. C 63,34 H 8,45%

1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(3)-essigsäure-(2). 6 g Ketodicarbonsäureester II vom Sdp. 110—120° (0,03 mm) wurden in zwei Einschmelzröhren mit je 10 cm<sup>3</sup> Salzsäure (1:1) und 5 cm<sup>3</sup> Eisessig 8 Stunden auf 150—170° erhitzt. Dabei ging das Öl bis auf einen geringen, braunefärbten Rest in Lösung. Der Inhalt beider Röhren wurde mit Sodalösung alkalisch gemacht und einige Male mit Äther ausgeschüttelt. Nach Verdampfen des Äthers wurden ca. 1,5 g neutrale Teile erhalten, welche bei der Destillation bei 12 mm 0,6 g eines ketonisch riechenden Öls vom Sdp. 62—64° lieferten. Mit Semicarbazidacetat-Lösung wurde hieraus ein Semicarbazon erhalten, das nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 198—199° schmolz.

2,4-Dinitrophenylhydrazon. Dieses wurde aus dem Semicarbazon durch Umsetzen mit einer salzsäurehaltigen Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin hergestellt. Es schmolz nach Umkristallisieren aus Methanol-Chloroform bei 140—141°.

3,611 mg Subst. gaben 7,269 mg CO<sub>2</sub> und 1,882 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub> Ber. C 54,89 H 5,92% Gef. C 54,94 H 5,83%

Die Mischprobe mit dem Derivat von 1,1-Dimethylcyclohexanon-(3) (Smp. 140—141°) zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die alkalische Lösung wurde angesäuert und im Apparat von *Kutscher-Stuedel* erschöpfend mit Äther extrahiert. Der erhaltene Extrakt wurde der Destillation unterworfen, wobei zwischen 100 und 125° (0,05 mm) ca. 1 g einer zum grössten Teil kristallisierenden Säure überging. Umkristallisieren aus Cyclohexan-Benzol und hierauf aus wässrigem Methanol lieferte Nadelchen, welche bei 131—132° konstant schmolzen.

3,698 mg Subst. gaben 8,842 mg CO<sub>2</sub> und 2,895 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 65,19 H 8,75% Gef. C 65,25 H 8,76%

Die Mischprobe mit der bei 131,5—133° schmelzenden Ketosäure C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>, welche aus den sauren Ozonidspaltprodukten von Ambrein isoliert worden war, zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

p-Nitrophenylhydrazon. Die Ketosäure gab beim Umsetzen mit p-Nitrophenylhydrazinhydrochlorid in wässrig-methanolischer Lösung ein p-Nitrophenylhydrazon, welches nach Umkristallisieren aus 90-proz. Methanol bei 195—196° schmolz.

3,754 mg Subst. gaben 8,253 mg CO<sub>2</sub> und 2,187 mg H<sub>2</sub>O

2,448 mg Subst. gaben 0,294 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°, 715 mm)

C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub> Ber. C 60,17 H 6,63 N 13,16%

Gef. „ 59,98 „ 6,52 „ 13,16%

Die Mischprobe mit dem bei 191—192° schmelzenden Derivat der Ketosäure von der Oxydation von Ambraoxyd mit Kaliumpermanganat sowie mit dem bei 188—189° schmelzenden Derivat der aus Dihydro- $\gamma$ -jonon durch Oxydation mit Kaliumpermanganat erhaltenen Ketosäure zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

Chromatographische Trennung einer Oxydfraktion von einer anderen Aufarbeitung. 0,1 g Oxyd vom Sdp. 110—120° (12 mm), erhalten bei der im Abschnitt C beschriebenen Verarbeitung von 900 g Ambra, wurden zur Entfernung von geringen Mengen saurer Verunreinigungen mit 2-n. Natronlauge und hierauf mit Wasser geschüttelt. Die nach Verdampfen des Äthers zurückbleibenden 0,08 g Oxyd wurden in 2 cm<sup>3</sup> Pentan gelöst und an 2 g neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert. Das Chromatogramm ist in nachfolgender Tabelle wiedergegeben.

Fraktion	Eluierungsmittel	Vol. cm <sup>3</sup>	Gewicht mg
1	Pentan	45	34
2	Pentan-Äther 20:1	20	3
3	Pentan-Äther 9:1	30	5
4	Pentan-Äther 1:1	10	5
5	Äther	50	18
6	Äther-Methanol 9:1	20	3
7	Äther-Methanol 1:1	20	Spuren

Die Hauptfraktionen 1 und 5 unterscheiden sich deutlich im Geruch und in der Färbung mit Tetranitromethan. Fraktion 1 besitzt einen scharfen, stark an Ambra erinnernden Geruch und gibt eine Braunfärbung mit Tetranitromethan. Der Geruch der Fraktion 5 sowie 4 und 6 besitzt dagegen eine süßliche Nuance und letztere drei Fraktionen geben eine Gelbfärbung mit Tetranitromethan.

### B. Oxyaldehyd C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>.

#### Isolierung.

7,5 g der bei 90—110° (0,1 mm) siedenden Ambra-Anteile wurden mit 3 g *Girard*-Reagens T und 35 cm<sup>3</sup> 10-proz. Lösung von Eisessig in absolutem Äthanol 1 Stunde am Wasserbad erwärmt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 1,6 g teilweise kristallisierender Substanz aus der *Girard*-Verbindung regeneriert (a); 5,8 g Substanz waren nicht in Reaktion getreten (b).

a) Die Kristalle wurden durch Petroläther von den öligen Anteilen getrennt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol und hierauf aus Benzol lag der Schmelzpunkt bei 196—197°.

$$[\alpha]_D^{21} = -19,6^\circ \quad (c = 0,305 \text{ in Chloroform})$$

4,510; 3,654 mg Subst. gaben 12,64; 10,267 mg CO<sub>2</sub> und 4,51; 3,722 mg H<sub>2</sub>O

4,835 mg Subst. gaben nach *Zerewitinoff* 0,607 cm<sup>3</sup> CH<sub>4</sub> (0°, 760 mm)

C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 76,64 H 11,35% akt. H 0,38%  
 Gef. „ 76,44; 76,67 „ 11,20; 11,39% „ „ 0,57%; kalt abgelesen  
 (ohne Erhitzen) 0,47%

Diese Substanz ist auf Grund der Mischprobe identisch mit dem bei 195—197° schmelzenden Oxyaldehyd C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>, der sowohl beim Ozonabbau<sup>1)</sup> als bei der Oxydation von Ambrein mit Kaliumpermanganat<sup>2)</sup> erhalten wurde.

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon kristallisierte aus Chloroform-Methanol in Form von gelben Blättchen, die bei 166—167° schmolzen.

3,663 mg Subst. gaben 8,283 mg CO<sub>2</sub> und 2,516 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>N<sub>4</sub> Ber. C 61,86 H 7,68% Gef. C 61,70 H 7,69%

b) Die nicht mit *Girard*-Reagens umgesetzte Substanz bestand hauptsächlich aus Kohlenwasserstoffen. Nach Destillieren über Nartium enthielt sie noch geringe Mengen sauerstoffhaltiger Produkte, die durch Lösen der Substanz in Petroläther und Chromatographieren an Aluminiumoxyd entfernt wurden. Eine bei der nachfolgenden Destillation bei 100—101° (0,1 mm) siedende Mittelfraktion war gegen Tetranitromethan gesättigt und wurde analysiert.

$$d_4^{19} = 0,7845; n_D^{19} = 1,4395; M_D \text{ Ber. für } C_{21}H_{44} \text{ 99,18; Gef. 98,49}$$

<sup>1)</sup> Unveröffentlichte Versuche.

<sup>2)</sup> E. Lederer, D. Mercier & G. Pérot, Bl. 14, 345 (1947).

3,827 mg Subst. gaben 11,901 mg CO<sub>2</sub> und 5,089 mg H<sub>2</sub>O  
 2,620 mg Subst. gaben mit 26,179 mg Campher eine Schmelzpunktserniedrigung von 13,3°  
 (Mol. Depression 39°)

C <sub>20</sub> H <sub>12</sub>	Ber. C	85,02	H	14,98%	Mol.-Gew.	282,53
C <sub>21</sub> H <sub>14</sub>	Ber. „	85,04	„	14,96%	„	296,55
	Gef. „	84,86	„	14,88%	„	293,47

Wasserabspaltung aus dem Oxyaldehyd C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>.

Ungesättigtes Oxyd C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O. Für die Wasserabspaltung wurde ein etwas unreineres Produkt verwendet, das aus den Mutterlaugen des bei 195° schmelzenden Oxyaldehyds gewonnen wurde. 0,5 g Substanz wurden in einem *Claisen*-Kölbechen  $\frac{1}{2}$  Stunde bei 12 mm Druck auf 130—140° erhitzt, wobei die anfänglich feste Masse unter Gasentwicklung schmolz. Anschließend wurde im Hochvakuum destilliert. Das bei 100—105° (0,05 mm) übergehende Destillat erstarrte vollständig und lieferte nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 84—85° schmelzende Blättchen, die einen schwachen, aber deutlich an Ambra erinnernden Geruch besaßen. Die Probe mit Tetranitromethan war stark positiv.

$$[\alpha]_D^{22} = -4,5^{\circ} \quad (c = 0,9 \text{ in Alkohol})$$

3,234 mg Subst. gaben 9,738 mg CO<sub>2</sub> und 3,280 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O Ber. C 82,20 H 11,36% Gef. C 82,17 H 11,35%

Die Mischprobe mit dem von *E. Lederer* und Mitarbeitern<sup>1)</sup> durch Wasserabspaltung aus dem Oxyaldehyd erhaltenen ungesättigten Oxyd vom Smp. 83—84° zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

2,4-Dinitro-phenylhydrazon. Die obige Verbindung vom Smp. 84—85° wurde mit einer Lösung von 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in salzsäurehaltigem Methanol kurze Zeit am Wasserbad erwärmt. Die nach Erkalten ausgefallenen Kristalle wurden durch Umkristallisieren aus einem Gemisch von Methanol und Chloroform gereinigt und schmolzen bei 166—167°.

3,744 mg Subst. gaben 8,465 mg CO<sub>2</sub> und 2,577 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>N<sub>4</sub> Ber. C 61,86 H 7,68% Gef. C 61,77 H 7,70%

Die Mischprobe mit dem gleichschmelzenden Derivat vom Oxyaldehyd C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung. Im Wasserabspaltungsprodukt liegt also nicht der ungesättigte Aldehyd, dessen Dinitrophenylhydrazon auf die Formel C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub> stimmen müsste, sondern das ungesättigte Oxyd vor.

Hydrierung des ungesättigten Oxyds C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O.

80 mg des ungesättigten Oxyds (Smp. 84—85°) wurden in Essigesterlösung mit Platinoxyd-Katalysator hydriert. Nach Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff wurde in der üblichen Weise aufgearbeitet. Das feste Hydrierungsprodukt lieferte beim Umkristallisieren aus 80-proz. Methanol farblose Blättchen vom Smp. 83—84°, die den gleichen Geruch aufwiesen wie das ungesättigte Oxyd.

3,485 mg Subst. gaben 10,416 mg CO<sub>2</sub> und 3,758 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>O Ber. C 81,53 H 12,08% Gef. C 81,56 H 12,07%

### C. Keton C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O.

Bei der Verarbeitung einer weiteren Menge von 900 g Ambra in der schon früher beschriebenen Weise wurden mit *Girard*-Reagens P aus den tiefsiedenden flüchtigen Produkten 0,44 g nichtketonische und 0,3 g ketonische Teile isoliert. Letztere wurden hierauf einer zweiten Behandlung unterworfen durch einstündiges Kochen mit einer Lösung von

<sup>1)</sup> *E. Lederer, D. Mercier & G. Pérot, Bl. 14, 345 (1947).*

0,5 g des gleichen Reagens in 5 cm<sup>3</sup> 5-proz. Eisessig-Methanol. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man noch 70 mg nichtketonische Teile. Die wässrige Lösung säuerte man mit 0,3 g Eisessig schwach an und extrahierte nach einstündigem Stehen mit Äther, wobei 120 mg ketonische Teile (A) erhalten wurden. Diese ergaben bei der Destillation 90 mg Öl vom Sdp. 115—120° (12 mm). Das Semicarbazon schmolz nach Umkristallisieren aus Methanol bei 189—190° und war auf Grund der Mischprobe identisch mit dem gleichschmelzenden Präparat von Dihydro- $\gamma$ -jonon. Die verbleibende wässrige Lösung wurde hierauf mit 6 cm<sup>3</sup> Salzsäure 1:1 stark angesäuert (kongosaure Reaktion). Nach halbstündigem Stehen lieferte eine nochmalige Extraktion mit Äther 0,1 g Keton, wovon bei der Destillation 80 mg bei 114—117° (12 mm) übergingen. Das Semicarbazon schmolz nach Umkristallisieren aus 90-proz. Methanol bei 155—157° und nach einer weiteren Reinigung bei 157—158°.

2,230 mg Subst. gaben 5,546 mg CO<sub>2</sub> und 1,852 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>ON<sub>3</sub> (C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O) Ber. C 67,43 H 9,30% Gef. C 67,87 H 9,29%

3,294 mg Subst. absorbierten bei der Hydrierung mit Platinoxid in Eisessig 0,758 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub>  
Gef. D. Z. 1,97

Die Mischproben mit den Semicarbazonen von  $\alpha$ -Dihydro-jonon (Smp. 165—167°) und von  $\beta$ -Dihydro-jonon (Smp. 162—163°) zeigten Schmelzpunktserniedrigungen von ca. 10°. Das Keton B ist nicht sehr beständig; es wird nach kurzer Zeit dickflüssig, und es tritt allmählich Verharzung ein.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Herrn W. Manser ausgeführt. Die IR.-Spektren wurden von Herrn Dr. Hs. H. Günthard aufgenommen.

### Zusammenfassung.

Aus den flüchtigen Bestandteilen des grauen Ambra wurden folgende Produkte isoliert:

1. Ein Oxyd C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O. Die Oxydation dieses Oxyds mit Kaliumpermanganat lieferte eine Ketosäure C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>, die durch Synthese als 1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(3)-essigsäure-(2) identifiziert werden konnte.

2. Ein Oxyaldehyd C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> vom Smp. 196—197°. Hieraus wurde durch Wasserabspaltung ein ungesättigtes Oxyd C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O erhalten.

3. Ein Keton C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O.

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

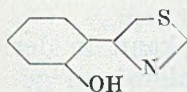


## 168. Über die Eigenschaften einiger 4-(*o*-Oxyphenyl)-thiazole

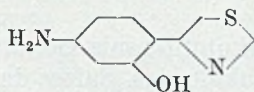
von W. Vögli, E. Sorkin und H. Erlenmeyer.

(16. VI. 50.)

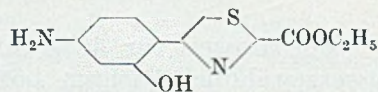
Die Bedeutung, die der Salicylsäure und ihren Derivaten in der Reihe der bakteriostatisch wirksamen Verbindungen zukommt, veranlasste uns, die folgenden drei Verbindungen herzustellen, die in bezug auf bestimmte Strukturfaktoren als ähnlich mit der Salicylsäure aufgefasst werden können:



I. Smp. 64—66°

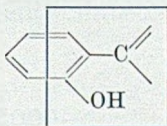


II. Smp. 138—140°



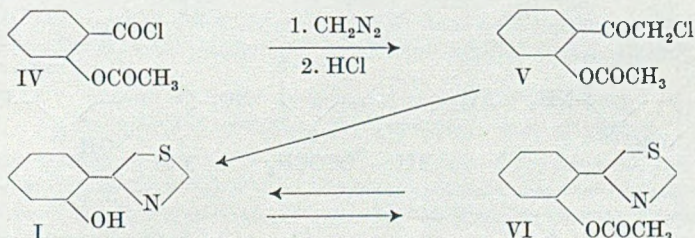
III. Smp. 150—152°

So enthalten diese Verbindungen die in der Salicylsäure bzw. der *p*-Aminosalicylsäure vorhandene Struktur:

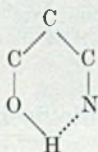


In Verbindung III sind ausserdem die drei charakteristischen Substituenten des Esters der *p*-Aminosalicylsäure vorhanden, nur ist die  $\text{COOC}_2\text{H}_5$ -Gruppe vom Benzolring durch einen Thiazolring getrennt. Für Vergleichszwecke stellten wir noch 4-(*p*-Amino-*o*-oxyphenyl)-2-aminothiazol (XVI) her.

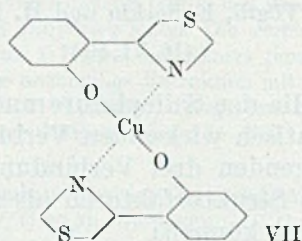
Zur Synthese der Verbindung I diente Acetylsalicylsäure als Ausgangsmaterial.



Die Verbindungen I—III enthalten die für eine Komplexsalzbildung geeignete Struktur:

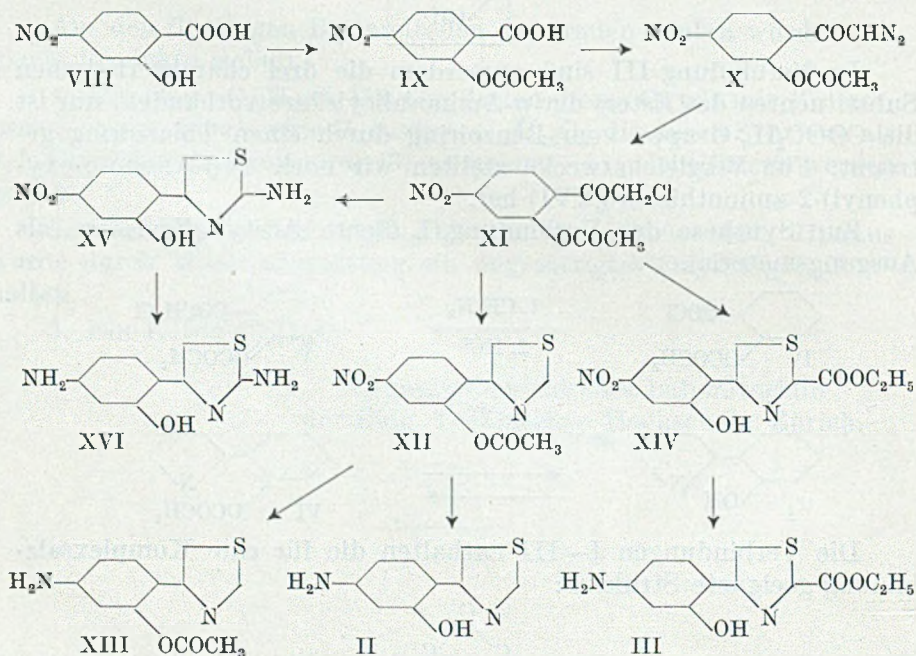


Wir fanden dementsprechend, dass 4-(*o*-Oxyphenyl)-thiazol (I) mit  $\text{Cu}^{++}$  sowohl in saurer, als auch in neutraler und in alkalischer Lösung ein vermutlich durch Formel VII wiederzugebendes Komplexsalz liefert.



Ein Hinweis für diese Innerkomplexsalz-Struktur kann in der aussergewöhnlich leichten Löslichkeit des Salzes in Chloroform gesehen werden.

Die Herstellung des 4-(*p*-Amino-*o*-oxyphenyl)-thiazols (II), des 4-(*p*-Amino-*o*-oxyphenyl)-thiazol-2-carbonsäure-äthylesters (III) und des 4-(*p*-Amino-*o*-oxyphenyl)-2-aminothiazols (XVI) erfolgte über die folgenden Stufen:



Über die Ergebnisse der biologischen Prüfungen wird später berichtet.

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

## 4-(o-Oxyphenyl)-thiazol (I).

2-Acetoxy- $\omega$ -chloracetophenon (V). 10 g Acetylsalicylsäurechlorid<sup>2)</sup> (IV) wurden in 20 cm<sup>3</sup> Äther gelöst und tropfenweise unter mechanischem Rühren zu einer eisgekühlten Lösung von 6 g Diazomethan in 300 cm<sup>3</sup> Äther gegeben. Die Lösung wurde 10 Stunden stehengelassen und dann bei Zimmertemperatur mit Salzsäuregas gesättigt. Nach Beendigung der Stickstoffentwicklung wurde der Äther abgedampft.

Für die unten beschriebene Thiazolkondensation wurde das so erhaltene rohe Halogenketon verwendet.

Zur Reinigung wurde der feste Rückstand im Vakuum destilliert (Sdp. 155–159°, 14 mm) und anschliessend aus wenig Methanol umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Smp. 67–69°.

4,788 mg Subst. gaben 9,95 mg CO<sub>2</sub> und 1,83 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>Cl (212,63) Ber. C 56,48 H 4,27% Gef. C 56,71 H 4,28%

4-(o-Oxyphenyl)-thiazol (I). Zu einer Lösung von 11 g rohem 2-Acetoxy- $\omega$ -chloracetophenon in 100 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol wurden 7,5 g Thioformamid in 20 cm<sup>3</sup> Äther gegeben, 3 Tropfen Piperidin zugefügt und 4 Stunden unter Rückfluss auf dem Wasserbad erhitzt. Der Alkohol wurde abgedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und mit Salzsäure (1:1) ausgeschüttelt. Der Salzsäureauszug wurde mit fester Soda neutralisiert und der flockige Niederschlag in Äther aufgenommen. Aus der ätherischen Lösung erhielt man ein Öl, das leicht kristallisierte. Die Kristalle wurden in Alkohol gelöst und mit Tierkohle aufgeköcht. Nach dem Eindampfen hinterblieb ein rötlicher Kristallbrei, bestehend aus einem Gemisch von o-Acetoxy- und o-Oxyphenylthiazol. Das Gemisch wurde mit 40 cm<sup>3</sup> Salzsäure (1:1) eine halbe Stunde am Rückfluss gekocht, die Lösung mit Kaliumhydrogencarbonat neutralisiert, und das ausgefallene, rohe o-Oxyphenylthiazol abfiltriert. Ausbeute 5 g (55% d. Th., berechnet auf Säurechlorid). Die Mutterlauge gab beim Ausäthern und Verdampfen des Lösungsmittels nur noch Spuren des o-Oxyphenylthiazols.

Aus Alkohol-Wasser kristallisierte das 4-(o-Oxyphenyl)-thiazol in schwach rötlichen Nadeln vom Smp. 64–66°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert.

4,810 mg Subst. gaben 10,79 mg CO<sub>2</sub> und 1,75 mg H<sub>2</sub>O

3,960 mg Subst. gaben 0,289 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°, 744 mm)

C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>ONS Ber. C 60,99 H 3,98 N 7,90%

(177,21) Gef. „ 61,22 „ 4,07 „ 8,21%

Das Pikrat des Oxyphenylthiazols kristallisierte nach tagelangem Stehen aus einer alkoholischen Pikrinsäure-Lösung aus. Aus Wasser-Alkohol umkristallisiert, schmolz es bei 111–113°.

5,750 mg Subst. gaben 0,700 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 742 mm)

C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>8</sub>N<sub>4</sub>S (406,32) Ber. N 13,79 Gef. N 13,75%

4-(o-Acetoxyphenyl)-thiazol (VI). 1 g 4-(o-Oxyphenyl)-thiazol wurde mit 10 g Essigsäureanhydrid 1 Stunde am Rückfluss gekocht, das überschüssige Essigsäureanhydrid im Vakuum abgedampft und das zurückbleibende Öl zum Kristallisieren gebracht. Ausbeute quantitativ.

Aus Alkohol-Wasser weisse bis schwach rötliche Nadeln vom Smp. 65–66°. Eine Mischprobe mit Oxyphenylthiazol (Smp. 64–66°) zeigte starke Schmelzpunktsdepression.

5,046 mg Subst. gaben 11,24 mg CO<sub>2</sub> und 1,77 mg H<sub>2</sub>O

4,255 mg Subst. gaben 0,233 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (26°, 750 mm)

C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>NS Ber. C 60,26 H 4,14 N 6,39%

(219,25) Gef. „ 60,78 „ 3,93 „ 6,17%

<sup>1)</sup> Schmelzpunkte im Kupferblock bestimmt, unkorrigiert.

<sup>2)</sup> R. Anschütz, A. 367, 172 (1909).

Cu<sup>2+</sup>-Komplex von 4-(o-Oxyphenyl)-thiazol (VII). Eine gesättigte alkoholische Lösung von analysenreinem 4-(o-Oxyphenyl)-thiazol wurde tropfenweise zu einer sehr verdünnten Lösung von analysenreinem Kupfersulfat gegeben. Der Komplex fiel als brauner flockiger Niederschlag aus. Verunreinigendes Oxyphenylthiazol wurde durch einige Tropfen Alkohol in Lösung gebracht. Der Niederschlag wurde abgenutscht und mit viel Alkohol gewaschen. Smp. 274—276° unter Zersetzung.

Das Kupferkomplexsalz ist sehr leicht in Chloroform löslich.

Zur Analyse wurde 8 Stunden bei Zimmertemperatur und 3 Stunden bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

4,578 mg Subst. gaben 8,76 mg CO<sub>2</sub>, 1,23 mg H<sub>2</sub>O und 0,887 mg Rückstand (als CuO angenommen)

3,840 mg Subst. gaben 0,231 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19°, 740 mm)

C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> S <sub>2</sub> Cu	Ber. C 51,97	H 2,91	N 6,73	Cu 15,46%
(415,98)	Gef. „ 52,17	„ 3,00	„ 6,85	„ 15,28%

#### 4-(p-Amino-o-oxyphenyl)-thiazol (II).

p-Nitro-acetylsalicylsäure (IX). 5 g p-Nitrosalicylsäure (VIII)<sup>1)</sup> wurden mit 50 g Acetylchlorid so lange auf dem Wasserbad am Rückfluss erhitzt, bis alles gelöst war und kein Salzsäuregas mehr entwickelt wurde (4—5 Stunden). Nach dem Abdampfen des überschüssigen Acetylchlorids im Vakuum blieb IX als orangefarb gefärbtes Öl zurück, das beim Anreiben leicht kristallisierte. Aus Benzol blassgelbe Nadeln vom Smp. 147—148°; Ausbeute 4,4 g (78% d. Th.).

4,140 mg Subst. gaben 7,33 mg CO<sub>2</sub> und 1,20 mg H<sub>2</sub>O

4,850 mg Subst. gaben 0,277 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 737 mm)

C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> O <sub>6</sub> N	Ber. C 48,01	H 3,13	N 6,22%
(225,15)	Gef. „ 48,31	„ 3,24	„ 6,41%

p-Nitro-acetylsalicylsäure-chlorid. 1 g p-Nitro-acetylsalicylsäure wurde mit 1 g Phosphorpentachlorid und 4 cm<sup>3</sup> absolutem Petroläther auf dem Wasserbad am Rückfluss erhitzt, bis kein Salzsäuregas mehr entwich (ca. 1 Stunde). Nach dem Eindampfen im Vakuum bei 90° hinterblieb ein dunkles Öl, das beim Erkalten kristallisierte. Rohschmelzpunkt 55—65°.

Das erhaltene Säurechlorid wurde roh weiterverarbeitet<sup>2)</sup>. Zu seiner Charakterisierung wurde das p-Nitro-acetylsalicylsäure-p-toluidid dargestellt, das beim Zusammengiessen der ätherischen Lösungen des Säurechlorids und des p-Toluidins unter Eiskühlung sofort ausfiel. Aus Alkohol-Wasser schwach gelbgefärbte Blättchen, die bei 133—135° sintern, bei 140° wieder fest werden und bei 149—151° endgültig schmelzen.

5,220 mg Subst. gaben 11,70 mg CO<sub>2</sub> und 2,10 mg H<sub>2</sub>O

4,900 mg Subst. gaben 0,406 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (28°, 739 mm)

C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>5</sub> N <sub>2</sub>	Ber. C 61,14	H 4,49	N 8,91%
(314,29)	Gef. „ 61,16	„ 4,50	„ 9,14%

p-Nitro-o-acetoxy-ω-diazo-acetophenon (X). Die Lösung des Säurechlorids in absolutem Benzol wurde zu einer benzolischen Diazomethanolösung getropft. Das entstehende Diazoketon war in Benzol sehr gut löslich. Es kristallisierte nicht aus und konnte daher leicht mit Salzsäuregas zersetzt werden.

p-Nitro-o-acetoxy-ω-chlor-acetophenon (XI). Es wurde trockenes Salzsäuregas direkt in die benzolische Lösung des Diazoketons eingeleitet. Nach Beendigung der heftigen Stickstoffentwicklung (ca. 30 Minuten) konnte das Benzol abgedampft werden.

<sup>1)</sup> P. Brenans & C. Probst, C. r. 178, 1011 (1924); E. Nölting & A. Collin, B. 17, 268 (1884); F. Ullmann, M. Rozenband, B. Mühlhauser & E. Grether, B. 35, 337 (1902); F. Ullmann & J. Bex Usbachian, B. 36, 1801 (1903).

<sup>2)</sup> Siehe unter Darstellung von X.

Es hinterblieb ein dunkles Öl, das leicht kristallisierte. Aus der mit Tierkohle behandelten alkoholischen Lösung kristallisierte das Halogenketon in schönen, weissen Nadeln vom Smp. 93–94°. Ausbeute 0,8 g (71% d. Th., bezogen auf 4-Nitro-acetylsalicylsäure).

3,348 mg Subst. gaben 5,72 mg CO<sub>2</sub> und 1,00 mg H<sub>2</sub>O  
 3,530 mg Subst. gaben 0,173 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (27°, 741 mm)  
 C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>5</sub>NCl Ber. C 46,62 H 3,13 N 5,44%  
 (257,63) Gef. „ 46,63 „ 3,34 „ 5,44%

4-(p-Nitro-o-acetoxyphenyl)-thiazol (XII). Zu 3 g p-Nitro-o-acetoxy- $\omega$ -chloracetophenon (XI) in 40 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol wurden ca. 3 g Thioformamid (mehrfacher Überschuss) in 10 cm<sup>3</sup> Äther und 3 Tropfen Piperidin zugegeben und 4 Stunden gekocht. Ein Teil des Thiazolderivates kristallisierte beim Erkalten aus. Die Kristalle wurden abgetrennt, die Mutterlauge mit Tierkohle aufgekocht und eingengt, wobei eine weitere Menge des Produktes auskristallisierte. Rohausbeute 2,3 g (74% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus Alkohol-Wasser prächtige, weisse Nadeln vom Smp. 174–176°.

Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum sublimiert.

5,149 mg Subst. gaben 9,46 mg CO<sub>2</sub> und 1,36 mg H<sub>2</sub>O  
 4,850 mg Subst. gaben 0,461 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (25°, 742 mm)  
 C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S Ber. C 49,99 H 3,05 N 10,60%  
 (264,25) Gef. „ 50,13 „ 2,95 „ 10,63%

4-(p-Nitro-o-oxyphenyl)-thiazol<sup>1)</sup>. 1 g 4-(p-Nitro-o-acetoxyphenyl)-thiazol wurde mit 20 cm<sup>3</sup> Salzsäure (1:1) eine halbe Stunde am Rückfluss erhitzt. Das Verseifungsprodukt wurde nach dem Erkalten abfiltriert. Ausbeute 0,82 g (98% d. Th.). Aus Alkohol-Wasser farblose Nadeln vom Smp. 182–184°.

5,047 mg Subst. gaben 9,02 mg CO<sub>2</sub> und 1,32 mg H<sub>2</sub>O  
 3,172 mg Subst. gaben 0,357 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (28°, 739 mm)  
 C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S Ber. C 48,64 H 2,72 N 12,61%  
 (222,21) Gef. „ 48,77 „ 2,93 „ 12,41%

4-(p-Amino-o-oxyphenyl)-thiazol (II). 1 g 4-(p-Nitro-o-acetoxyphenyl)-thiazol (XII) wurde in Alkohol gelöst und in Gegenwart von Raney-Nickel hydriert. Die Hydrierung setzte erst beim Erwärmen auf 50° ein. Nach der Aufnahme von 290 cm<sup>3</sup> Wasserstoff (ber. 260 cm<sup>3</sup>) wurde vom Katalysator abfiltriert und der Alkohol im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen und die Chloroformlösung mit 2-n. Salzsäure ausgeschüttelt. Beim Neutralisieren mit gesättigter Kaliumhydrogencarbonat-Lösung fiel das Reaktionsprodukt aus. Es wurde in Chloroform aufgenommen, die Chloroformlösung mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verblieben 0,4 g rohes 4-(p-Amino-o-oxyphenyl)-thiazol (II) (45% d. Th.). Aus Alkohol-Wasser farblose Nadeln vom Smp. 138–140°.

4,108 mg Subst. gaben 8,47 mg CO<sub>2</sub> und 1,64 mg H<sub>2</sub>O  
 3,311 mg Subst. gaben 0,433 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19°, 745 mm)  
 C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>ON<sub>2</sub>S Ber. C 56,23 H 4,20 N 14,56%  
 (192,22) Gef. „ 56,27 „ 4,47 „ 15,04%

4-(p-Amino-o-acetoxyphenyl)-thiazol (XIII). 1 g 4-(p-Nitro-o-acetoxyphenyl)-thiazol (XII) wurde in 250 cm<sup>3</sup> Alkohol bei 50° unter Zusatz von Raney-Nickel hydriert. Nach ca. 20 Stunden waren 275 cm<sup>3</sup> Wasserstoff (ber. 260 cm<sup>3</sup>) aufgenommen. Es wurde vom Katalysator abfiltriert, mit Tierkohle eine Viertelstunde unter Rückfluss gekocht und die alkoholische Lösung im Vakuum auf ca. 100 cm<sup>3</sup> eingengt. Über Nacht kristallisierte das gesuchte Thiazolderivat in prächtigen, farblosen Nadeln aus. Rohaus-

<sup>1)</sup> Das 4-(p-Nitro-o-oxyphenyl)-thiazol konnte nicht durch Nitrieren des 4-(o-Oxyphenyl)-thiazols hergestellt werden. Nähere Einzelheiten siehe Diss. W. Vögli, Basel 1950.

beute 0,24 g (27% d. Th.). Aus Alkohol umkristallisiert, schmilzt 4-(p-Amino-o-acet-oxyphenyl)-thiazol bei 169—170°.

4,852 mg Subst. gaben 9,95 mg CO<sub>2</sub> und 1,84 mg H<sub>2</sub>O

3,390 mg Subst. gaben 0,348 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21°, 733 mm)

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S Ber. C 56,39 H 4,30 N 11,96%  
(234,27) Gef. „ 56,28 „ 4,27 „ 11,49%

Die Phenolreaktion war negativ.

#### 4-(p-Amino-o-oxyphenyl)-thiazol-2-carbonsäure-äthylester (III).

4-(p-Nitro-o-oxyphenyl)-thiazol-2-carbonsäure-äthylester (XIV). 1 g p-Nitro-o-acetoxy- $\omega$ -chlor-acetophenon (XI) und 0,5 g Thioxamäthan wurden in 30 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol gelöst, mit 3 Tropfen Piperidin versetzt und 6 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionsmischung wurde noch eine halbe Stunde mit Tierkohle gekocht und dann auf 20 cm<sup>3</sup> eingengt. Beim Erkalten kristallisierten 0,24 g des 4-(p-Nitro-o-oxyphenyl)-thiazol-2-carbonsäure-äthylesters in gelben Nadelchen. Aus der Mutterlauge konnten weitere 0,06 g des Körpers erhalten werden. Rohausbeute 0,30 g (23% d. Th.).

Nach Umkristallisieren aus Alkohol erhielt man gelbe Nadelchen vom Smp. 196—198°. Wie die Analyse zeigte, wurde die Oxygruppe also schon bei der Kondensation verseift.

3,952 mg Subst. gaben 7,18 mg CO<sub>2</sub> und 1,20 mg H<sub>2</sub>O

3,980 mg Subst. gaben 0,341 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21°, 733 mm)

C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>S Ber. C 48,97 H 3,43 N 9,52%  
(294,28) Gef. „ 49,58 „ 3,40 „ 9,59%

Zum Vergleich die Werte für das acetylierte Thiazolderivat:

C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>S (336,31) Ber. C 50,00 H 3,60 N 8,33%

Die Phenolreaktion war negativ, doch löste sich die Verbindung sehr gut in kalter 2-n. Natronlauge. Beim Kochen des Körpers mit Salzsäure (1:1) blieb der Ester unverändert.

4-(p-Amino-o-oxyphenyl)-thiazol-2-carbonsäure-äthylester (III). 0,7 g 4-(p-Nitro-o-oxyphenyl)-thiazol-2-carbonsäure-äthylester wurden in 200 cm<sup>3</sup> Alkohol bei 50° unter Zusatz von Raney-Nickel hydriert. Der Alkohol wurde im Vakuum vollständig entfernt. Das zurückbleibende, gelbe Öl kristallisierte sofort. 4-(p-Amino-o-oxyphenyl)-thiazol-2-carbonsäure-äthylester ist in den meisten organischen Lösungsmitteln sehr leicht, in Wasser und verdünnter Salzsäure weniger leicht löslich. Ausbeute an rohem Thiazol-Derivat 0,5 g (71% d. Th.). Aus Alkohol goldgelbe, glänzende Blättchen vom Smp. 150—152°.

5,474 mg Subst. gaben 10,98 mg CO<sub>2</sub> und 4,68 mg H<sub>2</sub>O

4,590 mg Subst. gaben 0,424 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 738 mm)

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S Ber. C 54,53 H 4,58 N 10,60%  
(264,29) Gef. „ 54,75 „ 4,68 „ 10,35%

#### 4-(p-Nitro-o-oxyphenyl)-2-amino-thiazol (XV).

0,9 g p-Nitro-o-acetoxy- $\omega$ -chlor-acetophenon (XI) und 0,4 g Thioharnstoff (ber. 0,3 g) in 30 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol wurden mit 3 Tropfen Piperidin versetzt. Schon beim Erwärmen im heißen Wasserbad trat Kondensation ein (Bildung eines in Alkohol ziemlich schwer löslichen, gelben Körpers). Zur Beendigung der Reaktion wurde noch 1 Stunde auf dem Wasserbad am Rückfluss erhitzt. Aus Alkohol kristallisierte das Kondensationsprodukt in feinen, orangegelben Nadelchen vom Smp. 280—281°, unter Zersetzung.

4,305 mg Subst. gaben 7,15 mg CO<sub>2</sub> und 1,16 mg H<sub>2</sub>O

2,980 mg Subst. gaben 0,472 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 741 mm)

C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S Ber. C 45,56 H 2,97 N 17,71%  
(237,23) Gef. „ 45,32 „ 3,02 „ 17,80%

## 4-(p-Amino-o-oxyphenyl)-2-amino-thiazol (XVI).

0,84 g der Nitro-Verbindung XV wurden in 150 cm<sup>3</sup> Alkohol suspendiert mit *Raney-Nickel* als Katalysator bei Zimmertemperatur hydriert. Die alkoholische Lösung wurde mit Tierkohle aufgekocht, filtriert und im Vakuum eingengt. Das Amin kristallisierte aus Alkohol in schönen, weissen Nadeln vom Smp. 207–208°. Ausbeute 0,5 g (69% d. Th.).

4,367 mg Subst. gaben 8,42 mg CO<sub>2</sub> und 1,68 mg H<sub>2</sub>O

2,770 mg Subst. gaben 0,488 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°, 740 mm)

C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> ON <sub>3</sub> S	Ber. C	52,15	H	4,38	N	20,28%
(207,25)	Gef. „	52,61	„	4,30	„	19,98%

Die Mikroanalysen verdanken wir zum Teil dem mikroanalytischen Laboratorium der *CIBA Aktiengesellschaft* (Dr. H. Gysel), zum Teil dem mikroanalytischen Laboratorium der Chemischen Anstalt (E. Thommen und V. Grieder).

## Zusammenfassung.

Es werden die Synthesen des 4-(o-Oxyphenyl)-thiazols, des 4-(p-Amino-o-oxyphenyl)-thiazols und des 4-(p-Amino-o-oxyphenyl)-thiazol-2-carbonsäure-äthylesters beschrieben. Diese Verbindungen können in bezug auf gewisse Strukturfaktoren mit Salicylsäure bzw. PAS verglichen werden.

Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel.

## 169. Recherches sur la biosynthèse des caroténoïdes chez un bacille paratuberculeux.

### II. Identification d'un polyène acide voisin de l'astacine<sup>1)</sup>

par Gilbert Turian.

(17 VI 50)

Le temps n'est pas éloigné où l'on considérait encore l'astacine (ou l'astaxanthine) comme un pigment caractéristique du règne animal; mais de nouvelles recherches ont démontré que sa production est aussi l'apanage des Végétaux inférieurs, des Algues en particulier (*Haematococcus pluvialis*, *Euglena heliorubescens*). Récemment enfin, Haas & Bushnell<sup>2)</sup> ont découvert un caroténoïde acide qu'ils ont identifié à l'astacine chez un Bacille acido-résistant, le *Mycobacterium lacticola*.

Nous avons distingué<sup>1)</sup> deux composantes acéto-solubles de la pigmentation jaune du *Mycobacterium phlei*, à savoir les caroténoïdes (épiphasse étheropétrolique) et un pigment jaune de caractère acide

<sup>1)</sup> Ière communication, Helv. 33, 13 (1950).

<sup>2)</sup> J. Bact. 48, 219 (1944).

(hypophase hydro-acétonique alcaline). Ce composé déjà signalé par *Ingraham & Steenbock*<sup>1)</sup> s'apparenterait, selon ces auteurs, au phtiocol isolé du Bacille tuberculeux (*Anderson & Newman*, 1933), du fait de certaines analogies de propriétés telles que le virage du jaune au rouge selon la réaction, acide ou alcaline, du solvant.

Cependant, diverses observations nous ont conduit à présumer la nature caroténoïdique de ce pigment acide:

1. L'action caroténogène de la glycérine s'accompagne d'une production fortement accrue de pigment acide;
2. La teneur des germes en caroténoïdes neutres décroît dès le début de l'autolyse alors que le taux en pigment acide s'élève progressivement;
3. Il existe un parallélisme étroit entre la présence du fer, élément éminemment caroténogène, dans le milieu de culture, et la production du pigment par la Bactérie.

Le composé acide ne serait-il pas alors un caroténoïde oxygéné (composé céto-énolique, par. ex.) résultant de l'intensification du métabolisme oxydatif du Bacille ?

#### *Production du pigment acide.*

Nous avons cultivé *Mycobacterium phlei* à 37°, en milieu d'*Ingraham & Steenbock*<sup>1)</sup> additionné de 1% de glycérol. Par la présence simultanée de glycérol et de fer dans ce milieu, nous réalisons les conditions optimales de production du pigment salifiable.

Les bacilles âgés de 12 jours sont séparés du milieu par filtration et desséchés 72 heures à 37°, sur plaques de porcelaine poreuse. Après la pesée, les préparations sont pulvérisées dans de l'acétone pure en présence de poudre de quartz. L'extraction des bacilles est répétée à froid puis complétée par action de l'acétone chauffée à reflux au bain-marie.

Les extraits acétoniques réunis et dilués ( $\sim 1/3$ ) avec de l'eau alcaline (KOH 2,5%), sont agités avec de l'éther de pétrole; ce solvant s'empare des caroténoïdes neutres libres (carotènes, léprotène, xanthophylles éventuelles) ou estérifiés (xanthoesters).

L'hypophase alcaline est colorée en rouge bordeaux plus ou moins vif par le pigment acide; ce dernier, sous forme de sel de potassium, est insoluble dans l'éther de pétrole mais par contre soluble dans l'éther qu'il colore en rouge orangé.

L'hypophase alcaline additionnée d'acide acétique  $1/3$ , jusqu'à réaction acide, vire du rouge au jaune vif par suite de l'hydrolyse du sel de potassium du pigment. L'éther de pétrole capte alors facilement le pigment libéré et se colore en jaune or.

#### *Comportement chromatographique du pigment acide.*

La solution éthéropétrolique est concentrée sous vide et séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  en vue des épreuves d'adsorption.

Filtrée sur alumine (*Merck*) de réaction nettement alcaline, la solution colorée donne 2 bandes: la première, tout au haut de la colonne, est jaune vif; la seconde, peu au-dessous, rouge brunâtre. L'emploi du mélange éther de pétrole-benzène (3:1) pour le développement permet de différencier nettement les deux zones.

Après séparation mécanique, chacune des bandes est éluée par le mélange éther de pétrole-éthanol; la bande jaune, plus difficilement éluable, nécessite une plus forte proportion d'alcool (50%); pour la zone rouge brunâtre, 1% suffit.

<sup>1)</sup> Biochem. J. 29, 2553 (1935).



Nous avons pu montrer que ces deux zones correspondent à la même substance:

1. Les éluats filtrés, séchés, évaporés et repris par l'éthanol absolu donnent deux spectres d'absorption parfaitement identiques (voir fig. 1).

2. Le développement du chromatogramme avec de l'éther de pétrole additionné d'acide acétique provoque le virage de la 2e bande du rouge au jaune vif.

Profitant de cette observation, nous avons chromatographié une autre fraction de la solution éthéro-pétrolique sur de l'alumine neutralisée; une seule et large bande jaune vif se forme alors tout au haut de la colonne. La bande jaune correspond donc au pigment libre, la bande rouge brunâtre au même pigment ne se salifiant que sur de l'alumine franchement alcaline.

Filtrée sur oxyde de calcium, la solution éthéro-pétrolique du pigment acide forme une zone violacée au sommet de la colonne. L'éluution du pigment n'est que partielle avec l'éthanol seul; elle est pratiquement complète avec de l'éthanol chlorhydrique additionné d'éther de pétrole, lequel s'empare du pigment libéré.

En revanche, nous n'avons pas noté d'adsorption appréciable sur le carbonate de calcium.

#### *Réactions colorées.*

La solution éthéro-pétrolique du pigment, purifié par adsorption sur alumine neutralisée, abandonne, par évaporation sous vide, un résidu jaune orangé. Celui-ci présente les réactions colorées caractéristiques des caroténoïdes:

Coloration bleu foncé avec  $H_2SO_4$  concentré, verte fugace avec HCl concentré;

Intense coloration bleue avec le  $SbCl_3$  en solution chloroformique (réactif de *Carr & Price*);

Coloration brun violacé à violet foncé avec la teinture d'iode (*Lison*, 1936).

Par contre, absence de coloration avec  $FeCl_3$  alcoolique, réactif donnant par ailleurs des colorations intenses avec les pigments quinoniques tels que phthiocol (color. rouge foncé), échinochrome, spinochrome, etc.

L'addition d'une solution aqueuse de dithionite de sodium ne décolore pas une solution alcoolique du pigment; cette dernière reste comparable au témoin recevant une quantité égale d'eau distillée. Dans les mêmes conditions, le phthiocol est rapidement décoloré.

#### *Epreuves de partage entre solvants.*

Le pigment est nettement hypophasique; en effet, agitée avec du méthanol 90%, la solution éthéro-pétrolique cède pratiquement la totalité de son pigment à l'alcool.

D'autre part, le pigment peut être facilement extrait de sa solution dans l'éther de pétrole par lavage de cette dernière avec une solution hydro-alcoolique de KOH à 5%; il n'est par contre pas extrait par une solution d'hydrogénocarbonate. Ses propriétés acides sont donc très faibles.

#### *Spectres d'absorption.*

Le pigment est purifié par adsorption sur alumine neutralisée. L'éluat, filtré, séché puis évaporé sous vide, est repris par un solvant convenable. Les courbes d'absorption sont ensuite établies à l'aide du spectro-photomètre de *Coleman*<sup>1)</sup>.

Maxima dans: éther de pétrole 452  $m\mu$   
éthanol absolu 460  $m\mu$   
 $CS_2$  ~ 487  $m\mu$  (~ 507  $m\mu$ )

<sup>1)</sup> Nous adressons nos remerciements à Melle *Riondel*, assistante au laboratoire de chimie de la Maternité de Genève.

Les courbes obtenues présentent toutes une allure générale en cloche régulière. Dans le  $\text{CS}_2$  cependant, une très faible 2e bande, altérant légèrement la régularité de la branche descendante de la courbe, peut parfois être repérée (au spectro-photomètre de *Beckman*; mesures tous les 2 ou 3  $\mu$ ).

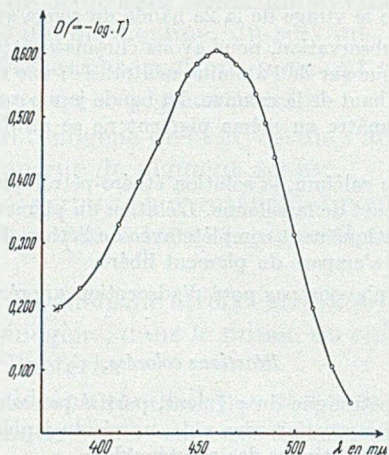


Fig. 1.

Spectre d'absorption dans l'éthanol.

#### *Essai de cristallisation.*

Le pigment soigneusement purifié et débarrassé de son solvant par évaporation sous vide est repris par très peu d'éther de pétrole et placé à la glacière.

Nous n'avons pu obtenir qu'une cristallisation partielle du pigment sous forme de fines granulations foncées (bleu noir), à contours polyédriques plus ou moins bien dessinés.

L'obtention du pigment à l'état cristallisé est rendue difficile par la présence de certaines substances grasses et cirueuses insaponifiables qui l'accompagnent même dans les élutions.

#### *Nature du caroténoïde acide.*

Les observations suivantes permettent d'apporter quelques précisions sur la nature de ce pigment :

1. Il ne présente qu'un seul maximum d'absorption dans le spectre visible; c'est là une propriété des caroténoïdes cétoniques (à groupe(s) carbonyle(s) à l'intérieur du système des doubles liaisons conjuguées), tels que l'astacine, la myxoxanthine, etc.;

2. En milieu alcalin, le pigment jaune se transforme en un sel rouge, à l'instar de l'astacine dont la salification de la forme énolique se traduit par le même virage de teinte;

3. Il y a un net décalage entre le spectre du pigment dans l'éther de pétrole et celui obtenu dans l'alcool. Cette particularité se retrouve chez tous les caroténoïdes contenant un ou plusieurs groupes carbonyles conjugués avec le système des doubles liaisons (ex. cap-

santhine). Elle est due à des interactions entre pigments cétoniques et solvants polaires<sup>1</sup>).

Il ressort de ces observations que le pigment acide du Bacille de la fléole peut vraisemblablement être considéré comme un caroténoïde cétonique voisin de l'astacine (tétra-céto- $\beta$ -carotène), dont il ne se distingue essentiellement que par le spectre d'absorption nettement décalé ( $\sim 23 \text{ m}\mu$ ) vers les longueurs d'onde plus courtes. Sa profonde analogie avec l'astacine peut permettre d'attribuer ses propriétés acides à une transposition du type céto-énolique.

Nous ne pouvons cependant identifier notre pigment à l'astacine comme l'ont fait *Haas & Bushnell*<sup>2</sup>) à propos d'un pigment semblable extrait du *Mycobacterium lacticola* (max. dans  $\text{CS}_2$ :  $500 \text{ m}\mu$ ); nous renouvelons, par cette réserve, l'opinion que nous avons déjà énoncée dans un autre mémoire<sup>3</sup>).

Nous proposons le nom de chrysofléine pour désigner à l'avenir ce pigment largement responsable de l'éclat doré des voiles du Bacille de la fléole cultivé sur milieu synthétique glycérolé ou enrichi en fer.

Nous réitérons nos remerciements à M. le Prof. *F. Chodat* et tenons à remercier également M. le Dr *E. Lederer* qui, à Paris, nous a initié à la chromatographie.

#### RÉSUMÉ.

Nous avons décrit un pigment jaune de caractère acide produit par *Mycobacterium phlei* sur milieu d'*Ingraham* glycérolé.

Les réactions colorées, les caractères de solubilité, la forme générale de la courbe d'absorption avec un seul maximum, permettent de considérer ce pigment comme un caroténoïde cétonique auquel une transposition du type céto-énolique confère les propriétés d'un acide faible; voisin de l'astacine, il n'est cependant pas identifiable à cette dernière par suite d'un décalage significatif dans le spectre d'absorption ( $\sim 23 \text{ m}\mu$ ).

Nous avons proposé le nom de chrysofléine pour désigner désormais ce pigment caroténoïde acide.

Institut de Botanique générale de l'Université, Genève.

<sup>1</sup>) *Karrer & Jucker*, Carotinoïde, p. 63 (Bâle, 1948).

<sup>2</sup>) *Loc. cit.* <sup>2</sup>) p. 1303.

<sup>3</sup>) *Arch. Sci.* **3**, 79 (1950).

170. Odeur et constitution IV<sup>1)</sup>.

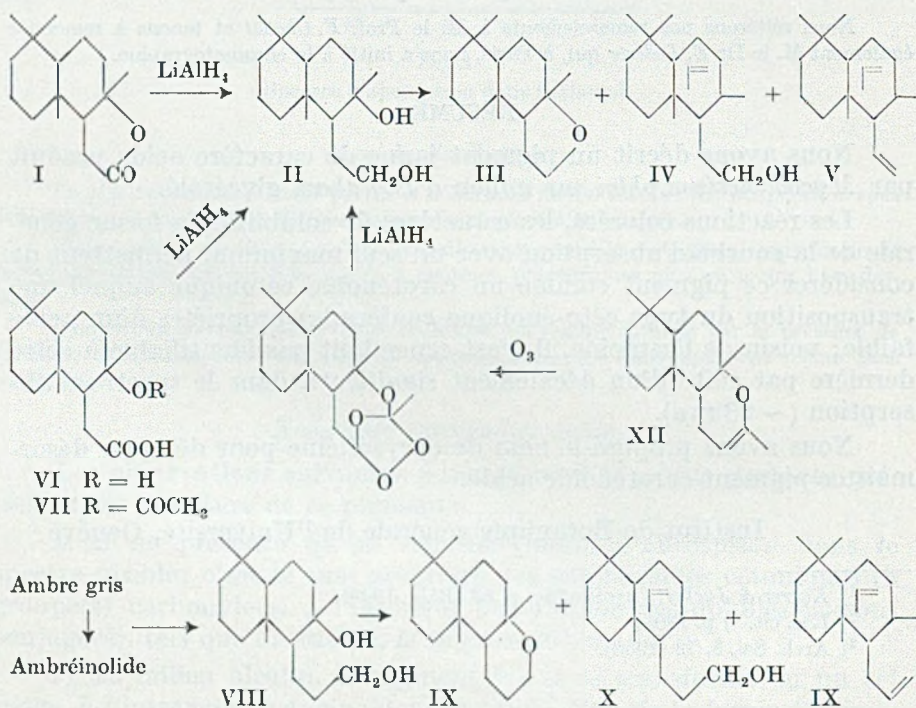
## Sur les époxydes hydroaromatiques à odeur ambrée

par M. Hinder et M. Stoll.

(17 VI 50)

Nous avons montré dernièrement<sup>1)</sup> que le glycol II de la série bicyclohomofarnésique se transformait assez facilement en époxyde saturé III, si on le soumettait à une déshydratation. Cet époxyde possède, ainsi que d'autres produits bicyclohomofarnésiques, une odeur<sup>2)</sup> d'ambre gris; nous avons donc continué l'étude de sa préparation.

Comme matière première, nous avons choisi la lactone I, produit principal de l'oxydation du sclaréol par l'acide chromique<sup>3)</sup> qui, d'après *Lederer & Mercier*<sup>4)</sup> est identique à la lactone C<sub>16</sub> provenant



<sup>1)</sup> Communication III, *Helv.* **33**, 1251 (1950).

<sup>2)</sup> C'est intentionnellement que nous n'avons pas parlé de l'odeur de cet oxyde dans notre dernier travail (l. c.), l'éventualité de la présence de traces d'alcool non saturé n'ayant pas pu être exclue avec certitude.

<sup>3)</sup> *L. Ruzicka & M. Janot*, *Helv.* **14**, 650 (1931).

<sup>4)</sup> *E. Lederer & D. Mercier*, *Exp.* **3**, 188 (1947).

de l'oxydation de l'ambréine. La réduction par l'hydrure de lithium-aluminium d'après *Schlesinger* et collaborateurs<sup>1)</sup> donne, avec un excellent rendement, la tétraméthyl-1,1,6,10-hydroxy-6-éthanol-5<sup>2</sup>-yl-5-décaldine (II). On obtient ce glycol avec la même facilité en réduisant par l'hydrure de lithium-aluminium l'hydroxyacide VI<sup>6)</sup> ou l'acétoxyacide VII<sup>6)</sup> ou même l'ozonide de la tétraméthyl-1,1,6,10-butène-5<sup>2</sup>-yl-5-oxido-6,5<sup>3</sup>-décaldine (XII)<sup>2)</sup>.

Cette dernière réduction est caractérisée par un dégagement d'hydrogène et la formation d'oxyde saturé III en quantité variable. L'utilisation du  $\text{LiAlH}_4$  pour la réduction d'un ozonide est, sauf erreur, nouvelle.

En déshydratant le 1,4-glycol II sur l'oxyde d'aluminium entre 220 et 270°, on obtient comme produit principal la tétraméthyl-1,1,6,10-éthyl-5-oxido-6,5<sup>2</sup>-décaldine (III) accompagnée d'un hydrocarbure V et probablement de l'alcool IV.

Cet époxyde III est identique à celui obtenu précédemment au moyen d'acide  $\beta$ -naphtaline-sulfonique<sup>3)</sup>.

Cette facilité de formation d'un époxyde primaire-tertiaire nous ayant semblé surprenante, nous avons vérifié si l'homologue supérieur se formait avec la même aisance. Tel est effectivement le cas. En déshydratant le glycol VIII obtenu par réduction de l'ambréinolide, on obtient également comme produit principal un époxyde, la tétraméthyl-1,1,6,10-propyl-5-oxido-6,5<sup>3</sup>-décaldine (IX)<sup>4)</sup>, et, comme produits secondaires, l'alcool X et l'hydrocarbure XI. L'alcool X possède encore une faible odeur d'ambre.

Bien que les époxydes III et IX soient les seuls corps cristallisés dans les mélanges des déshydratations, leur séparation par cristallisation reste incomplète à cause de leur grande solubilité dans les dissolvants courants. Par chromatographie, par contre, on peut aisément séparer les époxydes des hydrocarbures et des alcools qui les accompagnent. L'odeur des époxydes fraîchement purifiés par deux ou trois séparations chromatographiques est très faible si on les examine sous forme de poudre. En solution, elle est par contre nettement ambrée et se développe encore considérablement avec le temps. Un tel phénomène a déjà été constaté dans la série des produits bicyclohomofarnésiques et bicyclofarnésiques. Il est possible, à vrai dire, que les époxydes saturés deviennent odorants par suite de la formation d'une trace d'alcool non saturé IV (bicyclohomofarnésol), mais cela est peu probable.

1) *A. E. Finholt, A. C. Baud & H. J. Schlesinger*, Am. Soc. **69**, 1199 (1947).

2) *L. Ruzicka, C. F. Seidel & L. L. Engel*, Helv. **25**, 625 (1942).

3) Communication III, l. c.

4) Confirmé indépendamment de nous par *E. Lederer* et ses collaborateurs. Communication privée. Sous presse.

Partie expérimentale<sup>1)</sup>.

Les points de fusion sont déterminés avec des thermomètres raccourcis normaux et ne sont pas corrigés.

## 1° Réduction par l'hydrure de lithium-aluminium.

a) *Du (tétraméthyl-1,1,6,10-acétoxy-décalyl-5)-éthanoïque (VII)*. A 909 mg d'acide acétoxy VII (F. 156—157°), dissous dans 50 cm<sup>3</sup> d'éther absolu, on ajoute en plusieurs fois 0,35 g de LiAlH<sub>4</sub>. Bien que la réaction soit fortement exothermique, on continue à chauffer la solution à reflux pendant 15 minutes à l'abri de l'humidité. L'excès d'hydrure est ensuite décomposé prudemment avec un peu d'acétate d'éthyle et la solution est versée dans l'eau. Après le traitement habituel, on obtient 0,75 g de produit neutre cristallisé qui, après une cristallisation dans l'acétate d'éthyle, fond à 128—131°. En mélange avec le (tétraméthyl-1,1,6,10-hydroxy-6-décalyl-5)-éthanol (II) (F. 131—132°) préparé d'une autre façon, il fond à 125—131,5°.

Pour l'analyse, on l'a recristallisé dans l'acétate d'éthyle et séché sous un bon vide.

C <sub>16</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub> (II)	Calculé C 75,53	H 11,86	«H» (actif) 0,82%
(254,40)	Trouvé „ 75,41	„ 11,66	„ 0,83%

Le glycol II n'est pas attaqué en solution acétonique par le KMnO<sub>4</sub> à 0°. Il donne, par contre, avec CrO<sub>3</sub> en solution d'acide acétique à la température ambiante, la lactone I.

b) *Du (tétraméthyl-1,1,6,10-hydroxy-6-décalyl-5)-éthanoïque (VI)*. 200,7 mg d'hydroxy-acide VI (F. 125°) sont réduits en solution étherée avec un grand excès de LiAlH<sub>4</sub>; le produit de réaction est traité comme décrit ci-dessus. Les 178,8 mg (94,5%) obtenus fondent à 127,2—129° et après une cristallisation dans l'acétate d'éthyle à 131—131,8°. Ce point de fusion n'est pas abaissé dans l'essai de mélange avec le glycol décrit sous a).

c) *De la lactone du (tétraméthyl-1,1,6,10-hydroxy-6-décalyl-5)-éthanoïque (I)*. 423,5 mg de lactone I (F. 121,4—123°) sont réduits par environ 250 mg de LiAlH<sub>4</sub>; la solution est traitée comme sous a) et b). On obtient 430 mg (96%) de glycol II de F. 129—131°, identique avec le produit des autres réductions.

d) *De l'ozonide de la tétraméthyl-1,1,6,10-butène-5<sup>2</sup>-yl-5-oxido-6,5<sup>3</sup>-décaline (XII)*. 12,68 g d'oxyde non saturé XII dissous dans 250 cm<sup>3</sup> de n-hexane, séché sur CaH<sub>2</sub>, sont ozonisés entre -24 et -30° jusqu'à ce que la solution ne donne plus de coloration avec le tétranitrométhane. Après l'ozonolyse, le ballon, muni d'un réfrigérant relié à un gazomètre, d'un thermomètre et d'une ampoule à robinet, est placé dans un mélange de glace et de scl. Dans l'ampoule à robinet se trouvent 310 g d'une solution filtrée de LiAlH<sub>4</sub> dans de l'éther (teneur: 2,48% environ d'après un essai de décomposition avec de l'eau; 17,2 g de solution libèrent 1,0 l d'hydrogène). Cette solution est introduite goutte à goutte dans la solution de l'ozonide qui se trouble et dégage 1,5 l d'hydrogène. On chauffe ensuite à ébullition; il se dégage encore 0,5 l de gaz. A la solution, refroidie de nouveau à -5°, on ajoute de l'eau très lentement pour déterminer l'excès de l'hydrure, ce qui provoque le dégagement d'environ 5,05 l de gaz. Les volumes de gaz indiqués ont été déterminés sans tenir compte du volume des vapeurs de solvants entraînées. Ils sont donc approximatifs.

La solution d'hexane et d'éther est lavée à l'acide, à l'eau, à l'alcali (voir plus bas) et à l'eau, séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrée et refroidie. On obtient 9,19 g (75%) de glycol II (7,47 g, F. 130,5—132° et 1,72 g, F. 125,5—130°) et 3,46 g de produit à consistance de miel qui sont chromatographiés sur 100 g d'Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> neutre, activité II. A côté de petites fractions non définies, on obtient avec l'éther de pétrole-benzène (1:1) 150 mg de cristaux impurs d'un F. d'environ 40°, et avec l'éther-alcool (15:1 et 9:1) et le méthanol 3,03 g d'une pâte qui ne cristallise pas dans l'éther de pétrole. Les cristaux F. ~40°, réunis avec la même fraction d'un autre essai fondent, après purification, à 72—73° et sont identiques avec l'oxyde saturé III (voir sous 2) (F. 75°), produit de déshydratation du glycol II.

Le produit acide (traces), extrait avec l'alcali, recristallisé dans l'alcool méthylique aqueux, fond à 157—158° et n'abaisse pas le F. de l'acide VII.

<sup>1)</sup> Les procédés décrits ci-après font l'objet de différentes demandes de brevets.

Dans un autre essai, effectué dans des conditions apparement analogues, le rendement en glycol n'était que de 57%, celui en oxyde saturé, par contre, de 14%; le total des rendements des deux produits est donc de 71%, rendement comparable à celui de l'essai décrit (76%).

2° *Déshydratation du (tétraméthyl-1,1,6,10-hydroxy-6-décyl-5)-éthanol (II) sur  $Al_2O_3$ .*

L'appareil consiste en un ballon à distiller de 50 cm<sup>3</sup> à colonne de 28 cm de hauteur et 2,5 cm de diamètre, garnie d' $Al_2O_3$  granulé et de copeaux d'aluminium et chauffable électriquement. On chauffe la colonne à 213—223° et distille 7,00 g de glycol II, sous un vide de 0,01 torr, la température du bain étant de 170—190°. On recueille 5,05 g de distillat tandis que le condensateur, refroidi par la neige carbonique, retient 0,84 g de H<sub>2</sub>O et des traces d'huile. Les 5,05 g de distillat sont chromatographiés sur 175 g d' $Al_2O_3$  neutre, d'activité II.

Fr. 1—2, éther de pétrole (50—70) 220 cm<sup>3</sup>, 1362 mg liquide; fr. 3—6, éther de pétrole et éther 760 cm<sup>3</sup>, 3029 mg cristaux, F. 70°; fr. 10—12, éther-alcool (19:1) et méthanol 500 cm<sup>3</sup>, 626 mg, liquide visqueux.

La fraction d'un essai antérieur correspondant aux fr. 1—2 est distillée sur potassium et le produit passant à 130—133° sous 8,5 torr est analysé.

$C_{16}H_{26}$  (218,37) (V) Calculé C 88,00 H 12,00% Trouvé C 87,83 H 12,11%

*Réduction catalytique.* 323,6 mg de la fraction analysée absorbent 67,1 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub> (20°, 732 mm Hg) dans l'acide acétique en présence de 44 mg PtO<sub>2</sub>, réduits d'avance, ce qui correspond à 90,3% du volume calculé pour 2 doubles liaisons.

Il s'agit donc d'un hydrocarbure avec 2 doubles liaisons (V) (rendement ~ 22,7%).

Les fractions 3—6, recristallisées dans l'alcool méthylique aqueux, fondent à 73° et ne donnent pas de dépression du F. en mélange avec l'oxyde III, décrit précédemment<sup>1)</sup> (rendement en oxyde 47,4%).

Dans un essai analogue, mais avec chauffage de la colonne à 250—270°, le rendement en oxyde était plus faible (35%), celui en hydrocarbure, par contre, plus élevé (31,5%).

3° *Réduction de l'ambréinolide par l'hydrure de lithium-aluminium.*

A 7,07 g d'ambréinolide (F. 138—140°)<sup>2)</sup>, recouverts par 200 cm<sup>3</sup> d'éther absolu, on ajoute en 3—4 fois, en excluant l'humidité, 1,4 g de LiAlH<sub>4</sub>. Après 5 minutes, la réaction se calme; on la termine par chauffage à reflux pendant 3/4 d'heure. L'excès de l'hydrure est détruit par 2—3 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et les alcooates sont décomposés par l'eau et l'acide sulfurique. Après des lavages à l'eau, à l'alcali et à l'eau et évaporation du dissolvant, on obtient 7,31 g de cristaux blancs qui, recristallisés dans 80 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, donnent 6,25 g de glycol VIII, F. 131,5—132,5°, 0,70 g F. 127,5—128,5°, et 0,17 g de résidu partiellement cristallisé. Le rendement en glycol VIII (6,95 g) est donc de 97%.

Pour l'analyse, une partie est recristallisée dans l'acétate d'éthyle et séchée sous 0,01 torr à 50°; point de fusion 132,5—133°.

$C_{17}H_{32}O_2$  (VIII) Calculé C 76,06 H 12,02 2 «H» (actif) 0,75%  
(268,43) Trouvé ,, 76,17 ,, 12,08 ,, 0,73%

4° *Déshydratation de la tétraméthyl-1,1,6,10-hydroxy-6-propanol-5<sup>o</sup>-yl-5-décane (VIII).*

a) *Par l'acide  $\beta$ -naphthalène-sulfonique.* 1,87 g de glycol VIII (F. 131,5—132,5°) mélangés à 10—20 mg de réactif déshydratant, sont chauffés dans un micro-Widmer évacué à la trompe à eau. A partir de 160° (température du bain) de la vapeur d'eau s'échappe; elle est condensée dans un tube refroidi à -80° (0,12 g). Le résidu de cette réaction distille entre 90 et 102° sous 0,005 torr (1,66 g) et est chromatographié sur 50 g d' $Al_2O_3$  neutre, d'activité II.

Fr. 1, éther de pétrole (50—70°) 75 cm<sup>3</sup>, 186 mg liquide; fr. 2—6, éther de pétrole (50—70°) 500 cm<sup>3</sup>, 777 mg cristallisé; fr. 7—11, éther de pétrole-benzène (19:1 et 4:1) 240 cm<sup>3</sup>, 56 mg cristallisé; fr. 10—11 benzène 160 cm<sup>3</sup>, 9 mg cristallisé; fr. 14—15 éther-alcool (19:1) 160 cm<sup>3</sup>, 637 mg liquide-visqueux.

<sup>1)</sup> M. Stoll & M. Hinder, Helv. 33, 1251 (1950).

<sup>2)</sup> L'ambréinolide pure fond à 142°.

Dans un ballon à collerette, sous 0,2 torr, la fraction 1 distille à une température du bain de 110—130°. Produit limpide, très peu soluble dans l'alcool.

$C_{17}H_{28}$  (232,39) Calculé C 87,86 H 12,14% Trouvé C 87,95 H 11,93%

Il s'agit d'un hydrocarbure bicyclique avec 2 doubles liaisons (XI).

Les fractions 2—10 réunies (843 mg), recrystallisées dans 10 cm<sup>3</sup> d'alcool à 90°, donnent à -25° 0,57 g de paillettes, F. 81,5—82,2° qui ne change plus après une seconde cristallisation. Avec le  $C(NO_2)_4$ , l'oxyde ne donne pas de coloration.

$C_{17}H_{30}O$  (IX) Calculé C 81,53 H 12,08 «H» (actif) 0,00%  
(250,41) Trouvé ,, 81,52 ,, 12,00 ,, 0,00%

La fraction 14 du chromatogramme (642 mg) est distillée; le cœur et les queues, qui distillent à une température du bain de 118—125°, sous 0,005 torr, sont analysés.

$C_{17}H_{30}O$  (X) (250,41) Calculé C 81,53 H 12,08 «H» (actif) 0,40%  
(cœur) Trouvé ,, 81,60 ,, 11,92 ,, 0,41%  
(queues) Trouvé ,, 81,16 ,, 11,95 ,, 0,45%

D'après ces données, le cœur est de l'alcool non saturé X, tandis que la fraction de queue contient probablement en outre encore un peu de glycol.

*Dinitro-3,5-benzoate de l'alcool non saturé*  $C_{17}H_{30}O$ . 132,3 mg de la fraction de queue ci-dessus et 121 mg de chlorure de dinitrobenzoyle donnent après traitement habituel 192 mg d'ester pâteux. Par recrystallisation dans l'éther de pétrole, on obtient 83 mg de cristaux (F. 93—96°). Pour l'analyse, on recrystallise encore deux fois et sèche ensuite sous 0,01 torr à la température ambiante. F. 98—98,5°.

$C_{24}H_{32}O_6N_2$  Calculé C 64,84 H 7,26 N 6,30%  
(444,51) Trouvé ,, 64,89 ,, 7,21 ,, 6,46%

b) *Par l'acide sulfurique en solution méthylalcoolique*<sup>1)</sup>. 1,90 g de glycol VIII, dissous dans 80 cm<sup>3</sup> d'alcool méthylique contenant 7,2 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique concentré, sont chauffés à reflux pendant 3½ jours. Après refroidissement, la solution est partiellement neutralisée par KOH, versée dans 300 cm<sup>3</sup> d'eau et agitée avec de l'éther. Les 1,75 g de parties neutres, partiellement cristallisées, sont recrystallisées dans 13 cm<sup>3</sup> d'alcool à 95% par refroidissement à -25°. On obtient 0,39 g F. 81,5—82,5° et on chromatographie les résidus des liqueurs-mères sur 40 g d' $Al_2O_3$  neutre, d'activité II.

Fr. 1, éther de pétrole (50—70°) 60 cm<sup>3</sup>, 333 mg, cristallise partiellement après 48 h.; fr. 2, éther de pétrole (50—70°) 90 cm<sup>3</sup>, 257 mg cristaux avec traces de liquide; fr. 3—5, éther de pétrole-benzène et éther 370 cm<sup>3</sup>, 379 mg F. ~ 80°; fr. 6—8, éther-alcool (49:1) 240 cm<sup>3</sup>, 353 mg liquide visqueux.

Cette déshydratation donne donc les mêmes produits de réaction que l'essai avec l'acide  $\beta$ -naphthalène-sulfonique. Il n'y a que le rapport de leurs rendements qui varie. Le produit principal est également l'oxyde saturé; son rendement s'élève ici jusqu'à 70%.

## RÉSUMÉ.

La réduction de la lactone I, de l'hydroxyacide VI, de l'acétoxyacide VII ou de l'ozonide de l'oxyde non saturé XII par l'hydrure de lithium-aluminium donne le glycol II avec un bon rendement.

La déshydratation par l'oxyde d'aluminium ou par l'acide  $\beta$ -naphthalène-sulfonique fournit surtout l'oxyde saturé III.

L'homologue supérieur IX est préparé par les mêmes réactions à partir de l'ambréinolide.

Les deux oxydes III et IX ont une odeur ambrée qui se développe avec le temps.

Genève, laboratoires de la maison  
*Firmenich & Cie (Sucers de Chuit, Naef & Cie).*

<sup>1)</sup> Selon *Ruzicka & Lardon*, *Helv.* 29, 919 (1946).





Plusieurs essais de déshydratation de l'hydroxy-ester selon cette méthode ont montré des variations importantes du pourcentage d'esters cyclisés, sans que l'on ait su exactement à quoi les attribuer. A l'examen, la température de réaction et la dilution se sont avérées être les causes déterminantes. Une série d'essais comparatifs montre que le pourcentage d'ester  $\alpha$ -cyclogéranique diminue de 18 à 5%, lorsque la température de réaction passe de  $-15^{\circ}$  à  $+45^{\circ}$ . Si l'on supprime le dissolvant, la proportion d'ester cyclique ( $\alpha$ ) baisse encore.

On pouvait supposer qu'il se formerait également de l'ester allo-cyclogéranique (V) pendant la déshydratation de l'hydroxy-ester. Cet isomère étant facile à saponifier, l'acide correspondant XI devait se trouver dans le mélange appelé «acide géranique synthétique». La teneur en acide allo-cyclogéranique (1 double liaison) et en acides isomères aliphatiques (2 doubles liaisons) peut être déterminée par hydrogénation catalytique. Un mélange d'acides provenant de la déshydratation par le tribromure de phosphore et la pyridine à  $0^{\circ}$  et sans dissolvant contenait, par ex. 77% d'acides aliphatiques et 23% d'acide cyclique (allo). La proportion d'ester allo-cyclogéranique varie d'ailleurs moins avec la température et la dilution que celle d'ester  $\alpha$ -cyclogéranique.

B. *Déshydratation de l'ester et de l'acide  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ ,  $\beta$ -dihydro-géraniques selon d'autres méthodes.*

Par action de l'anhydride acétique sur l'ester hydroxy-dihydro-géranique, l'acétate correspondant, déjà signalé par *Bouveault & Barbier*<sup>1)</sup>, a été isolé en très bon rendement. Ce dernier acétate est inerte vis-à-vis de la pyridine bouillante, il réagit incomplètement avec la collidine en perdant de l'acide acétique. Par saponification dans la potasse alcoolique, il donne de l'acide géranique impur (72% avec 2 doubles liaisons). Par contre, si on le distille lentement à la pression atmosphérique, il se transforme presque quantitativement en ester aliphatique, dont la saponification donne un acide absorbant la quantité d'hydrogène calculée pour ses 2 doubles liaisons.

L'ester hydroxy-dihydro-géranique (I) se laisse, selon *Tiemann*<sup>2)</sup>, aisément saponifier en acide hydroxy-dihydro-géranique (VII) par la potasse alcoolique. Le sel de benzyl-isothio-urée fond à  $121-122^{\circ}$ . Le traitement de cet acide à reflux pendant 6 heures avec de l'anhydride acétique en présence d'acétate de sodium, d'après le même auteur, donne un acide déshydraté impur avec un rendement de 60%. Nous avons trouvé que si l'on prolonge l'opération, on obtient en outre de la p-menthadiène-1,4(8)-one-3, qui sera décrite dans un prochain mémoire.

<sup>1)</sup> C. r. 122, 394 (1896).

<sup>2)</sup> B. 26, 2725 (1893); 31, 825 (1898).

C. Cyclisation d'acides géraniques de diverses provenances et de l'acide  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ ,  $\beta$ -dihydro-géranique.

1. *Acides géraniques*. K. Bernhauer & R. Forster<sup>1)</sup> ont cyclisé par divers agents un acide géranique, provenant de l'oxydation du citral par l'oxyde d'argent, en acide  $\alpha$ -cyclogéranique avec un rendement supérieur à 80%.

Nous avons répété leur travail sur un acide modèle (a) à partir du citral, ainsi que sur l'acide (b) provenant de la pyrolyse de l'acétate et sur un acide (c), obtenu par déshydratation de l'hydroxy-ester au mélange  $PBr_3$ -pyridine sans dissolvant, renfermant 10% d'acide allo-cyclogéranique. Ces acides ont été cyclisés à température ambiante par de l'acide formique 98%, contenant 6% d'acide sulfurique concentré.

(a) et (b) se prennent rapidement en masse. Les cristaux, filtrés et lavés, consistent en acide  $\alpha$ -cyclogéranique et représentent environ 80% de l'acide mis en jeu. On ne trouve pas d'acide allo. Dans le mélange réactionnel de (c), par contre, rien ne cristallise; après élimination du neutre (traces), le résidu est distillé, le distillat (55% de l'acide de départ) est estérifié: il se compose de 55% d'acide  $\alpha$ -cyclogéranique non estérifiable et de 34% d'acide allo-cyclogéranique, dont le pourcentage a donc nettement augmenté par le traitement à l'acide formique.

Il faut en conclure que l'acide (b) consiste, comme l'acide (a), presque uniquement en acide géranique (VIII), alors que l'acide (c) contient de notables quantités d'isomères non saturés en  $\beta$ ,  $\gamma$  (IX et X). Les constantes physiques assez différentes des acides (a) et (b) sont peut-être dues à une isomérisie cis-trans partielle.

La cyclisation des préparations d'acide géranique du type (c), mais à teneurs plus fortes en acide allo, par l'acide formique seul, au bain-marie<sup>2)</sup>, donne régulièrement naissance à environ 20% d'un acide distillant plus haut, de la composition  $C_{10}H_{18}O_3$ . Des produits de queue analogues sont signalés par Barbier & Bouveault<sup>3)</sup>, ainsi que par Ruzicka & Schinz<sup>4)</sup>. Ce composé diffère de l'acide  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ ,  $\beta$ -dihydro-géranique, qui possède la même formule brute; c'est probablement au moins en partie son isomère qui porte l'hydroxyle à l'atome de carbone  $\zeta$ .

2. *Acide  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ ,  $\beta$ -dihydro-géranique*. Le traitement de l'hydroxy-acide à l'acide formique 98% au bain-marie ne donne que 5% d'acide  $\alpha$ -cyclogéranique. Les parties faciles à estérifier consistent en un mélange de produits d'addition d'alcool à la double liaison de l'ester allo-cyclogéranique ou à l'une des deux doubles liaisons des esters isomères aliphatiques.

<sup>1)</sup> J. pr. 147, 199 (1936).

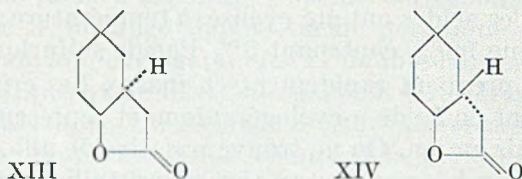
<sup>2)</sup> L. Ruzicka & H. Schinz, Helv. 23, 959 (1940).

<sup>3)</sup> Bl. [3] 15, 1002 (1896).

<sup>4)</sup> L. c.

La cyclisation à l'acide sulfurique 70% d'après *Tiemann*<sup>1)</sup> à 0° pendant 6 semaines fournit 66% d'acide déshydraté, dont un peu moins de la moitié consiste en acide  $\alpha$ -cyclogéranique et le reste en acide allo-cyclogéranique.

Avec de l'acide sulfurique 80% à 0° pendant 5 jours, on obtient 26% de parties neutres, qui consistent en une lactone saturée  $C_{10}H_{16}O_2$ . Celle-ci possède d'autres constantes physiques que son isomère préparé par traitement de l'acide allo-cyclogéranique à l'acide sulfurique 80%<sup>2)</sup>. L'hydrazide de l'hydroxy-acide correspondant fond à 134° comme le dérivé de l'isomère mentionné. On peut supposer que ces



deux lactones sont des stéréo-isomères et possèdent les formules XIII et XIV. Il semble donc que l'ouverture du cycle lactonique par l'hydrate d'hydrazine provoque une épimérisation. Les parties acides issues de cet essai se composent de 35% seulement d'acides distillables, contenant les acides cycliques  $\alpha$  et allo.

Nous remercions la *Fondation Rockefeller*, New York, ainsi que la *Maison Chuit, Naef & Cie, Firmenich & Cie, Scrs*, Genève, d'avoir encouragé ce travail.

### Partie expérimentale<sup>3)</sup>.

*Déshydratations comparées de l'ester  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ , $\beta$ -dihydro-géranique par le mélange  $PBr_3$ -pyridine<sup>4)</sup>.*

#### A. Avec dissolvant.

Dans un ballon de 500 cm<sup>3</sup>, pourvu d'un agitateur, d'un réfrigérant, d'une ampoule à robinet et d'un thermomètre, se trouvent 15 g de  $PBr_3$ , 1,5 cm<sup>3</sup> de pyridine et 15 cm<sup>3</sup> d'éther de pétrole secs. En maintenant la température de réaction choisie, on introduit, goutte à goutte, un mélange de 20 g d'hydroxy-dihydro-géraniate d'éthyle avec 9 cm<sup>3</sup> de pyridine et 17 cm<sup>3</sup> d'éther de pétrole. Quand tout a passé, on rajoute 9 cm<sup>3</sup> de pyridine. On agite encore 10 minutes, laisse revenir à température ambiante et chauffe le tout au bain-marie à 40° durant 30 minutes en agitant à nouveau.

La masse réactionnelle est décomposée par 230 cm<sup>3</sup> d'eau glacée; on sépare les couches, relargue au NaCl, extrait à l'éther. Les couches organiques réunies sont lavées à neutralité avec HCl 2-n., puis à l'eau. Le produit brut est distillé. Cette distillation doit être surveillée. En effet, le produit brut, liquide et limpide à froid, se décompose après un certain temps de chauffage à la température voulue pour la distillation, temps pendant lequel presque rien ne distille. Le produit se prend en une sorte de gelée trouble qui se

<sup>1)</sup> B. 26, 2725 (1893); 31, 825 (1898).

<sup>2)</sup> Ch. A. Vodoz & H. Schinz, Helv. 33, 1035 (1950).

<sup>3)</sup> Les points de fusion sont corrigés.

<sup>4)</sup> En collaboration avec Ch. Balant, travail de diplôme 1947.

transforme exothermiquement en donnant deux couches, l'une d'ester déshydraté, l'autre d'une huile rouge-brun non distillable contenant en suspension des particules semi-solides. On peut observer à ce moment le passage d'une petite quantité d'un liquide volatil ( $E_{11} = 40^\circ$ ) entraînant quelques gouttelettes d'eau. Peu après, l'ester déshydraté se met à distiller régulièrement jusqu'à la fin. Il est alors repris dans l'éther et lavé au carbonate, puis à l'eau. Le produit obtenu est redistillé.

*Essai à  $-15^\circ$ .* On isole 13,5 g d'ester déshydraté à la première distillation, 11,8 g après lavage et redistillation.  $E_b = 104-106^\circ$ ;  $n_D^{17,5} = 1,4587$ .

10 g de cet ester sont chauffés 1 h. 30 à reflux avec 40 cm<sup>3</sup> de KOH/CH<sub>3</sub>OH 10%. L'alcool est distillé lentement à travers une colonne *Vigreux* et remplacé au fur et à mesure par de l'eau. On isole 1,82 g d'ester  $\alpha$ -cyclogéranique ( $E_{12} = 98-99^\circ$ ;  $n_D^{20,5} = 1,4587$ ) soit 18% et 5,75 g d'acide ( $E_{11} = 143-144^\circ$ ;  $n_D^{22,5} = 1,4739$ ). 200 mg de cet acide sont hydrogénés dans 2 cm<sup>3</sup> d'acide acétique glacial en présence de 20 mg de PtO<sub>2</sub> durant 1 h. 30. 1,6 mol. d'H<sub>2</sub> ont été absorbées, ce qui correspond à un mélange d'environ  $\frac{1}{3}$  d'acide allo-cyclogéranique et  $\frac{2}{3}$  d'acide aliphatique.

*Essai à  $0^\circ$ .* On obtient 13,2 g d'ester déshydraté à la 2e distillation. La saponification livre 2,3 g d'ester  $\alpha$ -cyclogéranique et 8,4 g d'acide (distillés tous les deux). L'hydrogénation de ce dernier indique la présence d'environ  $\frac{1}{3}$  d'acide allo.

*Essai à  $+20^\circ$ .* Obtenu 12 g d'ester déshydraté. Après saponification, on isole 1,35 g d'ester  $\alpha$  et 8,62 g d'acide de la même composition que celui obtenu dans l'essai précédent.

*Essai à  $+45^\circ$ .* Les 13,1 g d'ester déshydraté obtenus donnent 0,7 g d'ester  $\alpha$  distillé et 10 g d'acide, qui contient  $\frac{1}{3}$  d'acide allo.

### B. Sans dissolvant.

*Essai à  $0^\circ$ .* Les mêmes quantités d'hydroxy-ester, de pyridine et de PBr<sub>3</sub> sont employées, mais sans éther de pétrole. Le mélange de réaction a tendance à s'échauffer, ce qui nécessite un refroidissement énergique. L'addition terminée, on laisse revenir à température ambiante et agite encore 20 minutes. La décomposition à l'eau de la masse réactionnelle, croûte brune semi-solide, donne une suspension granuleuse orangée, que l'on chauffe 45 minutes au bain-marie, puis extrait après refroidissement.

On obtient 13,6 g d'ester déshydraté. La saponification fournit 0,35 g de neutre insaponifiable (ester  $\alpha$ ) et 9,79 g d'acide. Celui-ci contient, d'après le résultat de l'hydrogénation, environ  $\frac{1}{4}$  d'acide allo.

*Essai à  $50-60^\circ$ .* L'addition de la solution d'hydroxy-ester dans la pyridine s'effectue en 15 minutes, sans refroidissement extérieur. La température monte à  $50-60^\circ$ . A la fin, on ajoute 5 cm<sup>3</sup> de pyridine pour rendre le tout plus homogène.

L'ester déshydraté ne contient que des traces de neutre non saponifiable. L'acide (10,5 g) renferme  $\frac{1}{6}$  d'acide allo.

Un essai analogue, mené vivement mais sans contrôle exact de la température a donné un ester déshydraté dont la saponification dans les conditions habituelles était également presque totale. Une fraction de cœur présentait les constantes:  $E_{14} = 151-152^\circ$ ;  $d_4^{13,5} = 0,9648$ ;  $n_D^{13,5} = 1,4816$ .

Le sel de benzyl-isothio-urée fond à  $141^\circ$  après 8 recristallisations dans l'alcool dilué.

3,710 mg subst. ont donné 8,774 mg CO<sub>2</sub> et 2,600 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S Calculé C 64,63 H 7,84% Trouvé C 64,54 H 7,84%

D'après l'hydrogénation, cet acide ne contient que 10% d'acide allo.

Le sel de benzyl-isothio-urée de l'acide saturé fond à  $148^\circ$ .

3,644 mg subst. ont donné 8,515 mg CO<sub>2</sub> et 2,907 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S Calculé C 63,86 H 8,93% Trouvé C 63,77 H 8,93%

Il s'agit donc bien du sel pur de l'acide tétrahydro-géranique.

*Déshydratation de l'ester  $\beta$ -hydroxy- $\alpha,\beta$ -dihydro-géranique par décomposition thermique de l'acétate correspondant<sup>1)</sup>.*

*Acétate.* Une solution de 54 g d'ester  $\beta$ -hydroxy- $\alpha,\beta$ -dihydro-géranique dans 72 g d'anhydride acétique est chauffée à reflux pendant 6 heures. Après refroidissement, on ajoute de l'eau, puis extrait à l'éther qu'on lave abondamment au carbonate, puis à la saumure. Le produit brut est distillé. Après quelques grammes d'une fraction de tête on recueille 52,4 g qui passent à 142—143° (11 mm). Le cœur présente les constantes:  $E_1 = 112^\circ$ ;  $d_4^{11,5} = 0,9905$ ;  $n_D^{11,5} = 1,4516$ ;  $C_{14}H_{24}O_4$   $\overline{1}$  RM<sub>D</sub> calculée 69,69; trouvée 69,77.

125 mg de cet acétate dans 1,5 cm<sup>3</sup> d'acide acétique absorbent [en présence de 10 mg de PtO<sub>2</sub>] 1 mol. d'H<sub>2</sub> net.

*Décomposition thermique.* 30 g d'acétate sont distillés lentement à pression atmosphérique. La première fraction (E. 120—230°) soit 8 g consiste en majeure partie en acide acétique, la deuxième (234—239°) soit 21 g correspond au géraniate d'éthyle. On les prend les deux dans l'éther, les lave à neutralité et distille le produit neutre obtenu. 20,9 g passent à 113—116° (9 mm).

Cette fraction est saponifiée par chauffage à reflux durant 1 h. 30 avec une solution de 7,5 g de KOH dans 50 cm<sup>3</sup> d'alcool. Après éloignement du neutre (0,5 g) la fraction acide est distillée: on obtient 8,9 g d'acide passant à 144—145° (9 mm) et 4,8 g à 146—150°.

132,8 mg de la première fraction sont hydrogénés. Absorption 2 mol. d'H<sub>2</sub> net, soit la quantité calculée pour l'acide aliphatique 100%.

Cette même fraction est rectifiée. Les constantes du cœur sont:  $E_9 = 114^\circ$ ;  $d_4^{14,5} = 0,9702$ ;  $n_D^{14,5} = 1,4831$ .

$C_{10}H_{16}O_2$   $\overline{2}$  RM<sub>D</sub> calculée 48,98; trouvée 49,52; EM<sub>D</sub> = +0,54

Le sel de benzyl-isothio-urée fond à 141° après 5 recristallisations.

3,774 mg subst. ont donné 8,936 mg CO<sub>2</sub> et 2,656 mg H<sub>2</sub>O

$C_{18}H_{26}O_2N_2S$  Calculé C 64,63 H 7,84% Trouvé C 64,62 H 7,88%

A l'essai de mélange, il n'abaisse pas le point de fusion du sel (F. 141°) de l'acide géranique «synthétique» décrit au chapitre précédent (déshydratation de l'hydroxy-ester au mélange PBr<sub>3</sub>-pyridine), ni du sel de l'acide géranique à partir du citral (voir plus loin).

*Déshydratation de l'acide  $\beta$ -hydroxy- $\alpha,\beta$ -dihydro-géranique par décomposition thermique de l'acétate correspondant<sup>1)</sup>.*

*Acide-hydroxy-dihydro-géranique.* 20 g d'ester hydroxy-dihydro-géranique et 8 g de KOH dissous dans 60 cm<sup>3</sup> d'alcool sont chauffés à reflux durant 1 heure. On sépare 0,6 g de neutre (odeur de méthylhepténone) et 15,5 g d'acide passant à 122—125° (0,05 mm), huile très visqueuse. Les constantes d'une fraction intermédiaire sont:  $d_4^{13,5} = 1,0275$ ;  $n_D^{13,5} = 1,4734$ ;  $C_{10}H_{18}O_3$   $\overline{1}$  RM<sub>D</sub> calculée 50,97; trouvée 50,86.

Le sel de benzyl-isothio-urée fond à 121—122° (alcool dilué).

3,786 mg subst. fournissent 8,503 mg CO<sub>2</sub> et 2,692 mg H<sub>2</sub>O

$C_{18}H_{28}O_3N_2S$  Calculé C 61,33 H 8,00% Trouvé C 61,30 H 7,97%

*Traitement à l'anhydride acétique.* 16,3 g d'hydroxy-acide sont cuits à reflux avec 20 g d'anhydride acétique et 5 g de CH<sub>3</sub>COONa anhydre. Après adjonction d'eau et d'éther, puis lavages à l'eau, on obtient l'acide brut. La distillation donne 2 g de fraction de tête (E<sub>12</sub> 50—110°) et 7,8 g de cœur et queue (E<sub>11</sub> 125—170°), mélange d'acide déshydraté et non déshydraté.

Si l'on prolonge l'opération, on obtient en outre la p-menthadiène-1,4(8)-one-(3)<sup>2)</sup>.

<sup>1)</sup> En collaboration avec Ch. Balant.

<sup>2)</sup> Voir un prochain mémoire.

*Acide géranique à partir du citral.*

Le citral de départ provenait de la rectification soignée du produit commercial. Une fraction de cœur analytiquement pure a été utilisée. Elle avait les constantes:  $E_{13} = 104^0$ ;  $d_4^{14,5} = 0,8900$ ;  $n_D^{14,5} = 1,4887$ ;  $C_{10}H_{16}O$   $\frac{1}{2}$  RM<sub>D</sub> calculée 47,46; trouvée 49,34; EM<sub>D</sub> = +1,88.

L'oxydation à l'oxyde d'argent a été effectuée d'après *Bernhauer & Forster*<sup>1)</sup>, avec le même rendement. La rectification de l'acide géranique obtenu fournit une fraction de cœur ayant les constantes:  $E_{14} = 149-150^0$ ;  $d_4^{15} = 0,9593$ ;  $n_D^{15} = 1,4891$ ;  $C_{10}H_{16}O_2$   $\frac{1}{2}$  RM<sub>D</sub> calculée 48,98; trouvée 50,63; EM<sub>D</sub> = +1,65.

4,044 mg subst. ont donné 10,593 mg CO<sub>2</sub> et 3,404 mg H<sub>2</sub>O

$C_{10}H_{16}O_2$  Calculé C 71,39 H 9,59% Trouvé C 71,48 H 9,43%

Le sel de benzyl-isothio-urée fond à 143°.

Le spectre d'absorption dans l'ultraviolet (dans l'alcool) présente les caractéristiques:  $\log \epsilon = 1,0$  à 295 m $\mu$ ,  $\log \epsilon_{\max} = 4,05$  à 225 m $\mu$ .

*Cyclisations comparées d'acides géraniques de provenances différentes.*

a) *Acide géranique à partir du citral.* 1 g d'acide est dissous dans 1,7 cm<sup>3</sup> d'acide formique pur + 0,1 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique concentré. On laisse reposer 1 heure à température ambiante et inocule avec quelques cristaux d'acide  $\alpha$ -cyclogéranique. Tout se prend en masse. Après une nuit de repos à température ambiante, on filtre les cristaux qu'on lave à l'acide formique 50%, puis à l'eau. On isole ainsi 0,73 g d'acide  $\alpha$ -cyclogéranique fondant brut à 101°. 0,03 g se séparent encore dans les eaux-mères. Celles-ci sont diluées fortement et extraites à l'éther. On isole ainsi 0,02 g de neutre huileux et 0,15 g d'acide, huile jaune très épaisse contenant probablement l'hydroxy-acide (voir plus loin).

Le spectre UV. de cet acide, analytiquement pur (F. 104°), a les caractéristiques:  $\log \epsilon = 1,0$  à 255 m $\mu$ ,  $\log \epsilon = 2,5$  à 234 m $\mu$ ,  $\log \epsilon = 2,8$  à 220 m $\mu$ . Pas de maximum.

b) *Acide géranique à partir de l'acétate.* 2 g de cet acide sont cyclisés avec 3,4 cm<sup>3</sup> d'acide formique + 0,2 cm<sup>3</sup> d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. Comme ci-dessus, tout se prend en masse après inoculation. On isole 1,39 g d'acide  $\alpha$ -cyclogéranique fondant brut à 101° et en récupère 0,03 g dans les eaux-mères. Celles-ci, extraites à l'éther, abandonnent 0,08 g de neutre et 0,47 g d'acide brut. La distillation de celui-ci fournit 0,23 g d'acide bouillant à 90-92° (0,02 mm) qui cristallise presque complètement après inoculation avec un peu d'acide  $\alpha$ -cyclogéranique, qui en est donc le principal constituant.

c) *Acide géranique provenant de la déshydratation de l'hydroxy-ester au mélange PBr<sub>3</sub>-pyridine.* 2,1 g d'acide renfermant 10% d'acide allo-cyclogéranique sont traités exactement comme les acides a) et b). Mais rien ne cristallise. L'acide formique est alors distillé sous vide partiel. Le résidu est séparé en parties neutres (0,09 g) et acides qu'on distille. 1,11 g d'acide passent à 139° (12 mm) et cristallisent partiellement. Résidu 0,47 g. L'acide est estérifié par chauffage à reflux durant 1 h. 30 avec 2,5 cm<sup>3</sup> de CH<sub>3</sub>OH + 0,2 cm<sup>3</sup> d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. On obtient ainsi 0,41 g de neutre (allo-cyclogéraniate de méthyle) et 0,6 g d'acide  $\alpha$ -cyclogéranique fondant brut à 93° et à 101° après sublimation (55-60° sous 0,12 mm).

*Examen des queues provenant des essais de cyclisation de l'acide géranique «synthétique» (PBr<sub>3</sub>-pyridine) à l'acide formique seul.*

La cyclisation de l'acide géranique «synthétique» (déshydratation de l'hydroxy-ester au mélange PBr<sub>3</sub>-pyridine) à l'acide formique seul (sans H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) au bain-marie donne, outre les acides  $\alpha$ - et allo-cyclogéraniques, un hydroxy-acide distillant plus haut.

Le traitement de 49,8 g d'un tel acide, contenant selon l'hydrogénation environ 30% d'acide allo-cyclogéranique, avait laissé 11,7 g de résidu huileux, visqueux<sup>2)</sup>. Les résidus

<sup>1)</sup> J. pr. 147, 199 (1936).

<sup>2)</sup> Essai décrit Helv. 33, 1038 (1950).

de quelques opérations analogues ont été distillés. Ils contiennent en moyenne environ 60% d'un acide passant à 132—135° sous 0,4 mm, à 123° sous 0,03 mm. Une fraction intermédiaire a les constantes:  $d_4^{13} = 1,0386$ ;  $n_D^{13} = 1,4751$ ;  $C_{10}H_{18}O_3$   $\overline{1}$  RM<sub>D</sub> calculée 50,97 trouvée 50,51.

Titration: 309 mg emploie 16,4 cm<sup>3</sup> NaOH 0,1-n. (phénolphtaléine).

$C_{10}H_{18}O_3$  Poids équivalent Calculé 186 Trouvé 188.

Le sel de benzyl-isothio-urée recristallisé dans l'alcool dilué fond à 119—120° (121° clair). L'essai de mélange avec une préparation du sel de l'acide  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ , $\beta$ -dihydrogérannique (F. 119—120°) accuse une dépression de 7°. L'hydroxyle est donc probablement au carbone  $\zeta$ , au moins en partie.

*Cyclisation de l'acide  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ , $\beta$ -dihydrogérannique à l'acide formique.*

On chauffe 4 heures au bain-marie bouillant la solution de 8,5 g d'hydroxy-acide dans 50 g d'acide formique 98%. L'acide formique est distillé sous vide partiel, le résidu est fractionné sous 0,01 mm: 1° 81—85° 5,3 g; 2° 116—130° 1,9 g (hydroxy-acide).

La fraction 1 est chauffée 2 h. 30 à reflux avec 13 cm<sup>3</sup> de CH<sub>3</sub>OH + 1,3 cm<sup>3</sup> d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. On isole 0,5 g d'acide  $\alpha$ -cyclogérannique fondant à 102° après recristallisations dans le méthanol aqueux, et 5,04 g d'esters qu'on fractionne: a) E<sub>14</sub> = 105—107° 3,13 g; b) 128—129° 1,47 g.

La fraction a) est rectifiée. Le cœur a les constantes:  $d_4^{14} = 0,9795$ ;  $n_D^{14} = 1,4512$ ;  $C_{12}H_{22}O_3$  RM<sub>D</sub> calculée 58,59; trouvée 58,94.

3,698 mg subst. ont donné 9,095 mg CO<sub>2</sub> et 3,277 mg H<sub>2</sub>O

2,988 mg subst. consomment 4,359 cm<sup>3</sup> Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 0,02-n.

$C_{12}H_{22}O_3$  (2 OCH<sub>3</sub>) Calculé C 67,25 H 10,35 OCH<sub>3</sub> 14,48%

Trouvé „ 67,12 „ 9,92 „ 15,09%

158 mg de substance sont hydrogénés. 0,26 mol. d'H<sub>2</sub> sont absorbées, correspondant à la teneur en produit aliphatique.

La fraction 1 est donc un produit d'addition de CH<sub>3</sub>OH à un mélange d'esters géranniques (26%) et allo-cyclogérannique, l'action du CH<sub>3</sub>OH—H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ayant été trop prolongée.

La fraction b) est à son tour rectifiée et consiste en hydroxy-dihydrogéranniate de méthyle:  $d_4^{15} = 0,9802$ ;  $n_D^{15} = 1,4538$ .

$C_{11}H_{20}O_3$   $\overline{1}$  RM<sub>D</sub> calculé 55,71; trouvé 55,32

3,884 mg subst. ont donné 9,361 mg CO<sub>2</sub> et 3,460 mg H<sub>2</sub>O

$C_{11}H_{20}O_3$  Calculé C 65,97 H 10,07% Trouvé C 65,77 H 9,97%

*Cyclisation de l'acide  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ , $\beta$ -dihydrogérannique à l'acide sulfurique.*

H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 70%. On laisse reposer pendant 6 semaines à 0° une solution de 4,8 g d'hydroxy-acide dans 20 cm<sup>3</sup> d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> à 70%. On dilue alors fortement à l'eau et obtient 1,28 g d'acide  $\alpha$ -cyclogérannique (F. 103—104°) et 1,4 g d'acide allo-cyclogérannique, séparés comme décrit plus haut. De l'acide allo, on prépare le dérivé dihydrogéné, dont le sel de benzyl-isothio-urée, après 3 recristallisations dans l'alcool, fond à 155° et ne donne pas de dépression à l'essai de mélange avec le sel authentique de l'acide dihydro-allo-cyclogérannique.

H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 80%. On laisse reposer 5 jours à 0° la solution de 5,27 g d'acide hydroxy-dihydrogérannique dans 15 cm<sup>3</sup> d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 80%; on isole 1,39 g de neutre huileux et 2,94 g d'acide brut très visqueux.

Les parties neutres sont distillées. 1,17 g passent à 132—134° (14 mm). Une fraction d'analyse a les constantes: E<sub>13</sub> 131—132°;  $d_4^{18} = 1,0406$ ;  $n_D^{18} = 1,4731$ ;  $C_{10}H_{16}O_2$  RM<sub>D</sub> calculée 45,63; trouvée 45,38.

3,574 mg subst. ont donné 9,365 mg CO<sub>2</sub> et 3,024 mg H<sub>2</sub>O

$C_{10}H_{16}O_2$  Calculé C 71,39 H 9,59% Trouvé C 71,51 H 9,47%



24,660 mg chauffés à reflux 14 heures avec de la potasse alcoolique 0,5-n., en consommant 0,2818 cm<sup>3</sup>.

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> PM Calculé 168 Trouvé 175

Ce composé ne jaunit pas le C(NO<sub>2</sub>)<sub>4</sub> et consiste donc en lactone; traité à l'hydrate d'hydrazine, il fournit l'hydrazide de l'hydroxy-acide correspondant fondant à 134° (chloroforme-cyclohexane), identique, à l'essai de mélange, à celui obtenu à partir de l'acide allo-cyclogéranique<sup>1</sup>).

3,778 mg subst. ont donné 8,274 mg CO<sub>2</sub> et 3,408 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> Calculé C 59,97 H 10,07% Trouvé C 59,77 H 10,09%

Les parties acides sont distillées: 1,64 g passent à 85–86° (0,01 mm); résidu 0,95 g. Cet acide contient un peu plus d'un tiers d'acide α-cyclogéranique.

Les analyses et les déterminations des spectres ont été effectuées dans notre laboratoire de micro-analyse par M. W. Manser.

#### RÉSUMÉ.

A. Lors de la déshydratation de l'ester β-hydroxy-α,β-dihydro-géranique par le mélange PBr<sub>3</sub>-pyridine, il y a cyclisation partielle. Le pourcentage des esters α- et allo-cyclogéraniques dépend de la température et de la dilution.

B. La pyrolyse de l'ester β-acétoxy-α,β-dihydro-géranique fournit un produit 100% aliphatique.

C. L'acide géranique obtenu à partir de l'acétoxy-ester se prête tout aussi bien à la préparation de l'acide α-cyclogéranique que l'acide géranique à partir du citral.

La cyclisation de l'acide β-hydroxy-α,β-dihydro-géranique est examinée. On obtient les acides α- et allo-cyclogéraniques, ainsi qu'une lactone.

Laboratoire de Chimie organique  
de l'Ecole Polytechnique Fédérale, Zurich.

## 172. Préparation de quelques composés apparentés à l'acide allo-cyclogéranique<sup>2</sup>)

par Ch. A. Vodoz et H. Schinz.

(19 VI 50)

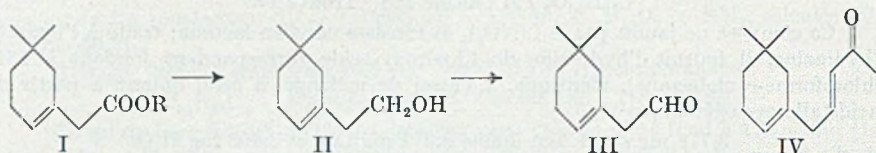
### A. Allo-cyclogéranol et allo-cyclocitral.

L'ester allo-cyclogéranique (I) se laisse aisément réduire par le sodium et l'éthanol en donnant l'allo-cyclogéranol ou diméthyl-1,1-cyclohexène-3-éthanol-3 (II). C'est un liquide d'odeur fleurie agréable, dont l'allophanate fond à 183–184°, le dinitro-3,5-benzoate à 46–47°. Il a été traité à l'acide chromique, soit en solution homogène, dans

<sup>1</sup>) Helv. **33**, 1035 (1950).

<sup>2</sup>) Voir les articles précédents de cette série, Helv. **33**, 1035, 1040, 1313 (1950).

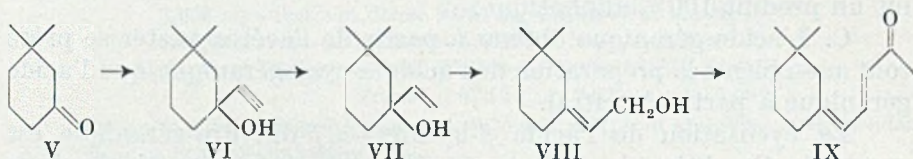
l'acide acétique, soit en deux phases, l'alcool dans le benzène, l'oxydant dans l'acide acétique. L'allo-cyclocitral (III) a été obtenu.



La semicarbazone de cet aldéhyde fond à  $167^{\circ}$ . Le rendement en aldéhyde est faible. La méthode de *A. Lauchenauer & H. Schinz*<sup>1)</sup>, essayée également, n'a pas donné un résultat meilleur. C'est pour cette raison que nous avons dû renoncer à la condensation de l'allo-cyclocitral avec l'acétone, réaction qui nous aurait fourni la cétone IV, ayant le même chromophore que l' $\alpha$ -ionone.

### B. Isomère de l'allo-cyclogéranol, non saturé en $\alpha, \beta$ .

La condensation de la diméthyl-1,1-cyclohexanone-3 (V)<sup>2)</sup> avec l'acétylène en présence de tert.-butylate de potassium fournit le diméthyl-1,1-éthynyl-3-cyclohexanol-3 (VI). Celui-ci est hydrogéné en



présence de palladium déposé sur du carbonate de calcium. Après absorption d'une mol.-g d'hydrogène, on isole le diméthyl-1,1-vinyl-3-cyclohexanol-3 (VII). La transposition allylique de ce carbinol par le mélange acide acétique-acide trichloroacétique<sup>3)</sup> conduit au diméthyl-1,1-cyclohexylidène-éthanol-3. Cet alcool primaire, non saturé en  $\alpha, \beta$ , est susceptible d'oxydation-condensation d'après *Oppenauer*. La cétone IX obtenue possède le même chromophore que la  $\beta$ -ionone. Son odeur est médiocre et ne rappelle celle des ionones que de fort loin. La dinitro-2,4-phénylhydrazone fond à  $214^{\circ}$ .

Nous remercions la *Fondation Lunge* ainsi que la *Maison Chuit, Naef & Cie., Firmenich & Cie, Secrs*, Genève, d'avoir bien voulu encourager ce travail.

### Partie expérimentale<sup>4)</sup>.

#### *Allo-cyclogéranol (II).*

3 g d'allo-cyclogéraniate de méthyle sont dissous dans  $40 \text{ cm}^3$  d'alcool absolu bouillant, dans lequel on introduit par portions 2,5 g de Na. Ceci fait, on rajoute  $20 \text{ cm}^3$

<sup>1)</sup> Helv. **32**, 1265 (1949).

<sup>2)</sup> *A. W. Crossley & N. Renouf*, Soc. **91**, 63 (1907).

<sup>3)</sup> Méthode indiquée par *K. Dimroth*, B. **71**, 1333 (1938); voir aussi *G. Schüppi & C. F. Seidel*, Helv. **30**, 2203 (1947). La transposition allylique passant par le bromure donne dans notre cas un mauvais rendement.

<sup>4)</sup> Les points de fusion sont corrigés.

d'alcool et 1,3 g de Na. La réaction est accélérée dès le début par chauffage dans un bain d'huile à 120°. Quant tout le Na est dissous, on introduit 4 cm<sup>3</sup> d'eau et chauffe à reflux encore ½ heure. On distille le tout à la vapeur. On recueille d'abord 63 cm<sup>3</sup> d'alcool 95% ne contenant pas d'allo-cyclogéranol. Les 100 cm<sup>3</sup> d'eau et allo-cyclogéranol recueillis ensuite sont extraits à l'éther. Le produit brut est distillé: 1,5 g passent à 101–104° (12 mm). Une fraction d'analyse a les constantes: E<sub>12</sub> 102–103°; d<sub>4</sub><sup>18</sup> = 0,9180; n<sub>D</sub><sup>18</sup> = 1,4743; C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O  $\overline{\Gamma}$  RM<sub>D</sub> calculée 47,24; trouvée 47,25.

3,696 mg subst. ont donné 10,528 mg CO<sub>2</sub> et 3,871 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> Calculé C 77,86 H 11,76% Trouvé C 77,74 H 11,72%

L'allophanate fond à 183–184° (méthanol 70%).

3,740 mg subst. ont donné 8,209 mg CO<sub>2</sub> et 2,755 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> Calculé C 59,98 H 8,39% Trouvé C 59,90 H 8,24%

Le dinitro-3,5-benzoate fond à 46–47° (recristallisé dans de l'éther de pétrole).

3,696 mg subst. ont donné 7,958 mg CO<sub>2</sub> et 1,919 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub> Calculé C 58,61 H 5,79% Trouvé C 58,76 H 5,81%

### Allo-cyclocitral (III).

En solution homogène. 0,6 g d'allo-cyclogéranol sont dissous dans 6 cm<sup>3</sup> d'acide acétique glacial. On ajoute alors, par portions, une solution de 0,26 g de CrO<sub>3</sub> dans 3,3 cm<sup>3</sup> d'acide acétique 90% dans l'espace de 6 heures. On refroidit alors à –15° et neutralise avec 6,3 g de NaOH dans 20 cm<sup>3</sup> d'eau. On extrait à l'éther qu'on lave à neutralité. Le neutre obtenu est distillé: 0,34 g passent à 95–99° (12 mm). 0,1 g de ce produit donne 0,08 g de semi-carbazone brute.

En deux phases. 0,53 g d'allo-cyclogéranol sont dissous dans 4 cm<sup>3</sup> de benzène qu'on émulsionne pendant 17 heures avec une solution de 0,28 g de CrO<sub>3</sub> dans 2,6 cm<sup>3</sup> d'eau et 4 cm<sup>3</sup> d'acide acétique glacial, à température ambiante. On dilue avec de l'eau, sépare les couches, extrait avec un peu d'éther qu'on lave à neutralité. Le neutre obtenu est distillé. E<sub>12</sub> = 96–99°. 0,1 g de ce produit donne 0,07 g de semi-carbazone brute qui, après recristallisations dans le méthanol, fond à 167°.

3,710 mg subst. ont donné 8,578 mg CO<sub>2</sub> et 3,039 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>ON<sub>3</sub> Calculé C 63,12 H 9,15% Trouvé C 63,10 H 9,17%

### Isomère de l'allo-cyclogéranol, non saturé en α, β (VII).

Diméthyl-1,1-éthynyl-3-cyclohexanol-3 (VI). Dans un ballon à 4 cols pourvu d'un agitateur, d'une ampoule à robinet et de tubulures d'entrée et de sortie pour l'acétylène, se trouvent 80 cm<sup>3</sup> d'éther absolu, refroidis à –15°. Pendant 30 minutes on y fait barboter de l'acétylène sec. On introduit alors en 15 minutes 15 g de diméthyl-1,1-cyclohexanone-3 (V)<sup>1</sup> dans 40 cm<sup>3</sup> d'éther absolu, sature de C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>, puis laisse tomber goutte à goutte une solution de 4,7 g de potassium dans 12 cm<sup>3</sup> d'alcool butylique tertiaire anhydre. On fait passer C<sub>2</sub>H<sub>2</sub> pendant encore 3 heures à –15°. On laisse alors reposer une nuit (de –15° à la température ambiante). On scinde avec 100 cm<sup>3</sup> de solution de NH<sub>4</sub>Cl saturée. Le produit neutre obtenu est distillé. Le distillat, un mélange de carbinol et d'une certaine quantité de cétone qui n'a pas réagi, est traité à la semicarbazide. Après séparation de la semicarbazone formée, on obtient pour finir 8,66 g de carbinol VI passant à 80–82° (11 mm). Une fraction d'analyse a les constantes: E<sub>11</sub> = 81°; d<sub>4</sub><sup>15,5</sup> = 0,9372; n<sub>D</sub><sup>15,5</sup> = 1,4752; C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O  $\overline{\Gamma}$  RM<sub>D</sub> calculée 45,70; trouvée 45,75.

3,640 mg subst. ont donné 10,471 mg CO<sub>2</sub> et 3,375 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O Calculé C 78,89 H 10,60% Trouvé C 78,50 H 10,38%

L'allophanate, recristallisé dans un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane, fond à 157°.

3,778 mg subst. ont donné 8,390 mg CO<sub>2</sub> et 2,602 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> Calculé C 60,48 H 7,61% Trouvé C 60,60 H 7,71%

<sup>1</sup>) Préparée d'après Crossley & Renouf, Soc. 91, 63 (1907).

*Diméthyl-1,1-vinyl-3-cyclohexanol-3 (VIII)*. 8,2 g du carbinol VI sont dissous dans 30 cm<sup>3</sup> d'alcool fin et additionnés de 0,33 g de catalyseur au palladium déposé sur CaCO<sub>3</sub> (10% de Pd) préhydrogéné. 1 mol.-g d'H<sub>2</sub> est absorbée en 1 heure sans diminution de la vitesse d'absorption. Le carbinol VII obtenu a les constantes suivantes: E<sub>13</sub> = 76°; d<sub>4</sub><sup>15</sup> = 0,9177; n<sub>D</sub><sup>15</sup> = 1,4724; C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O  $\overline{1}$ , RM<sub>D</sub> calculée 47,24; trouvée 47,10.

3,670 mg subst. ont donné 10,424 mg CO<sub>2</sub> et 3,815 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O Calculé C 77,86 H 11,76% Trouvé C 77,51 H 11,63%

*Transposition allylique en passant par le bromure*. 4,81 g de l'alcool VII sont dissous avec 0,6 cm<sup>3</sup> de pyridine anhydre dans 5 cm<sup>3</sup> d'éther absolu. On ajoute goutte à goutte à -15°, 3,5 g de PBr<sub>3</sub> dans 5 cm<sup>3</sup> d'éther absolu, puis laisse revenir à température ambiante. On décompose à l'eau glacée, qu'on extrait à l'éther, et lave celui-ci à neutralité. Le produit fournit lors de la distillation sous 13 mm 1,5 g de tête (hydrocarbure) et 1,64 g de bromure qui passe à 72—76°. Celui-ci est transformé en acétate par chauffage à reflux dans 15 cm<sup>3</sup> d'acétone avec 1,5 g de CH<sub>3</sub>COONa sec. On obtient à nouveau 0,4 g d'hydrocarbure, 0,25 g de bromure n'ayant pas réagi et 0,59 g d'acétate E<sub>12</sub> 85°. Ce dernier est saponifié par cuisson pendant 30 minutes avec de la potasse méthanolique 13%.

L'alcool primaire VIII brut est traité d'après *Oppenauer* et fournit 0,06 g de produit de condensation IX, E<sub>11</sub> environ 140°. Cette cétone donne 25 mg de dinitro-2,4-phénylhydrazone fondant à 210° et n'abaissant pas le point de fusion de celle obtenue lors de l'essai qui suit.

*Transposition allylique d'après Dimroth*<sup>1)</sup>. 2,5 g de carbinol VII sont chauffés à ébullition pendant 1 heure avec 10 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique. Après refroidissement, on ajoute 2,71 g d'acide trichloracétique dissous dans 5,2 cm<sup>3</sup> d'acide acétique glacial et chauffe le tout 100 minutes à 55-60°. On verse alors le mélange dans 50 cm<sup>3</sup> d'eau froide, extrait à l'éther qu'on lave jusqu'à neutralité. L'acétate primaire ainsi obtenu est saponifié par la potasse méthanolique 10% bouillante. A la distillation, on obtient 0,17 g de têtes et 1,24 g d'alcool VIII passant à 99—106° (13 mm). Une fraction d'analyse présente les constantes: E<sub>13</sub> = 102—103°; d<sub>4</sub><sup>14,5</sup> = 0,9270; n<sub>D</sub><sup>14,5</sup> = 1,4848; C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O  $\overline{1}$  RM<sub>D</sub> calculée 47,24; trouvée 47,67.

*L'allophanate* fond à 158—159° (méthanol dilué).

3,798 mg subst. ont donné 8,357 mg CO<sub>2</sub> et 2,817 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> Calculé C 59,98 H 8,39% Trouvé C 60,05 H 8,10%

*Oxydation et condensation avec l'acétone*. 0,95 g de l'alcool primaire VIII sont dissous avec 2 g d'isopropylate d'aluminium dans 10 cm<sup>3</sup> d'acétone et 20 cm<sup>3</sup> de benzène secs, et le tout est chauffé 5 jours à reflux. Le mélange réactionnel est traité avec H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2-n., qu'on extrait à l'éther. Le produit brut est distillé; on obtient 0,28 g de têtes à odeur d'isophorone et 0,59 g d'une huile jaune passant à 140—141° (11 mm). On la rectifie et fait la dinitrophénylhydrazone sur une fraction intermédiaire encore impure d'après l'analyse. Le dérivé obtenu très facilement fond à 210°. Petits cristaux rouge vif (chloroforme-méthanol).

3,767 mg subst. ont donné 8,477 mg CO<sub>2</sub> et 2,233 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub> Calculé C 61,27 H 6,50% Trouvé C 61,41 H 6,60%

Les analyses ont été exécutées dans notre laboratoire de micro-analyse par M. W. Manser.

## RÉSUMÉ.

A. L'allo-cyclogéranol et l'allo-cyclocitral sont décrits.

B. Un isomère de l'allo-cyclogéranol non saturé en  $\alpha, \beta$  est préparé. Soumis à la réaction d'*Oppenauer*, ce corps donne une cétone qui possède une certaine ressemblance de structure avec la  $\beta$ -ionone.

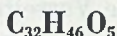
Laboratoire de Chimie organique  
 de l'Ecole Polytechnique Fédérale, Zurich.

<sup>1)</sup> B. 71, 1333 (1938).

## 173. Zur Kenntnis der Triterpene.

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

## Überführung der Ursolsäure in 2 isomere Acetoxy-lactone



von J. Dreiding, O. Jeger und L. Ruzicka.

(19. VI. 50.)

Der vorliegenden Arbeit lag die Absicht zugrunde, Umwandlungsprodukte der Ursolsäure herzustellen, welche als Ausgangsmaterialien zur Bestimmung der Lage des Carboxyls verwendet werden können. An Hand von verschiedenen Abbaureaktionen<sup>2)3)</sup> kann angenommen werden, dass sich diese Funktion in der Nähe der Doppelbindung befindet. Da die Ursolsäure das gleiche Kohlenstoffgerüst wie das  $\alpha$ -Amyrin (I) aufweist<sup>4)</sup>, wurden diejenigen Abbaureaktionen des  $\alpha$ -Amyrins auf die Ursolsäure übertragen, welche zur Öffnung des Ringes D geführt haben<sup>5)</sup>. Zur Erläuterung der nachfolgend beschriebenen Reaktionen wird für die Ursolsäure die hypothetische Strukturformel II mit dem Carboxyl in der Stellung 17 verwendet; alle Umsetzungen lassen sich jedoch gleich gut erklären mit einer Strukturvariante, in welcher das Carboxyl am Kohlenstoffatom 19 gebunden ist.

Wir haben zuerst den Acetyl-ursolsäure-methylester (IV) mit Wasserstoffperoxyd in kochendem Eisessig oxydiert und erhielten durch Kristallisation der neutralen Oxydationsprodukte in ca. 27% Ausbeute den 2-Acetoxy-12-oxo-ursan-28-säure-methylester (VI)<sup>6)</sup>, der bereits früher in geringer Menge bei der Behandlung von Acetyl-ursolsäure (III) mit Wasserstoffperoxyd und anschließender Veresterung der sauren Oxydationsprodukte mit Diazomethan bzw. durch Ozonisation des Acetyl-ursolsäure-methylesters (IV) erhalten worden war<sup>3)</sup>. Das in dieser Arbeit hergestellte Präparat von VI weist im UV. eine typische Ketonbande mit einem Maximum bei 295 m $\mu$ , log  $\epsilon$  = 1,5 auf (Figur A, Kurve 1)<sup>7)</sup> und ist an Hand seines IR.-

<sup>1)</sup> 153. Mitt. Helv. **33**, 1050 (1950).

<sup>2)</sup> E. S. Ewen & F. S. Spring, Soc. **1943**, 523.

<sup>3)</sup> O. Jeger, R. Borth & L. Ruzicka, Helv. **29**, 1999 (1946).

<sup>4)</sup> J. Goodson, Soc. **1938**, 999.

<sup>5)</sup> L. Ruzicka, R. Rüegg, E. Volli & O. Jeger, Helv. **30**, 140 (1947).

<sup>6)</sup> Analog wie in der  $\beta$ -Amyrin-Oleanolsäure-Gruppe möchten wir für die Umwandlungsprodukte der  $\alpha$ -Amyrin-Ursolsäure-Gruppe eine rationelle Nomenklatur einführen, die von der Bezeichnung Ursan für den noch unbekanntes gesättigten Kohlenwasserstoff ausgeht. Vgl. dazu L. Ruzicka, F. Ch. van der Sluys-Veer & O. Jeger, Helv. **26**, 280 (1943).

<sup>7)</sup> Aufgenommen in alkoholischer Lösung.

Absorptionsspektrums (Figur B, Kurve 1)<sup>1</sup>), in welchem die charakteristische Bande der Epoxyd-Gruppe (bei  $1100\text{ cm}^{-1}$ ) fehlt, frei vom isomeren 2-Acetoxy-12,13-epoxy-ursan-28-säure-methylester (IX). Die Verbindung VI lässt sich auch auf folgendem Wege herstellen: Durch Oxydation von Benzoyl-ursolsäure-methylester (V)<sup>2</sup>) mit Wasserstoffperoxyd entsteht ein Oxydationsprodukt  $\text{C}_{38}\text{H}_{54}\text{O}_5$  (wohl VIII), welches durch alkalische Verseifung zum amorphen Oxy-ketoester VII und Behandlung des letzteren mit Acetanhydrid-Pyridin den Acetoxy-ketoester VI lieferte.

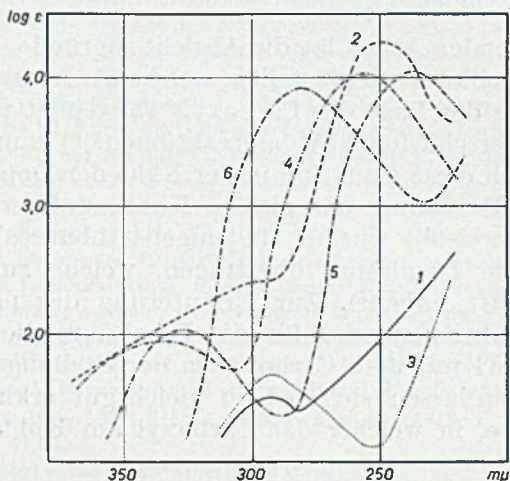


Fig. A.

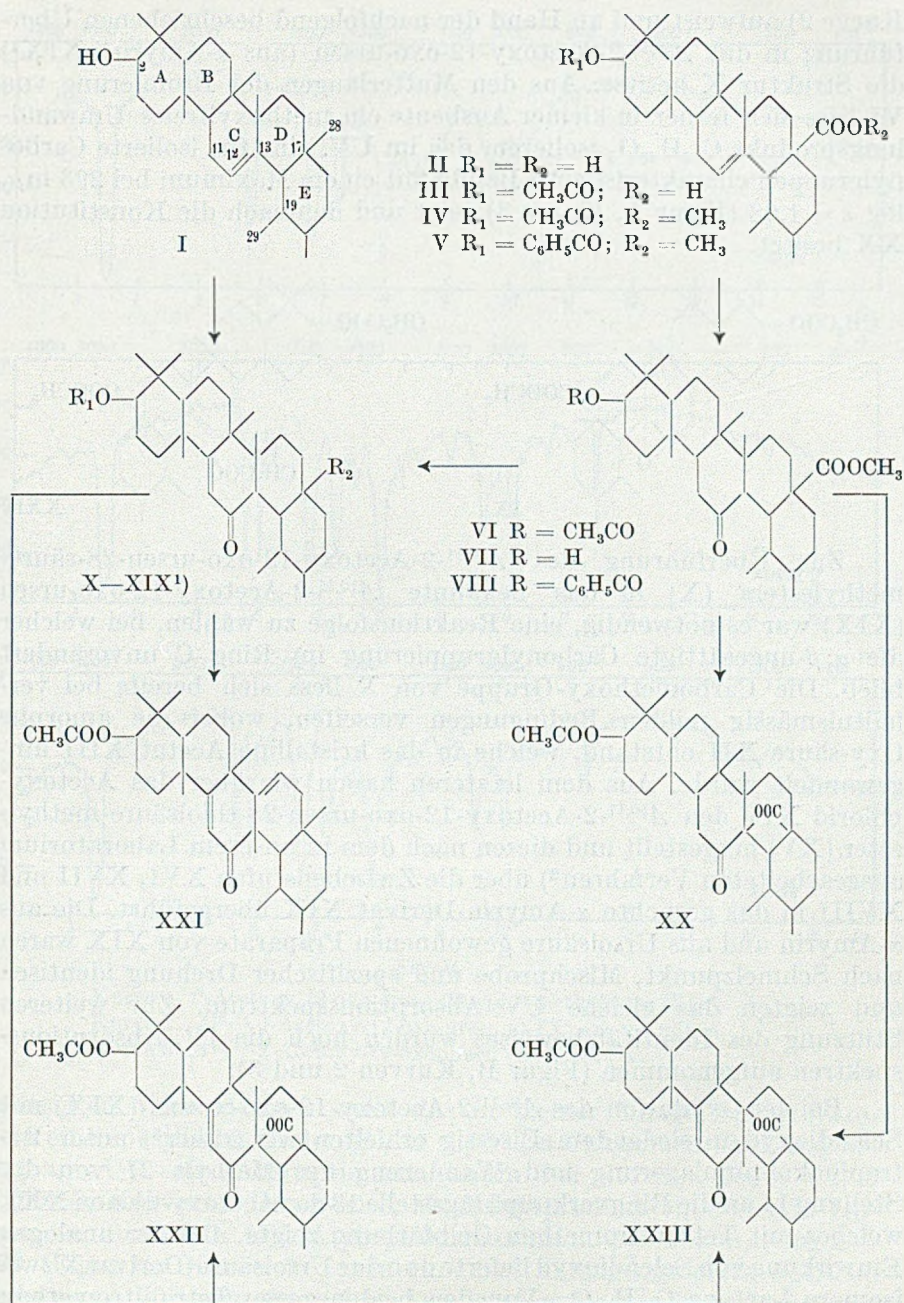
- Kurve 1. 2-Acetoxy-12-oxo-ursan-28-säure-methylester (VI)  
 Kurve 2.  $\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-ursan-28-säure-methylester (X)  
 Kurve 3. Acetoxy-lacton  $\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{O}_5$  (XX)  
 Kurve 4. Acetoxy-lacton  $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_5$  (XXII ?)  
 Kurve 5. Isomeres Acetoxy-lacton  $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_5$  (XXIII ?)  
 Kurve 6. Enol-diacetat  $\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{O}_6$  (XXIV)

Von Interesse ist folgende Feststellung: Chromatographiert man die neutralen Teile der Oxydation des Acetyl-ursolsäure-methylesters mit Wasserstoffperoxyd, so lassen sich ausser der bereits erwähnten Verbindung VI noch zwei weitere, isomere Oxydationsprodukte  $\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{O}_5$  isolieren, die noch nicht näher untersucht wurden. Es ist bemerkenswert, dass die Ausbeute an VI beim Chromatographieren weit geringer ist als beim blossen Umkristallisieren, was darauf schliessen lässt, dass sich diese Verbindung in der Aluminiumoxyd-Säule verändert.

Bei der Bromierung des 2-Acetoxy-12-oxo-ursan-28-säure-methylesters (VI) mit 1 Mol Brom in Eisessiglösung bei  $80^\circ$  bildete sich in 80—90% Ausbeute eine bromfreie Verbindung  $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{O}_5$ , welche im UV. ein Absorptionsmaximum bei  $250\text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,28$  (Figur A,

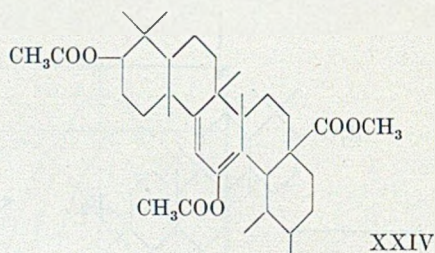
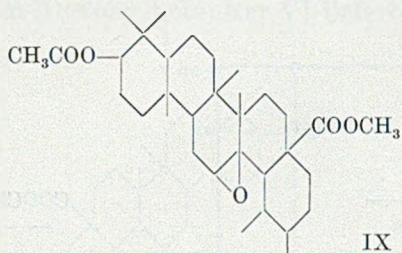
<sup>1</sup>) In Nujol-Paste auf einem Baird-Spektrographen aufgenommen. Herrn Dr. Hc. H. Günthard danken wir für die Aufnahme dieser Spektren.

<sup>2</sup>) W. A. Jacobs & E. E. Fleck, J. biol. Chem. **92**, 487 (1931).



<sup>1)</sup> X  $R_1 = CH_3CO$ ;  $R_2 = COOCH_3$ . XI  $R_1 = H$ ;  $R_2 = COOCH_3$ . XII  $R_1 = R_2 = H$ . XIII  $R_1 = CH_3CO$ ;  $R_2 = COOH$ . XIV  $R_1 = CH_3CO$ ;  $R_2 = COCl$ . XV  $R_1 = CH_3CO$ ;  $R_2 = COSCH_3$ . XVI  $R_1 = CH_3CO$ ;  $R_2 = CH_2OH$ . XVII  $R_1 = CH_3CO$ ;  $R_2 = CH_2OSO_2C_6H_4CH_3$ . XVIII  $R_1 = CH_3CO$ ;  $R_2 = CH_2J$ . XIX  $R_1 = CH_3CO$ ;  $R_2 = CH_3$ .

Kurve 2) aufweist und an Hand der nachfolgend beschriebenen Überführung in das  $\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-ursen (aus  $\alpha$ -Amyrin, XIX<sup>1)</sup> die Struktur X besitzt. Aus den Mutterlaugen der Bromierung von VI liess sich ferner in kleiner Ausbeute ein methoxylfreies Umwandlungsprodukt  $C_{32}H_{48}O_5$  isolieren, das im UV. eine für isolierte Carbonylgruppen charakteristische Bande mit einem Maximum bei  $293 m\mu$ ,  $\log \epsilon = 1,68$  (Figur A, Kurve 3) zeigt und demnach die Konstitution XX besitzt.



Zur Überführung des  $\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-ursen-28-säuremethylesters (X) in das bekannte  $\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-ursen (XIX) war es notwendig, eine Reaktionsfolge zu wählen, bei welcher die  $\alpha, \beta$ -ungesättigte Carbonylgruppierung im Ring C unverändert blieb. Die Carbomethoxy-Gruppe von X liess sich bereits bei verhältnismässig milden Bedingungen verseifen, wobei die amorphe Oxy-säure XII entstand, welche in das kristalline Acetat XIII umgewandelt wurde. Aus dem letzteren haben wir über das Acetoxychlorid XIV den  $\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-ursen-28-thiolsäure-methylester (XV) hergestellt und diesen nach dem in unserem Laboratorium ausgearbeiteten Verfahren<sup>2)</sup> über die Zwischenstufen XVI, XVII und XVIII in das gesuchte  $\alpha$ -Amyrin-Derivat XIX übergeführt. Die aus  $\alpha$ -Amyrin und aus Ursolsäure gewonnenen Präparate von XIX waren nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spezifischer Drehung identisch und zeigten das gleiche UV.-Absorptionsspektrum. Zur weiteren Stützung des Identitätsbeweises wurden noch die IR.-Absorptionsspektren aufgenommen (Figur B, Kurven 2 und 3).

Bei der Oxydation des  $\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-ursens (XIX) mit Selendioxyd in siedendem Eisessig erhielten wir früher<sup>3)</sup> unter Retropinakolinumlagerung und Wanderung des Methyls 27 von der Stellung 14 an die Ringverknüpfungsstelle 13 das Acetoxy-dienon XXI, welches mit Tetranitromethan Gelbfärbung zeigte. Bei der analogen Einwirkung von Selendioxyd lieferte nun das Ursolsäure-Derivat X zwei isomere Lactone  $C_{32}H_{46}O_5$ . Von den beiden gegen Tetranitromethan

<sup>1)</sup> D. E. Seymour, K. S. Sharples & F. S. Spring, Soc. 1939, 1077; dort als iso- $\alpha$ -Amyrenol-acetat bezeichnet.

<sup>2)</sup> V. Prelog, J. Norymberski & O. Jeger, Helv. 29, 360 (1946).

<sup>3)</sup> L. Ruzicka, R. Rüegg, E. Volli & O. Jeger, Helv. 30, 140 (1947).



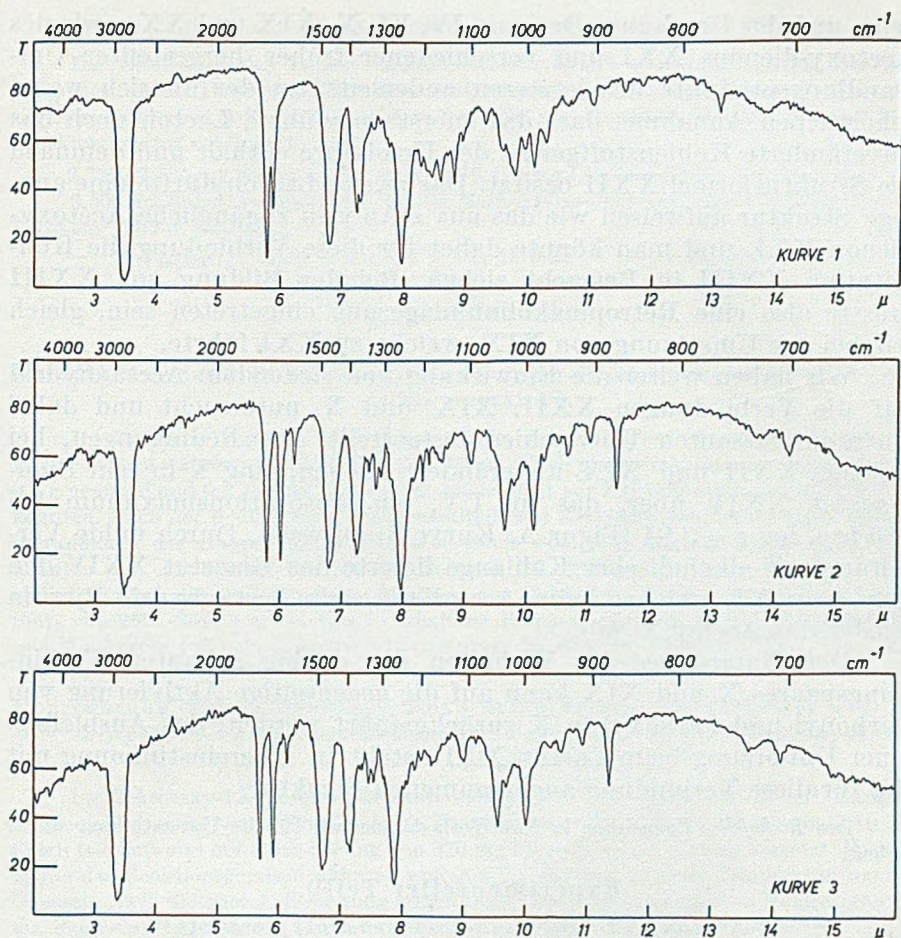


Fig. B.

Kurve 1. 2-Acetoxy-12-oxo-ursan-28-säure-methylester (VI)

Kurve 2.  $\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-ursen (XIX) aus  $\alpha$ -Amyrin

Kurve 3.  $\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-ursen (XIX) aus X.

gesättigten Verbindungen weist das in kleiner Menge isolierte Isomere eine spezifische Drehung von  $+55^\circ$  (in Chloroform) auf und besitzt im UV. ein Absorptionsmaximum bei  $257\text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,05$  (Figur A, Kurve 4). Das zweite, als Hauptprodukt entstehende Isomere ist durch ein UV.-Absorptionsmaximum bei  $238\text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,03$  (Figur A, Kurve 5) sowie eine fast entgegengesetzte optische Drehung ( $-70^\circ$ ) charakterisiert. Das letztere Lacton kann ferner auf einfachem Wege durch Oxydation des 2-Acetoxy-12-oxo-ursan-28-säure-methylesters (VI) mit Seldioxyd erhalten werden. Obwohl die Konstitution der beiden Lactone noch nicht bekannt ist, führt die Betrachtung der spezifischen Drehungen dieser Verbindungen einer-

seits, und der Ursolsäure-Derivate IV, VI, X, XIX und XX sowie des Acetoxy-dienons XXI und verschiedener früher hergestellter Umwandlungsprodukte des letzteren andererseits, zu der an sich wahrscheinlichen Annahme, dass das zuerst angeführte Lacton noch das unveränderte Kohlenstoffgerüst der Ursolsäure enthält und demnach die Strukturformel XXII besitzt. Das zweite Lacton dürfte eine analoge Struktur aufweisen wie das aus  $\alpha$ -Amyrin zugängliche Acetoxy-dienon XXI, und man könnte daher für diese Verbindung die Konstitution XXIII in Betracht ziehen. Bei der Bildung von XXIII müsste also eine Retropinakolinumlagerung eingetreten sein, gleich wie bei der Umsetzung von XIX, welche zu XXI führte.

Wir haben weiter die Einwirkung von siedendem Acetanhydrid auf die Verbindungen XXII, XIX und X untersucht und dabei einen interessanten Unterschied festgestellt. Bei Bedingungen, bei welchen XXII und XIX unverändert blieben, ging X in sein Enoldiacetat XXIV über, das im UV. ein Absorptionsmaximum bei  $280\text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,94$  (Figur A, Kurve 6) aufweist. Durch milde Verseifung mit alkoholischer Kalilauge lieferte das Diacetat XXIV den Oxy-ester XI, welcher beim Acetylieren mit Acetanhydrid-Pyridin wieder das Acetat X gab.

Der Unterschied im Verhalten des analog gebauten Verbindungspaares X und XIX kann auf die gegenseitige Aktivierung von Carbonyl und Carboxyl in X zurückgeführt werden; das Ausbleiben einer Umsetzung beim Lacton XXII steht in Übereinstimmung mit der für diese Verbindung angenommenen Struktur.

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

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

#### 2-Acetoxy-12-oxo-ursan-28-säure-methylester (VI).

Zu einer siedenden Lösung von 26 g Acetyl-ursolsäure-methylester (IV) in  $500\text{ cm}^3$  Eisessig wurde innerhalb 2 Stunden ein Gemisch von je  $110\text{ cm}^3$  30-proz. Wasserstoffperoxyd und Eisessig zugetropft. Nach weiteren 2 Stunden wurde die noch siedende Lösung auf Wasser gegossen und wie üblich aufgearbeitet. Neben wenig sauren Anteilen erhielt man 24 g Neutralprodukt, das aus Methylenechlorid-Methanol Nadeln vom Smp.  $247\text{--}249^\circ$  lieferte. Nach mehrmaligem Umkristallisieren schmolz das Präparat konstant bei  $252\text{--}254^{0.2)}$ . Zur Analyse wurde eine Probe davon im Hochvakuum bei  $220^\circ$  sublimiert.

3,722 mg Subst. gaben 10,189 mg  $\text{CO}_2$  und 3,293 mg  $\text{H}_2\text{O}$

2,379 mg Subst. verbrauchten bei der Methoxybestimmung nach *Vieböck & Brecher*  $1,372\text{ cm}^3$  0,02-n.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ .

$\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{O}_5$  Ber. C 74,96 H 9,91  $\text{OCH}_3$  5,77%

Gef. „ 74,71 „ 9,91 „ 5,87%

$[\alpha]_D = +29^\circ$  ( $c = 0,43$ )

<sup>1)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden in einer im Vakuum evakuierten Kapillare bestimmt. Die spezifischen Drehungen wurden in Chloroformlösung in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen.

<sup>2)</sup> Für die Verbindung VI wurde früher der Smp.  $246\text{--}248^\circ$  gefunden; vgl. *Helv.* 29, 2003 (1946).

## 2-Benzoyloxy-12-oxo-ursan-28-säure-methylester (VIII).

Die Oxydation des Benzoyl-ursolsäure-methylesters (V) wurde analog wie diejenige des Acetats IV durchgeführt. Das Analysenpräparat schmolz nach dem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol konstant bei 268° und wurde im Hochvakuum bei 240° Blocktemperatur sublimiert.

3,782; 3,700 mg Subst. gaben 10,674; 10,410 mg CO<sub>2</sub> und 3,000; 3,079 mg H<sub>2</sub>O

3,300 mg Subst. verbrauchten bei der Methoxybestimmung nach *Vieböck & Brecher* 1,625 cm<sup>3</sup> 0,02-n. Nn<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

C <sub>38</sub> H <sub>54</sub> O <sub>5</sub>	Ber. C 77,25	H 9,21	OCH <sub>3</sub> 5,25%
	Gef. „ 77,02; 76,78	„ 8,88; 9,31	„ 5,09%
	[α] <sub>D</sub> = +39° (c = 1,0)		

## Überführung des 2-Benzoyloxy-12-oxo-ursan-28-säure-methylesters (VIII) in das Acetat VI.

1 g Substanz verseifte man durch Erhitzen mit 100 cm<sup>3</sup> 5-proz. Kalilauge und 10 cm<sup>3</sup> Benzol während 6 Stunden am Rückfluss. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 0,8 g neutrale und 0,2 g saure Anteile, die beide nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten. Nach der Acetylierung des Neutralteils mit Acetanhydrid-Pyridin und Chromatographieren des Rohproduktes über eine Säule von 24 g Aluminiumoxyd (Akt. I/II) konnten mit Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch 50 mg Kristalle vom Smp. 205–230° eluiert werden, die nach 3maligem Umlösen aus Chloroform-Methanol einen konstanten Smp. von 252–254° zeigten. Das so erhaltene Präparat erwies sich nach Schmelzpunkt und Mischprobe mit dem 2-Acetoxy-12-oxo-ursan-28-säure-methylester (VI) als identisch.

Überführung von 2-Acetoxy-12-oxo-ursan-28-säure-methylester (VI) in *A*<sup>10,11</sup>-2-Acetoxy-12-oxo-ursan-28-säure-methylester (X) und Acetoxy-ketolacton C<sub>32</sub>H<sub>48</sub>O<sub>5</sub> (XX).

1 g 2-Acetoxy-12-oxo-ursan-28-säure-methylester (VI), gelöst in 25 cm<sup>3</sup> Eisessig, wurde nach Zugabe von 1 Tropfen konz. Bromwasserstofflösung bei 85° innerhalb 10 Minuten tropfenweise mit einer Lösung von 330 mg Brom in 3 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch während weiteren 20 Minuten bei einer Temperatur von 85° belassen. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 1,02 g eines bräunlichen Neutralproduktes, das beim Umlösen aus Chloroform-Methanol Prismen vom Smp. 191° lieferte. Durch 3maliges Umkristallisieren stieg der Schmelzpunkt auf den konstanten Wert von 193°. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 150° Blocktemperatur sublimiert.

4,003; 3,748 mg Subst. gaben 11,045; 10,309 mg CO<sub>2</sub> und 3,365; 3,171 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>33</sub> H <sub>50</sub> O <sub>5</sub>	Ber. C 75,24	H 9,57%	Gef. C 75,06; 75,30	H 9,47; 9,41%
	[α] <sub>D</sub> = +83° (c = 1,54)			

Es liegt die Verbindung X vor.

Durch Chromatographieren der Mutterlaugen an Aluminiumoxyd (Akt. II) liess sich neben X mit Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch eine bei 315–325° schmelzende Verbindung eluieren, die gegen Tetranitromethan gesättigt und halogenfrei war. Nach 6maligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Methanol schmolz das Präparat konstant bei 333–334° und wurde zur Analyse im Hochvakuum bei 280° Blocktemperatur sublimiert.

3,628 mg Subst. gaben 9,961 mg CO<sub>2</sub> und 3,064 mg H<sub>2</sub>O

3,174 mg Subst. verbrauchten bei der Methoxybestimmung nach *Vieböck & Brecher* kein 0,02-n. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

C <sub>32</sub> H <sub>48</sub> O <sub>5</sub>	Ber. C 74,96	H 9,44%	Gef. C 74,92	H 9,45%
	[α] <sub>D</sub> = +55° (c = 0,57)			

Es liegt die Verbindung XX vor.

Überführung von  $\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-ursen-28-säure-methylester (X) in  $\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-ursen (XIX)<sup>1)</sup>.

$\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-ursen-28-säure (XIII). 8 g  $\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-ursen-28-säure-methylester (X) wurden in 20 cm<sup>3</sup> Benzol gelöst und mit 170 cm<sup>3</sup> 10-proz. äthanolischer Kalilauge während 48 Stunden im Bombenrohr auf 150° erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 5,3 g saure Anteile, die ohne vorherige Reinigung mit je 20 cm<sup>3</sup> Pyridin und Acetanhydrid versetzt wurden. Das Gemisch wurde über Nacht bei Zimmertemperatur gelassen und aufgearbeitet. Man erhielt so 5,0 g Säuren, die nach 2maligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Methanol einen konstanten Smp. von 300—302° zeigten. Zur Analyse gelangte ein im Hochvakuum bei 270° sublimiertes Präparat.

3,737 mg Subst. gaben 10,284 mg CO<sub>2</sub> und 3,129 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>32</sub>H<sub>48</sub>O<sub>5</sub> Ber. C 74,96 H 9,44% Gef. C 75,11 H 9,37%

$\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-ursen-28-säurechlorid (XIV). 0,8 g Säure XIII in 5,5 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol wurden mit 0,4 cm<sup>3</sup> Pyridin und 4 g Thionylchlorid versetzt und das Gemisch während 48 Stunden bei Zimmertemperatur geschüttelt, wobei sich zwei Schichten bildeten. Das in feinen Nadeln kristallisierende, rohe Säurechlorid zeigte einen Smp. von 205—208° (Zersetzung). Nach 4maligem Umlösen aus Äther-Petroläther war der Schmelzpunkt konstant bei 213—214°. Das Analysenpräparat wurde 48 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,762; 3,908 mg Subst. gaben 9,932; 10,322 mg CO<sub>2</sub> und 3,066; 3,200 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>32</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>Cl Ber. C 72,53 H 8,91% Gef. C 72,05; 72,08 H 9,12; 9,16%

$\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-ursen-28-thiolsäure-methylester (XV). 1 g Säurechlorid, 3 cm<sup>3</sup> absolutes Benzol, 2 g Methylmercaptan und 1,5 cm<sup>3</sup> absolutes Pyridin wurden zusammen in einer Ampulle eingeschmolzen und das Reaktionsgemisch während 8 Tagen bei Zimmertemperatur belassen. Nach üblicher Aufarbeitung wurde ein halogenfreies, leicht kristallisierendes Produkt vom Rohschmelzpunkt 229—232° erhalten. Durch 3maliges Umkristallisieren aus Äther-Petroläther stieg der Schmelzpunkt auf den konstanten Wert von 236—238°. Zur Analyse wurde eine Probe während 2 Tagen im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

3,816 mg Subst. gaben 10,148 mg CO<sub>2</sub> und 3,076 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>33</sub>H<sub>50</sub>O<sub>4</sub>S Ber. C 73,01 H 9,29% Gef. C 72,57 H 9,02%

$\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-28-oxy-12-oxo-ursen (XVI). 1,5 g Thiolsäure-methylester löste man in 300 cm<sup>3</sup> Feinsprit und schüttelte die Lösung nach Zugabe von 20 g Raney-Nickel über Nacht bei 20°. Nach Abfiltrieren vom Katalysator und Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man 1,15 g Kristalle vom Smp. 282—283°. Durch 3maliges Umlösen aus Methylenchlorid-Methanol stieg der Smp. auf 289°. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 270° Blocktemperatur sublimiert.

3,873 mg Subst. gaben 10,960 mg CO<sub>2</sub> und 3,584 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>32</sub>H<sub>50</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 77,06 H 10,11% Gef. C 77,23 H 10,36%

Tosylat XVII. 900 mg  $\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-28-oxy-12-oxo-ursen (XVI) wurden in je 20 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol und Pyridin mit 4 g p-Toluol-sulfosäurechlorid versetzt, wobei sich beim Stehen über Nacht ein kristalliner Niederschlag von Pyridinhydrochlorid ausschied. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 1,1 g Rohprodukt, das über eine Säule von 30 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert wurde. 2250 cm<sup>3</sup> Petroläther-Benzol-(10:1 und 1:1)-Gemisch eluierten insgesamt 800 mg Kristalle vom Smp. 181°. Nach 4maligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Methanol schmolz das Präparat bei 189—190°; eine Probe davon wurde zur Analyse im Hochvakuum 48 Stunden bei 90° Badtemperatur getrocknet.

3,684 mg Subst. gaben 9,649 mg CO<sub>2</sub> und 2,881 mg H<sub>2</sub>O

4,869 mg Subst. verbrauchten bei der Schwefelbestimmung 0,726 cm<sup>3</sup> 0,02-n. KJO<sub>3</sub>.

C<sub>33</sub>H<sub>56</sub>O<sub>6</sub>S Ber. C 71,74 H 8,65 S 4,91%

Gef. „ 71,48 „ 8,75 „ 4,78%

<sup>1)</sup> Mitbearbeitet von M. Hall, Diplomarbeit ETH., S. S. 1949.

$\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-28-jod-ursen (XVIII). 500 mg Tosylat XVII, gelöst in 30 cm<sup>3</sup> Aceton, wurden im Einschlussrohr mit 500 mg frisch geschmolzenem Natriumjodid über Nacht auf 200° erhitzt. Nach der Aufarbeitung ergaben sich 490 mg halogenhaltiges Rohprodukt, das aus Äther-Petroläther bis zum konstanten Smp. von 244—245° umkristallisiert wurde. Das Analysenpräparat wurde 48 Stunden im Hochvakuum bei 90° Badtemperatur getrocknet.

3,768 mg Subst. gaben 8,784 mg CO<sub>2</sub> und 2,788 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>32</sub>H<sub>49</sub>O<sub>3</sub>J Ber. C 63,14 H 8,12% Gef. C 63,62 H 8,28%

$\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-ursen (XIX). 220 mg Jodid XVIII und 100 mg Kaliumhydroxyd, gelöst in 15 cm<sup>3</sup> Feinsprit und 15 cm<sup>3</sup> Dioxan, schüttelte man nach Zugabe von *Raney*-Nickel-Katalysator in Wasserstoffatmosphäre bei Zimmertemperatur. Nach üblicher Aufarbeitung und Nachacetylierung mit Acetanhydrid-Pyridin erhielt man 200 mg Substanz, die über eine Säule von 7 g Aluminiumoxyd (Akt. I/II) chromatographiert wurde. 700 cm<sup>3</sup> Petroläther-Benzol-(10:1)-Gemisch lösten aus der Säule 90 mg Substanz, die bei 237—243° schmolz und mit Tetranitromethan eine starke Braunfärbung gab. Dieses Präparat wurde noch nicht weiter untersucht. 800 cm<sup>3</sup> Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch eluierten 90 mg Substanz vom Smp. 266—270°. Nach 4maligem Umlösen aus Chloroform-Methanol schmolz das Präparat konstant bei 278—279° und wurde zur Analyse im Hochvakuum bei 220° Blocktemperatur sublimiert.

3,452 mg Subst. gaben 10,036 mg CO<sub>2</sub> und 3,168 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>32</sub>H<sub>50</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 79,61 H 10,44% Gef. C 79,35 H 10,26%

$[\alpha]_D = +94^{\circ}$  ( $c = 1,57$ )

Nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung liegt das  $\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-ursen (XIX) vor.

Oxydation von  $\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-ursen-28-säure-methylester (X) mit Selendioxyd.

3 g Substanz wurden in 150 cm<sup>3</sup> stabilisiertem Eisessig mit 9 g Selendioxyd während 18 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach Abfiltrieren vom ausgeschiedenen Selen wurde wie üblich aufgearbeitet, wobei 3,05 g eines dunklen Neutralproduktes erhalten wurden, das aus Methylenchlorid-Methanol farblose Nadelchen vom Smp. 329—330° lieferte. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 280° Blocktemperatur sublimiert.

3,900 mg Subst. gaben 10,732 mg CO<sub>2</sub> und 3,165 mg H<sub>2</sub>O

6,869 mg Subst. verbrauchten bei der Methoxylbestimmung nach *Vieböck & Brecher* kein 0,02-n. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

C<sub>32</sub>H<sub>46</sub>O<sub>5</sub> Ber. C 75,25 H 9,08% Gef. C 75,10 H 9,08%

$[\alpha]_D = -70^{\circ}$  ( $c = 1,14$ )

Es liegt das Acetoxy-lacton XXIII vor.

Beim Chromatographieren der Mutterlaugen von der Gewinnung der Verbindung XXIII konnte neben mehr XXIII ein isomeres Lacton vom Smp. 268° isoliert werden. Das Analysenpräparat wurde 56 Stunden im Hochvakuum bei 90° Badtemperatur getrocknet.

3,678; 3,548 mg Subst. gaben 10,133; 9,776 mg CO<sub>2</sub> und 2,966; 2,878 mg H<sub>2</sub>O.

3,488 mg Subst. verbrauchten bei der Methoxylbestimmung nach *Vieböck & Brecher* kein 0,02-n. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

C<sub>32</sub>H<sub>46</sub>O<sub>5</sub> Ber. C 75,25 H 9,08% Gef. C 75,19; 75,19 H 9,02; 9,08%

$[\alpha]_D = +55^{\circ}$  ( $c = 1,04$ )

Es liegt das isomere Acetoxy-lacton XXII vor.

## Oxydation von 2-Acetoxy-12-oxo-ursan-28-säure-methylester (VI) mit Selendioxyd.

3 g Substanz wurden analog wie die Verbindung X mit 9 g Selendioxyd in 150 cm<sup>3</sup> siedendem Eisessig behandelt. Nach dem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Methanol erhielt man Nadeln vom Smp. 329°, die mit dem Acetoxy-lacton XXIII keine Schmelzpunktserniedrigung gaben. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 280° Blocktemperatur sublimiert.

$$\begin{array}{l} 3,872 \text{ mg Subst. gaben } 10,708 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 3,198 \text{ mg H}_2\text{O} \\ \text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_5 \quad \text{Ber. C } 75,25 \quad \text{H } 9,08\% \quad \text{Gef. C } 75,47 \quad \text{H } 9,24\% \\ [\alpha]_{\text{D}} = -70^{\circ} \quad (c = 0,96) \end{array}$$

Es liegt das Acetoxy-lacton XXIII vor.

Einwirkung von siedendem Acetanhydrid auf  $\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-ursen-28-säure-methylester (X).

0,5 g Substanz wurden in 30 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid während 6 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach gewohnter Aufarbeitung erhielt man 0,55 g eines neutralen Reaktionsproduktes, das nach 7maliger Kristallisation aus Methylenchlorid-Methanol Prismen vom Smp. 147—151° lieferte und mit Tetranitromethan eine braune Färbung zeigte. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 146° sublimiert, worauf das Präparat bei 153° schmolz.

$$\begin{array}{l} 3,082 \text{ mg Subst. gaben } 10,259 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 3,106 \text{ mg H}_2\text{O} \\ \text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{O}_6 \quad \text{Ber. C } 73,91 \quad \text{H } 9,22\% \quad \text{Gef. C } 73,64 \quad \text{H } 9,13\% \\ [\alpha]_{\text{D}} = +195^{\circ} \quad (c = 0,85) \end{array}$$

Es liegt das Enol-diacetat XXIV vor.

Alkalische Verseifung von XXIV. 0,2 g Substanz, 30 cm<sup>3</sup> 10-proz. alkoholische Kalilauge und 5 cm<sup>3</sup> Benzol wurden während 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 0,15 g Neutralteile, die aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisiert wurden. Nach 5maligem Umlösen schmolz das Präparat konstant bei 240°. Zur Analyse wurde eine Probe davon im Hochvakuum bei 180° Blocktemperatur sublimiert.

$$\begin{array}{l} 3,518 \text{ mg Subst. gaben } 9,825 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 3,070 \text{ mg H}_2\text{O} \\ \text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_4 \quad \text{Ber. C } 76,81 \quad \text{H } 9,98\% \quad \text{Gef. C } 76,21 \quad \text{H } 9,76\% \\ [\alpha]_{\text{D}} = +71^{\circ} \quad (c = 0,96) \end{array}$$

Es liegt der Oxy-ester XI vor. Beim Acetylieren dieses Produktes mit Acetanhydrid-Pyridin wurde quantitativ  $\Delta^{10,11}$ -2-Acetoxy-12-oxo-ursen-28-säure-methylester (X) vom Smp. 193° erhalten.

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

## Zusammenfassung.

Es wurde die Überführung der Ursolsäure in 2 isomere,  $\alpha$ - $\beta$ -ungesättigte Acetoxy-keto-lactone C<sub>32</sub>H<sub>46</sub>O<sub>5</sub> (XXII und XXIII) beschrieben, welche als Ausgangsmaterialien zur Bestimmung der Lage des Carboxyls der Ursolsäure verwendet werden können.

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

## 174. Steroide und Sexualhormone.

171. Mitteilung<sup>1)</sup>.Über eine neue Synthese von  $\Delta^{5;17,20}$ -3- $\beta$ -Acetoxy-pregnadien

von R. Fischer, G. Lardelli und O. Jeger.

(19. VI. 50.)

Bei der Reduktion von  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Carbonyl-Verbindungen nach *Wolff-Kishner* kann gleichzeitig mit der Reduktion der Carbonylgruppe eine Verschiebung der Doppelbindung stattfinden<sup>2)</sup>. Die Verschiebung der Doppelbindung ist zuerst beim Erhitzen der  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Carbonyl-Verbindungen mit Hydrazinhydrat und Natriumäthylat festgestellt worden, findet aber, wie wir nun gefunden haben, auch bei der Behandlung ihrer Semicarbazone mit Natriumäthylat statt. Als ein besonders interessantes Beispiel der letzten Reduktionsvariante, die in gewissen Fällen dem Erhitzen der freien Carbonyl-Verbindungen mit Hydrazinhydrat und Natriumäthylat vorzuziehen ist, beschreiben wir in dieser Arbeit die Überführung von  $\Delta^{5;16}$ -3- $\beta$ -Oxy-pregnadien-20-on (I)<sup>3)</sup> in das  $\Delta^{5;17,20}$ -3- $\beta$ -Acetoxy-pregnadien (V)<sup>5)</sup>.

Durch Umsetzung von  $\Delta^{5;16}$ -3- $\beta$ -Acetoxy-pregnadien-20-on (II) mit Semicarbazid-acetat in methanolischer Lösung gewannen wir zuerst das amorphe, jedoch analysenreine Semicarbazon III. Beim Erhitzen mit 2-proz. Natriumäthylat-Lösung auf 200° ging III in die in reiner Form nicht isolierte Verbindung IV über, welche bei der Acetylierung mit Acetanhydrid-Pyridin bei Zimmertemperatur das bekannte  $\Delta^{5;17,20}$ -3- $\beta$ -Acetoxy-pregnadien (V) lieferte. Das auf diesem Wege gewonnene Präparat von V zeigte sich nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung mit einem früher von *L. Ruzicka, M. W. Goldberg & E. Hardegger*<sup>5)</sup> durch Reduktion von  $\Delta^{5;3\beta,17\beta}$ -Dioxy-17 $\alpha$ -äthynyl-androsten (VI) mit Natrium und Äthylalkohol hergestellten Präparat von V als identisch. Auch die IR.-Absorptionsspektren<sup>6)</sup> beider Proben (Figur A, Kurve 1 und 2) waren identisch.

<sup>1)</sup> 170. Mitt. Helv. 33, 1260 (1950). Gleichzeitig 2. Mitt. in der Reihe: Über die Reduktion von  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen nach *Wolff-Kishner*; 1. Mitt. Helv. 32, 1817 (1949).

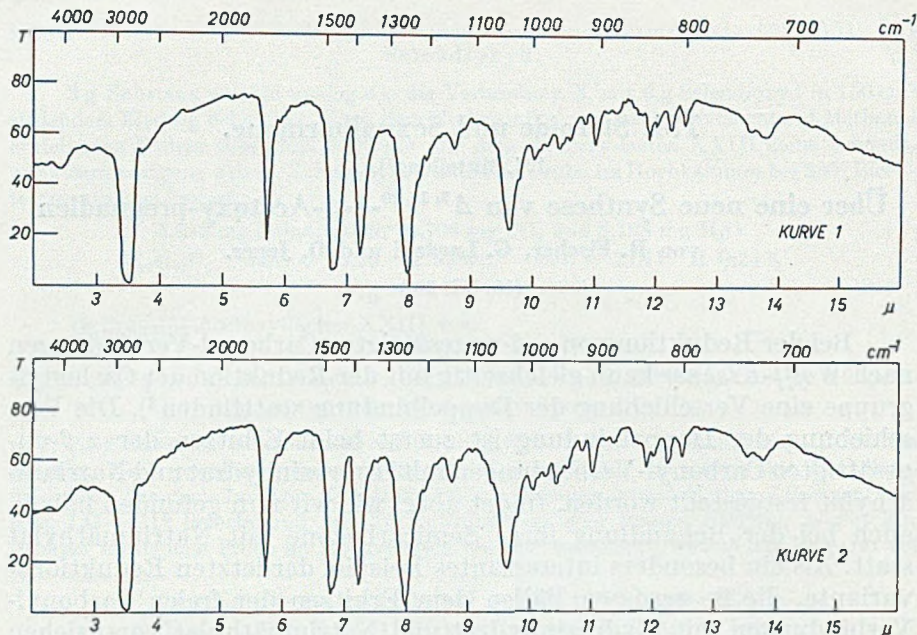
<sup>2)</sup> *G. Lardelli & O. Jeger*, Helv. 32, 1817 (1949).

<sup>3)</sup> *A. Butenandt & J. Schmidt-Thomé*, B. 72, 182 (1939); *M. W. Goldberg & R. Aeschbacher*, Helv. 22, 1185 (1939).

<sup>4)</sup> Herrn Dr. *K. Miescher, CIBA AG.*, Basel, danken wir bestens für die freundliche Überlassung dieser Verbindung.

<sup>5)</sup> *L. Ruzicka, M. W. Goldberg & E. Hardegger*, Helv. 22, 1294 (1939); 25, 1297 (1942).

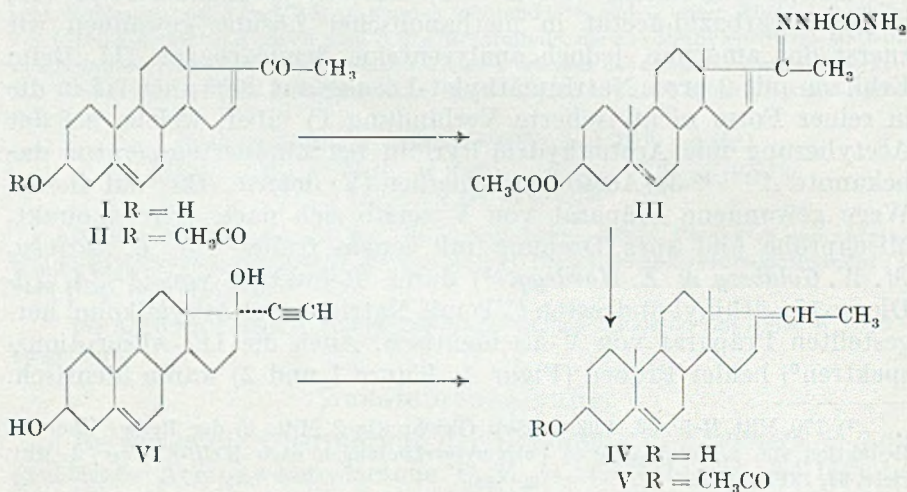
<sup>6)</sup> Aufgenommen in Nujol-Paste auf einem *Baird*-Spektrographen. Herrn Dr. *Hans H. Günthard* danken wir für die Aufnahme dieser Spektren.



Figur A.

Kurve 1:  $\Delta^{15,17,20,3}$ - $\beta$ -Acetoxy-pregnadien aus III.

Kurve 2:  $\Delta^{15,17,20,3}$ - $\beta$ -Acetoxy-pregnadien aus VI.



Die in dieser Arbeit beschriebene Herstellungsverfahren von V dürfte geeignet sein zur Gewinnung von weiteren für Synthese und Abbau in der Steroidreihe wertvollen  $\Delta^{17,20}$ -ungesättigten Pregnen-Derivaten.

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



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

*15;16-3β-Acetoxy-pregnadien-20-on-semicarbazon* (III).

1 g *15;16-3β-Acetoxy-pregnadien-on-(20)* (II)<sup>2)</sup> löste man in 50 cm<sup>3</sup> kochendem Methanol und versetzte mit einer Lösung von Semicarbazid-acetat – hergestellt aus 450 mg Semicarbazid-hydrochlorid und 720 mg krist. Natriumacetat – in 20 cm<sup>3</sup> Methanol. Man liess das Gemisch zuerst 12 Stunden bei 20° stehen und kochte es anschliessend während 8 Stunden am Rückfluss. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das Reaktionsprodukt in Petroläther-Benzol (1:1) gelöst und durch eine Säule aus 30 g Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographiert.

Frakt.	Lösungsmittel	Menge eluierter Substanz
1	100 cm <sup>3</sup> Petroläther-Benzol (1:1)	400 mg Kristalle, Smp. 168–170°
2	100 cm <sup>3</sup> Benzol	50 mg Kristalle, Smp. 168–170°
3	100 cm <sup>3</sup> Äther	50 mg gelbes Öl
4	100 cm <sup>3</sup> Chloroform	450 mg amorphes Pulver, Smp. 208°
5	100 cm <sup>3</sup> Chloroform	150 mg amorphes Pulver, Smp. 207°

In den Fraktionen 1 und 2 liegt nach Schmelzpunkt und Mischprobe unverändertes Ausgangsmaterial vor.

Die Fraktionen 4 und 5 wurden vereinigt und 4mal aus Methanol-Wasser umgefällt, wonach das amorphe Pulver bei 214° schmolz. Zur Analyse gelangte eine im Hochvakuum 48 Stunden bei 100° getrocknete Probe.

3,858 mg Subst. gaben 9,778 mg CO<sub>2</sub> und 3,060 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub> Ber. C 69,70 H 8,53% Gef. C 69,17 H 8,88%

[α]<sub>D</sub> = ± 0° (c = 0,79)

UV.-Absorptionsmaximum: λ<sub>max</sub> = 266 mμ, log ε = 4,36 (in alkoholischer Lösung).  
Es liegt die Verbindung III vor.

Reduktion des *15;16-3β-Acetoxy-pregnadien-20-on-semicarbazons* (III)  
nach *Wolff-Kishner*.

150 mg im Hochvakuum bei 100° getrocknete Substanz wurden im Einschlussrohr mit Natriumäthylat – hergestellt aus 200 mg Natrium und 10 cm<sup>3</sup> absolutem Äthylalkohol – 4 Stunden auf 200° erhitzt (Bombenofen vorgewärmt!). Nach dem Abkühlen (ca. 2 Stunden) arbeitete man in üblicher Weise auf. Das ölige Reaktionsprodukt wurde anschliessend mit 0,5 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid und 0,5 cm<sup>3</sup> Pyridin 6 Stunden bei 20° acetyliert. Nach der Aufarbeitung löste man das amorphe Acetatgemisch in Petroläther-Benzol (3:1) und chromatographierte durch eine Säule aus 6 g Aluminiumoxyd (Akt. III).

Frakt.	Lösungsmittel	Menge eluierter Substanz
1	50 cm <sup>3</sup> Petroläther-Benzol (3:1)	70 mg Kristalle, Smp. 135–136°
2	50 cm <sup>3</sup> Petroläther-Benzol (3:1)	40 mg Kristalle, Smp. 133–134°
3	50 cm <sup>3</sup> Petroläther-Benzol (3:1)	Spur Öl
4	50 cm <sup>3</sup> Chloroform	Spur Öl

<sup>1)</sup> Die Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden in einer im Hochvakuum evakuierten Kapillare bestimmt. Die optischen Drehungen wurden in Chloroformlösung in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen.

<sup>2)</sup> A. *Butenandt* & J. *Schmidt-Thomé*, B. **72**, 182 (1939).

Die Fraktionen 1 und 2 wurden vereinigt und aus Chloroform-Methanol umkristallisiert; Smp. 139—140°. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum 48 Stunden bei 80° getrocknet.

3,723 mg Subst. gaben 10,978 mg CO<sub>2</sub> und 3,275 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 80,65 H 10,01% Gef. C 80,47 H 9,84%  
 $[\alpha]_D = -71^\circ$  (c = 0,98)

Nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung liegt  $\Delta^{5;17,20}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-pregnadien (V)<sup>1)</sup> vor.

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

### Zusammenfassung.

Durch Erhitzen des Semicarbazons von  $\Delta^{5;16}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-pregnadien-20-on (II) mit Natriumäthylat auf 200° und anschließende Acetylierung der Reduktionsprodukte wurde das  $\Delta^{5;17,20}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-pregnadien (V) gewonnen.

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

## 175. Sur les dérivés de la fluorénone IV<sup>2)</sup>.

### La diméthyl-1,3-fluorénone

par Louis Chardonnens et Albert Würmli.

(20 VI 50)

Nous avons fait la synthèse de la diméthyl-1,3-fluorénone (I) à partir de la diméthyl-2,4-amino-2'-benzophénone (II). Ce dernier composé a été décrit par A. Drawert<sup>3)</sup>; on l'obtient en condensant l'anhydride phtalique avec le m-xylène au moyen de chlorure d'aluminium<sup>4)</sup>, en transformant l'acide diméthyl-2,4-benzophénone-carboxylique-2 en amide et en soumettant ce dernier à la dégradation d'Hofmann. Nous l'avons préparé aussi par une autre voie en partant de l'acide tosyl-anthranilique<sup>5)</sup>: on condense le chlorure de cet acide avec le m-xylène au moyen de chlorure d'aluminium et saponifie par l'acide sulfurique concentré la diméthyl-2,4-tosylamino-2'-benzophénone (III) ainsi obtenue. La méthode indiquée par Drawert, bien que plus longue, est préférable; elle est moins pénible et donne un meilleur rendement global.

<sup>1)</sup> L. Ruzicka, M. W. Goldberg & E. Hardegger, Helv. **22**, 1294 (1939); **25**, 1297 (1942).

<sup>2)</sup> IIIème communication: Helv. **32**, 2340 (1949).

<sup>3)</sup> A. Drawert, B. **32**, 1259 (1899).

<sup>4)</sup> F. Meyer, B. **15**, 637 (1882).

<sup>5)</sup> G. Schroeter & O. Eisleb, A. **367**, 110 (1909).



La diméthyl-2,4-amino-2'-benzophénoné (II) est diazotée et la solution du sel de diazonium chauffée au bain-marie. Il se forme, à côté de la diméthyl-1,3-fluorénone (I), un peu de diméthyl-2,4-hydroxy-2'-benzophénone (IV). Nous avons caractérisé la diméthyl-1,3-fluorénone par son oxime VI, par son produit de réduction, le diméthyl-1,3-fluorène (V), et par son dérivé trinitré, auquel nous attribuons, d'après ce que l'on sait de la nitration de la méthyl-3-fluorénone<sup>1)</sup>, la formule de la diméthyl-1,3-trinitro-2,4,7-fluorénone (VII).

En soumettant l'oxime VI à la transposition de *Beckmann*<sup>2)</sup>, nous avons obtenu une diméthyl-phénanthridone, pour laquelle deux formules sont possibles: diméthyl-6,8-phénanthridone (VIII) ou diméthyl-1,3-phénanthridone (IX)<sup>3)</sup>. La synthèse indépendante de ces deux composés s'étant révélée difficile, nous avons essayé celle de leurs dérivés méthylés sur l'azote, soit de la triméthyl-6,8,10-phénanthridone (X) et de la triméthyl-1,3,10-phénanthridone (XI).

La préparation de la première ne nous a pas réussi. La tentative suivait le chemin suivant: par l'action du chlorure de l'acide diméthyl-2,4-benzoïque sur la N-méthyl-nitro-2-aniline, nous avons obtenu la N-méthyl-N-(diméthyl-2,4-benzoyl)-nitro-2-aniline (XII) et avons réduit celle-ci par le fer en milieu acétique. Le produit de réduction, la N-méthyl-N-(diméthyl-2,4-benzoyl)-amino-2-aniline (XIII), se laisse diazoter normalement, mais les essais de cyclisation en triméthyl-6,8,10-phénanthridone ont échoué. Le composé donne, par contre, avec une extrême facilité<sup>4)</sup>, le méthyl-1-(diméthyl-2,4-phényl)-2-benziminazole (XIV).

La synthèse de la triméthyl-1,3,10-phénanthridone isomère (XI) a pu être réalisée. Nous avons condensé le chlorure de l'acide tosyl-anthranilique avec la N-méthyl-diméthyl-2,4-aniline. Le produit obtenu XV fournit par l'action de l'acide sulfurique concentré la N-méthyl-N-(amino-2-benzoyl)-diméthyl-2,4-aniline (XVI) qui par diazotation se cyclise en triméthyl-1,3,10-phénanthridone. Le rendement est faible.

A fin de comparaison, nous avons essayé de méthyler sur l'azote la diméthyl-phénanthridone obtenue à partir de l'oxime de la diméthyl-1,3-fluorénone. Cette opération n'a malheureusement fourni qu'une quantité minime de produit, de telle sorte que la constitution de cette diméthyl-phénanthridone reste encore indéterminée.

<sup>1)</sup> L. Chardonnens & C. Perriard, *Helv.* **28**, 593 (1945); L. Chardonnens & H. Lienert, *Helv.* **32**, 2340 (1949).

<sup>2)</sup> Voir p.ex. F. J. Moore & E. H. Huntress, *Am. Soc.* **49**, 2618 (1927).

<sup>3)</sup> Numérotation suivant *Beilstein's Handb. der org. Chemie*, 4. Aufl., Bd. 21, S. 134.

<sup>4)</sup> Cf. H. Hübner, *A.* **208**, 303 (1881); R. L. McKee, M. K. McKee & R. W. Bost, *Am. Soc.* **68**, 1904 (1946).

Partie expérimentale<sup>1)</sup>.

*Diméthyl-2,4-tosylamino-2'-benzophénone (III)*. Dans un ballon rond de 250 cm<sup>3</sup> on chauffe au bain-marie, à l'abri de l'humidité, sous une pression de 140 à 150 mm Hg, le mélange de 5 g d'acide tosyl-anthranilique<sup>2)</sup>, 60 cm<sup>3</sup> de m-xylène et 4 g de pentachlorure de phosphore. Au bout d'une heure, le dégagement de gaz chlorhydrique est terminé. On refroidit et rétablit la pression ordinaire. On ajoute alors 12,5 g de chlorure d'aluminium pulvérisé, que l'on a laissé se corroder<sup>3)</sup> en l'exposant à l'air pendant 3 heures, tout en le remuant fréquemment. On met le mélange sous pression réduite (140—150 mm) et chauffe durant 3 heures au bain-marie. On décompose la masse réactionnelle par la glace et l'acide chlorhydrique, entraîne le m-xylène en excès par la vapeur d'eau et extrait le résidu à l'éther. On lave la solution étherée avec une solution de carbonate de sodium à 5%, puis à l'eau et distille l'éther. Il reste une masse visqueuse dont on extrait le produit de condensation au moyen de soude caustique chaude à 4%; la cétone est précipitée par acidulation: 2,2 g, soit 34% de la théorie.

On purifie le produit par deux cristallisations dans l'alcool. Tablettes incolores solubles dans l'éther et dans l'alcool chaud; F. 105—106°.

0,2756 g subst. ont donné 0,7048 g CO<sub>2</sub> et 0,1423 g H<sub>2</sub>O

0,2555 g subst. ont donné 0,1577 g BaSO<sub>4</sub>

C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> O <sub>3</sub> NS	Calculé C 69,63	H 5,58	S 8,45%
(379,46)	Trouvé ,, 69,79	,, 5,78	,, 8,48%

*Diméthyl-2,4-amino-2'-benzophénone (II)*. On dissout 1 g du produit précédent dans 15 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique concentré et laisse la solution 3 jours à la température ordinaire. On traite avec précaution par 15 cm<sup>3</sup> d'eau, filtre et neutralise, tout en refroidissant, par l'ammoniaque concentrée. Le produit se précipite en flocons jaunes. Le rendement est quantitatif; F. 89°. *A. Drawert*<sup>4)</sup>, qui a préparé ce produit d'une autre manière, donne le même F.

*Diméthyl-1,3-fluorénone (I) et diméthyl-2,4-hydroxy-2'-benzophénone (IV)*. On dissout 5 g de l'amine ci-dessus dans un mélange de 10 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique concentré et de 20 cm<sup>3</sup> d'eau, refroidit à 0° et traite goutte à goutte, en maintenant à cette température, par une solution de 1,6 g de nitrite de sodium dans 30 cm<sup>3</sup> d'eau. On filtre et chauffe la solution à 80° durant une heure. On reprend à l'éther l'huile rougeâtre qui s'est séparée, lave la solution d'abord à l'acide chlorhydrique dilué, puis abondamment avec de la potasse caustique à 1% (en tout 1½ à 2 litres), enfin à l'eau et distille l'éther. Le résidu orangé est soumis à l'entraînement à la vapeur d'eau. La *diméthyl-1,3-fluorénone*, de couleur jaune, passe péniblement; il faut environ 8 litres d'eau pour entraîner 1 g de produit. Le rendement est de 3,1 g, soit 68% de la théorie. F. 111°.

Pour l'analyse, on cristallise le produit dans le méthanol. Aiguilles jaunes, F. 112°, peu solubles dans l'éther de pétrole et la ligroïne, facilement dans les autres dissolvants usuels. La solution dans l'acide sulfurique concentré est rouge vineux.

0,1609 g subst. ont donné 0,5109 g CO<sub>2</sub> et 0,0873 g H<sub>2</sub>O

C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O (208,25) Calculé C 86,51 H 5,81% Trouvé C 86,65 H 6,07%

L'extrait alcalin contient la *diméthyl-2,4-hydroxy-2'-benzophénone*. On l'en précipite (0,4 g) par acidulation et la purifie par cristallisations répétées dans la ligroïne. Cristaux presque incolores, F. 66°. Les sels alcalins sont peu solubles dans l'eau.

20,75 mg subst. ont donné 60,65 mg CO<sub>2</sub> et 11,79 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> (226,26) Calculé C 79,62 H 6,24% Trouvé C 79,76 H 6,36%

<sup>1)</sup> Les F. ont été corrigés.

<sup>2)</sup> *G. Schroeter & O. Eisleb*, A. 367, 110 (1909).

<sup>3)</sup> *Cf. R. Stoerner & H. Fincke*, B. 42, 3118 (1909).

<sup>4)</sup> *B. 32*, 1260 (1899).

*Diméthyl-1,3-fluorène (V)*. On chauffe en tube scellé à 180° pendant 6 heures le mélange de 2,08 g (0,01 mole) de diméthyl-1,3-fluorénone, 3 cm<sup>3</sup> d'hydrate d'hydrazine et la solution de 0,8 g de sodium dans 15 cm<sup>3</sup> d'alcool absolu. Après refroidissement, on traite le contenu du tube par un peu d'eau, essore le précipité et le cristallise dans le méthanol: 1,3 g, soit 67% de la théorie; F. 85—86°. On purifie le produit par deux nouvelles cristallisations dans le méthanol. Bâtonnets très faiblement jaunâtres, F. 87°.

0,2063 g subst. ont donné 0,7021 g CO<sub>2</sub> et 0,1372 g H<sub>2</sub>O  
 C<sub>15</sub>H<sub>14</sub> (194,26)      Calculé C 92,74    H 7,26%    Trouvé C 92,87    H 7,44%

*Oxime de la diméthyl-1,3-fluorénone (VI)*. On dissout 3 g de diméthyl-1,3-fluorénone dans 45 cm<sup>3</sup> d'alcool, ajoute 1,7 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et 2 g carbonate de baryum pulvérisé et chauffe le mélange à reflux au bain-marie pendant 2 heures. On filtre à chaud et lave le résidu avec un peu d'alcool chaud. Par refroidissement du filtrat, l'oxime se sépare en longues aiguilles jaunâtres; on en récolte encore une certaine quantité en concentrant les eaux-mères alcooliques. Rendement total: 3 g, soit 94% de la théorie; F. 196°. On purifie le produit en le cristallisant dans le benzène et dans l'alcool. Fines aiguilles presque incolores, F. 197—198°.

0,2561 g subst. ont donné 0,7596 g CO<sub>2</sub> et 0,1380 g H<sub>2</sub>O  
 0,1015 g subst. ont donné 5,8 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (11°, 705 mm)  
 C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ON      Calculé C 80,69    H 5,87    N 6,27%  
 (223,26)      Trouvé „ 80,94    „ 6,03    „ 6,37%

*Transposition de Beckmann: Diméthyl-phénanthridone (VIII ou IX)*. On dissout 1,11 g (0,005 moles) d'oxime dans 15 cm<sup>3</sup> d'oxychlorure de phosphore, ajoute 1,3 g de pentachlorure de phosphore, chauffe le mélange une heure au reflux et distille l'oxychlorure de phosphore dans le vide. On reprend le résidu à l'éther, lave la solution étherée avec une solution de carbonate de sodium à 5%, puis à l'eau et évapore le dissolvant. On chauffe le résidu orangé au reflux avec 100 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique à 50% (un peu de diméthyl-1,3-fluorénone se dépose dans le réfrigérant), filtre à chaud et précipite le produit de réaction en diluant avec de l'eau: 0,5 g; F. 225—230°. On purifie le produit en le cristallisant une fois dans le xylène en présence de noir animal et trois fois dans l'alcool. Feuilletts incolores, F. 258°.

17,37 mg subst. ont donné 51,00 mg CO<sub>2</sub> et 9,17 mg H<sub>2</sub>O  
 19,62 mg subst. ont donné 1,10 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (18°, 722 mm)  
 C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ON      Calculé C 80,69    H 5,87    N 6,27%  
 (223,26)      Trouvé „ 80,12    „ 5,91    „ 6,25%

Le produit représente la diméthyl-6,8-phénanthridone (VIII) ou la diméthyl-1,3-phénanthridone (IX).

*Nitration de la diméthyl-1,3-fluorénone*. 1. On dissout 2,08 g (0,01 mole) de cétone dans 25 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique concentré, refroidit à 0° et traite goutte à goutte, en maintenant à cette température, par une solution de 2,02 g (0,02 moles) de nitrate de potassium dans 25 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique concentré. On coule la solution sur 200 g de glace et essore le précipité: 2,8 g. Le produit fond entre 180° et 195° et est un mélange. Par cristallisations répétées dans la pyridine on en tire 1,4 g de produit homogène. F. 238°, que l'on cristallise encore dans le toluène. Aiguilles jaune clair.

0,1039 g subst. ont donné 9,0 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19°, 703 mm)  
 C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub> (298,25)      Calculé N 9,39%    Trouvé 9,37%

Le composé est un dérivé dinitré; il s'agit vraisemblablement de la diméthyl-1,3-dinitro-2,7(ou 4,7)-fluorénone.

2. On dissout 0,5 g de diméthyl-1,3-fluorénone dans 5 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique concentré et ajoute, à la température ordinaire, le mélange de 3 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique concentré et de 3 cm<sup>3</sup> d'acide nitrique de D = 1,52. Après quelques heures de repos, on verse

la solution sur 60 g de glace et essore le précipité; F. 228–229°. On le cristallise dans le benzène et dans l'acétone. Tablettes jaunes, F. 236°.

0,1380 g subst. ont donné 15,6 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°, 710 mm)  
 C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>O<sub>7</sub>N<sub>3</sub> (343,25) Calculé N 12,24% Trouvé N 12,30%

Le produit est un dérivé trinitré; on peut lui attribuer la formule de la diméthyl-1,3-trinitro-2,4,7-fluorénone (VII).

*N-Méthyl-N-(diméthyl-2,4-benzoyl)-nitro-2-aniline* (XII). On chauffe au bain-marie pendant 5 heures le mélange de 1,52 g (0,01 mole) de *N*-méthyl-nitro-2-aniline<sup>1)</sup> et de 1,9 g (0,01 mole + 15% d'excès) de chlorure de l'acide diméthyl-2,4-benzoïque<sup>2)</sup>. Après refroidissement, on reprend par l'éther, lave la solution étherée avec de la soude caustique à 5%, puis à l'eau et distille le dissolvant. Le résidu (2,7 g), de consistance pâteuse, ne devient pulvérulent qu'au bout de plusieurs semaines et peut alors être cristallisé dans la ligroïne. Prismes jaune clair, F. 82,5°. Dans les essais ultérieurs, le produit de réaction est devenu solide dès qu'il fut mis en contact avec une trace du composé cristallisé.

3,660 mg subst. ont donné 9,100 mg CO<sub>2</sub> et 1,885 mg H<sub>2</sub>O  
 3,950 mg subst. ont donné 0,358 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (26°, 734 mm)  
 C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> Calculé C 67,59 H 5,67 N 9,85%  
 (284,31) Trouvé ,, 67,85 ,, 5,76 ,, 9,99%

*N-Méthyl-N-(diméthyl-2,4-benzoyl)-amino-2-aniline* (XIII). On chauffe au reflux jusqu'à vif dégagement d'hydrogène 3 g de limaille de fer avec 50 cm<sup>3</sup> d'acide acétique à 12% puis ajoute, dans l'espace d'une demi-heure, par petites portions, 2,84 g (0,01 mole) du produit précédent, en entretenant le dégagement d'hydrogène par un léger chauffage. La réaction terminée, on entraîne l'acide acétique par un courant de vapeur d'eau. Le produit de réaction, huileux, est repris par l'éther, la solution étherée lavée à l'eau et séchée sur du sulfate de sodium, et le dissolvant distillé. Le résidu est une huile légèrement jaunâtre qui se solidifie par trituration: 2,0 g. On cristallise le produit dans le mélange à volumes égaux de benzène et de ligroïne. Cristaux irréguliers incolores, F. 129°.

3,570 mg subst. ont donné 9,860 mg CO<sub>2</sub> et 2,230 mg H<sub>2</sub>O  
 4,210 mg subst. ont donné 0,441 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 724,5 mm)  
 C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>ON<sub>2</sub> Calculé C 75,56 H 7,13 N 11,02%  
 (254,32) Trouvé ,, 75,37 ,, 6,99 ,, 11,55%

L'amine se laisse normalement diazoter. Les essais de cyclisation avec ou sans poudre de cuivre ont échoué; on n'obtient qu'un produit pâteux dont on ne peut rien tirer.

*Méthyl-1-(diméthyl-2,4-phényl)-2-benziminazole* (XIV). Ce composé se forme, entre autres, si l'on sèche la solution étherée du produit précédent avec de l'hydroxyde de potassium au lieu de sulfate de sodium. Après évaporation du dissolvant, on cristallise dans le sulfure de carbone. Cristaux irréguliers incolores, F. 130,5°, se dissolvant facilement dans les acides minéraux étendus.

3,080 mg subst. ont donné 9,210 mg CO<sub>2</sub> et 1,790 mg H<sub>2</sub>O  
 3,990 mg subst. ont donné 0,432 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 724 mm)  
 C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub> Calculé C 81,32 H 6,83 N 11,85%  
 (236,31) Trouvé ,, 81,60 ,, 6,50 ,, 11,94%

*N-Méthyl-N-(tosylamino-2-benzoyl)-diméthyl-2,4-aniline* (XV). On chauffe au reflux à 130° durant 3 à 4 heures le mélange de 3,09 g (0,01 mole) de chlorure de l'acide tosyl-anthranilique<sup>3)</sup> et de 1,35 g (0,01 mole) de *N*-méthyl-diméthyl-2,4-aniline<sup>4)</sup>. La masse encore chaude est versée dans un mortier où elle se solidifie peu à peu. On la cristallise

<sup>1)</sup> E. H. Usherwood & M. A. Whiteley, Soc. 123, 1084 (1923).

<sup>2)</sup> E. Ador & F. Meier, B. 12, 1970 (1879).

<sup>3)</sup> G. Schroeter & O. Eisleb, A. 367, 111 (1909).

<sup>4)</sup> F. Ullmann, A. 327, 109 (1903); J. Pinnow & P. Oesterreich, B. 31, 2930 (1898).

dans l'alcool: 2,9 g, soit 71% de la théorie, F. 134—136°. Le produit est assez pur pour le traitement ultérieur. Pour l'analyse, on le cristallise encore deux fois dans l'alcool. Prismes incolores. F. 137—137,5°.

0,1529 g subst. ont donné 0,3805 g CO<sub>2</sub> et 0,0849 g H<sub>2</sub>O

0,1778 g subst. ont donné 0,1053 g BaSO<sub>4</sub>

C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> S	Calculé C	67,62	H	5,92	S	7,85%
(408,51)	Trouvé	„, 67,91	„, 6,21	„, 8,13%		

*N-Méthyl-N-(amino-2-benzoyl)-diméthyl-2,4-aniline (XVI)*. On dissout à froid 5 g du produit précédent dans 25 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique concentré et laisser reposer la solution pendant 7 jours à la température ordinaire. On traite ensuite, en refroidissant bien, par 50 cm<sup>3</sup> d'eau et neutralise par l'ammoniaque concentrée. Le produit de réaction, pâteux, est repris à l'éther, la solution étherée séchée sur la potasse caustique et le dissolvant distillé. Le résidu, 2,8 g, est encore pâteux et n'a pu être cristallisé. Pour l'analyse, on prépare le chlorhydrate en dissolvant l'amine à chaud dans l'acide chlorhydrique 1:1; le produit se sépare par refroidissement en cristaux arborescents incolores, ne montrant pas de F. net.

0,1027 g subst. ont donné 9,0 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (15°, 716 mm)

0,1414 g subst. ont donné 0,0694 g AgCl

C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> ON <sub>2</sub> , HCl	Calculé N	9,63	Cl	12,19%
(290,79)	Trouvé	„, 9,79	„, 12,14%	

*Triméthyl-1,3,10-phénanthridone (XI)*. On dissout 2,54 g (0,01 mole) de l'amine précédente dans le mélange de 5 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré et de 25 cm<sup>3</sup> d'eau, refroidit à -5° et diazote au moyen d'une solution de 0,69 g de nitrite de sodium dans 15 cm<sup>3</sup> d'eau. On chauffe à 30° et ajoute, en agitant bien, 1 g de poudre de cuivre. Le dégagement d'azote cesse au bout d'une demi-heure. On achève la réaction en chauffant encore une demi-heure à 80° sur le bain-marie, refroidit, extrait à l'éther, filtre, lave avec de la potasse caustique à 5% et sèche sur du chlorure de calcium. L'évaporation du dissolvant laisse un résidu pâteux, brun, mêlé de cristaux. On le cristallise dans l'alcool. Le rendement n'est que de 0,2 g; F. 193°. Pour l'analyse, on recristallise dans l'alcool, l'acide acétique et le méthanol. Petites aiguilles incolores, brillantes, F. 194°.

2,915 mg subst. ont donné 8,650 mg CO<sub>2</sub> et 1,685 mg H<sub>2</sub>O

5,640 mg subst. ont donné 0,316 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24,5°, 727 mm)

C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> ON	Calculé C	80,98	H	6,37	N	5,90%
(237,29)	Trouvé	„, 80,98	„, 6,47	„, 6,15%		

#### RÉSUMÉ.

On décrit la synthèse de la diméthyl-1,3-fluorénone et de son produit de réduction, le diméthyl-1,3-fluorène. L'oxime de la diméthyl-1,3-fluorénone fournit par transposition de *Beckmann* une diméthyl-phénanthridone dont la constitution n'a pas pu être établie. On décrit la synthèse de la triméthyl-1,3,10-phénanthridone.

Institut de Chimie de l'Université de Fribourg (Suisse).



176. Odeur et Constitution V<sup>1</sup>).

## Synthèse de l'ambréinolide à partir du sclaréol

par E. Lederer et M. Stoll.

(20 VI 50)

La transformation du diterpène végétal *sclaréol* en un produit de dégradation du triterpène animal *ambréine*, que nous décrivons dans le présent mémoire, présente un intérêt pour deux raisons.

D'abord parce qu'il est ainsi définitivement prouvé que la partie bicyclique de l'ambréine (I), avec son hydroxyle, a la même structure et la même configuration que la partie correspondante du sclaréol (III); ensuite parce que l'ambréinolide (II) devient ainsi une substance facile à préparer en grande quantité, et avec lui tous les produits de dégradation et de transformation que nous avons décrit dans un mémoire précédent<sup>2</sup>).

L'identité des squelettes carbonés de la partie bicyclique de l'ambréine et de celle des diterpènes végétaux avait déjà été démontrée par *Ruzicka, Dürst & Jeger*<sup>3</sup>) par dégradation de l'ambréinolide (II) en un acide bicyclique saturé C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> commun (IV)<sup>4</sup>). L'identité de la position et de la configuration de l'hydroxyle de l'ambréine et de celui du sclaréol, ressort de l'identité de la  $\gamma$ -lactone C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> (V), isolée des produits d'oxydation de l'ambréine<sup>5</sup>), avec celle obtenue par *Ruzicka & Janot*<sup>6</sup>) à partir du sclaréol (III).

Mais étant donné que cette lactone V avait été obtenue à partir de l'ambréine avec un très faible rendement seulement (l'ambréinolide (II) étant le principal produit d'oxydation<sup>7</sup>)), nous avons cherché à relier l'ambréine (I) au sclaréol (III) d'une façon plus directe et plus sûre.

<sup>1</sup>) Communication IV, *Helv.* **33**, 1338 (1950). La présente communication constitue en même temps la 8ème communication du laboratoire de *E. Lederer* sur les constituants de l'ambre gris; 7ème communication: *C. Collin-Asselineau, E. Lederer, D. Mercier & J. Polonsky*, *Bl.* **1950**, sous presse.

<sup>2</sup>) Voir 7ème communication *Lederer*, et IVème communication *Stoll*, l.c.

<sup>3</sup>) *Helv.* **30**, 353 (1947).

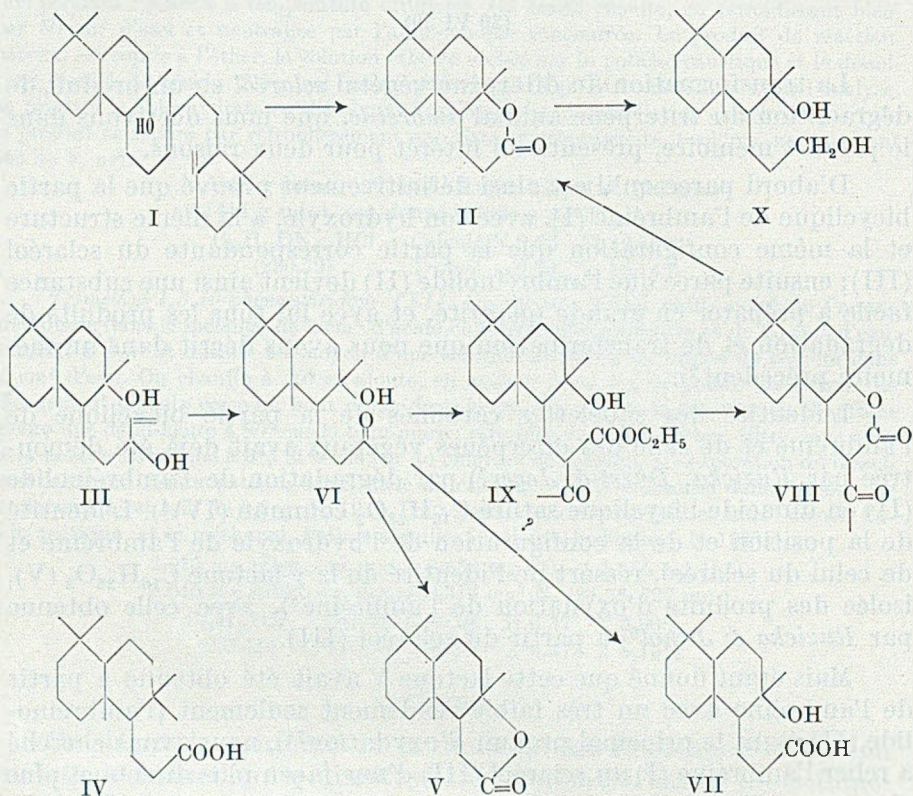
<sup>4</sup>) Pour un résumé récent de la chimie de l'ambréine, voir *E. Lederer*: «Odeurs et Parfums des Animaux», dans *Progrès de la chimie des substances organiques naturelles*, Vol. **6**, *Springer*, Vienne, 1950.

<sup>5</sup>) *E. Lederer & D. Mercier*, *Exper.* **3**, 188 (1947).

<sup>6</sup>) *Helv.* **14**, 645 (1931).

<sup>7</sup>) *L. Ruzicka & F. Lardon*, *Helv.* **29**, 912 (1946); *E. Lederer, F. Marx, D. Mercier & G. Pérot*, *Helv.* **29**, 1354 (1946).

Nous avons d'abord essayé d'obtenir l'ambréinolide (II) par oxydation, par l'hypobromite ou l'hypoiodite<sup>1)</sup>, de l'hydroxycétone  $C_{18}H_{32}O_2$  (VI) obtenue par *Ruzicka, Seidel & Engel*<sup>2)</sup> par oxydation permanganique du selaréol (III). Ces oxydations de VI par l'hypobromite ou l'hypoiodite semblent cependant suivre un cours différent, car nous avons obtenu un acide  $C_{17}H_{30}O_3$  qui ne contient pas les deux atomes d'hydrogène mobiles de l'hydroxyacide VII.



La voie suivante a conduit au but: l'hydroxycétone VI a été condensée avec le carbonate d'éthyle, en présence d'hydrure de sodium, d'après *F. W. Swamer & C. R. Hauser*<sup>3)</sup>. Nous avons ainsi obtenu, avec un très bon rendement, une substance  $C_{19}H_{30}O_3$ , F. 150—152°, donnant une très forte coloration rouge-violette avec le trichlorure de fer et ayant probablement la formule VIII. Dans la carbéthoxylation d'une méthylcétone ayant un méthylène avoisinant, le carbonyle se fixe généralement sur le méthyle<sup>3)</sup>. Mais il semble que dans le cas pré-

<sup>1)</sup> Voir *R. E. Marker & R. B. Wagner*, *Am. Soc.* **64**, 1842 (1942).

<sup>2)</sup> *Helv.* **25**, 621 (1942).

<sup>3)</sup> *Am. Soc.* **72**, 1352 (1950).

sent la carbéthoxylation se soit portée sur le méthylène en donnant l'isomère IX. Par élimination de l'alcool, ce dernier s'est spontanément lactonisé en VIII<sup>1)</sup>. Le spectre d'absorption dans l'UV. semble être en accord avec cette formule (voir fig. 1).

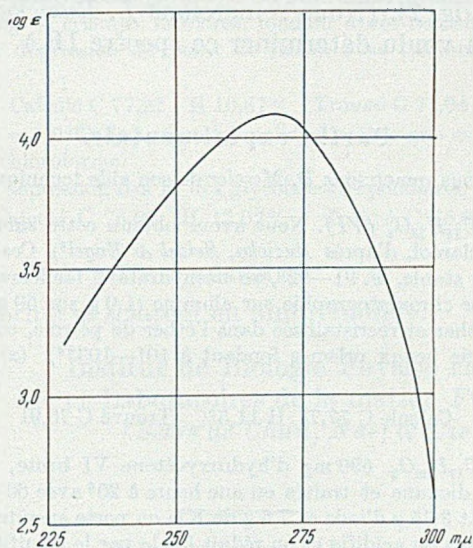


Fig. 1.

$C_{19}O_2O_3$  (VIII) F. 152° (spectre UV. dans l'alcool).

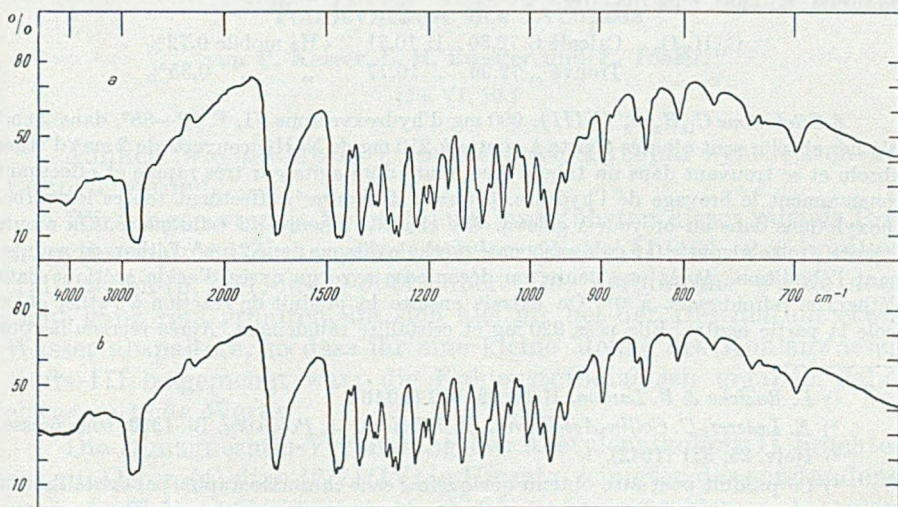


Fig. 2.

Spectre IR. d'ambréinolide préparé en partant: a, du sclarol; b, de l'ambréine.

<sup>1)</sup> Nous avançons cette explication sous réserve de confirmation ultérieure.

La scission acide de la  $\beta$ -cétolactone VIII donne l'ambréinolide (II) avec le 80% du rendement théorique. L'identité de l'ambréinolide ainsi obtenu a été vérifiée par le point de fusion de deux mélanges — celui des lactones mêmes F. 141<sup>01</sup>) et celui des glycols F. 133<sup>0</sup> (X) résultant de sa réduction par le  $\text{LiAlH}_4$ <sup>2)</sup> — et finalement par le spectre infrarouge (voir fig. 2). (Nous remercions *L. Ruzicka* et *Hs. H. Günthard* d'avoir bien voulu déterminer ce spectre IR.)

### Partie expérimentale.

(Nous remercions *D. Mercier* de son aide technique.)

*Hydroxycétone*  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2$  (VI). Nous avons obtenu cette substance par oxydation permanganique du sclaréol, d'après *Ruzicka, Seidel & Engel*<sup>3)</sup>. Ces auteurs l'ont décrite comme composé peu stable, F. 91—92<sup>0</sup>, se déshydratant facilement. Nous l'avons obtenue à l'état pur par chromatographie sur alumine (1,0 g sur 50 g d'alumine d'activité II/III). Eluée par l'éther et recristallisée dans l'éther de pétrole, cette hydroxycétone se présente sous forme de beaux prismes fondant à 101—103<sup>04)</sup>. ( $\alpha$ )  $D = +3,5^0$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 2,0$ ).

$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2$     Calculé C 77,71 H 11,5%    Trouvé C 76,91    H 11,69%

*Hydroxyacide*  $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_3$ . 590 mg d'hydroxycétone VI brute, F. 75—82<sup>0</sup>, sont dissous dans 108 cm<sup>3</sup> de dioxane et traités en une heure à 20<sup>0</sup> avec 60 cm<sup>3</sup> d'une solution de KOH à 5%, contenant 3,75 g d'iode et 7,5 g de KI; on porte ensuite la température à 80<sup>0</sup> pendant une heure, puis on acidifie et on réduit l'iode par le bisulfite de Na.

La partie acide (VII), 560 mg, recristallisée deux fois dans l'éther de pétrole, puis dans l'alcool aqueux, se présente sous forme de paillettes brillantes ayant un double point de fusion; 85—88<sup>0</sup>, puis 163—166<sup>0</sup>.

$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_3$     Calculé C 72,30    H 10,71    « H » mobile 0,72%  
                   Trouvé „ 72,36    „ 10,77    „ „ 0,35%

*$\beta$ -Cétolactone*  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_3$  (VIII). 900 mg d'hydroxycétone VI, F. 82—88<sup>0</sup>, dans 2 cm<sup>3</sup> d'éther absolu, sont ajoutés goutte à goutte à 210 mg de NaH<sup>5)</sup> couverts de 2 cm<sup>3</sup> d'éther absolu et se trouvant dans un tube à essai muni d'un agitateur très rapide et effectuant constamment le broyage de l'hydrure. (*Swamer & Hauser*<sup>6)</sup> effectuent toutes les carbéthoxylations dans un broyeur à galets). On chauffe 1 heure au bain-marie. On ajoute ensuite goutte à goutte 0,6 g de carbonate d'éthyle dissous dans 2 cm<sup>3</sup> d'éther, en maintenant l'ébullition. Après une heure, on décompose avec un excès d'acide acétique dans l'éther, en refroidissant à 0<sup>0</sup>. On extrait ensuite le produit de réaction à l'éther et on isole la partie neutre. Elle pèse 920 mg et cristallise rapidement. Après recristallisation

<sup>1)</sup> *L. Ruzicka & F. Lardon*, *Helv.* **29**, 912 (1946).

<sup>2)</sup> *E. Lederer, C. Collin-Asselineau, D. Mercier & J. Polonsky*, *Bl.* **1950**, sous presse.

<sup>3)</sup> *Helv.* **25**, 621 (1942).

<sup>4)</sup> Ce produit peut être obtenu quelquefois sans chromatographie par cristallisation avec amorçage. Il s'agit peut-être de polymorphie, mais il est plus probable que le produit F. 103<sup>0</sup> soit un héli-acétale cyclique, car il ne se laisse pas condenser avec le carbonate d'éthyle.

<sup>5)</sup> Il est indiqué de broyer le NaH sous atmosphère d'azote.

<sup>6)</sup> *Am. Soc.* **72**, 1352 (1950).

dans l'alcool dilué, puis dans le benzène-éther de pétrole, on obtient des prismes incolores fondant à 151–152,5°.  $(\alpha)_D^{20} = +93^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ;  $c = 0,44$ ).

$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_3$  Calculé C 74,47 H 9,87% Trouvé C 74,13 H 10,06%

Pas de groupe éthoxylye.

*Ambréinolide (II)*. 400 mg du céto lactone VIII sont saponifiés par 16 heures d'ébullition dans 30 cm<sup>3</sup> de potasse alcoolique à 5%. On isole la partie lactonique après acidification et obtient 250 mg de cristaux incolores, fondant après recristallisation dans l'éther à 140–141°. Pas de dépression du point de fusion avec l'ambréinolide provenant de l'ambréine.

$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2$  Calculé C 77,22 H 10,67% Trouvé C 77,04 H 10,79%

$[\alpha]_D = 30,8^\circ$  ( $c = 1,086$ );  $[\alpha]_D$  d'ambréinolide d'ambre gris = 29,2° ( $c = 1,13$ ), tous les deux mesurés en chloroforme.

Il n'y a pas de dépression des F. des glycols correspondants.

$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2$  Calculé C 76,06 H 12,02% Trouvé C 75,90 H 11,96%

### RÉSUMÉ.

On a transformé le selaréol en ambréinolide.

Institut de Biologie Physico-chimique, Paris,  
et Laboratoires de la maison *Firmenich & Cie*  
(*Secrs de Chuit, Naef & Cie*), Genève.

## 177. Synthesen von Carotinoidfarbstoffen III.

### Totalsynthese des Lycopins

von P. Karrer, C. H. Eugster und E. Tobler.

(20. VI. 50.)

Ähnlich wie  $\beta$ -Carotin<sup>1)</sup> konnte auch Lycopin synthetisch gewonnen werden.

Wir gingen vom  $\psi$ -Jonon (I) aus und führten dieses mittels Propargylbromid und Zink in den Acetylen-alkohol II (4,8,12-Trimethyltridecatrien-(5,7,11)-in-(1)-ol-(4) über. Die Verbindung wurde noch nicht ganz rein erhalten, da sich aus ihr bei der Destillation etwas Wasser abspaltete, so dass ihr eine kleine Menge des Kohlenwasserstoffs III beigemischt war; die Kohlenstoffanalysen ergaben daher etwas zu hohe Werte.

Die Dimagnesium-Verbindung des Acetylenalkohols II brachten wir mit Octen-(4)-dion-(2,7) (IV) in Umsatz, reinigten das entstandene, amorphe Tetraol V chromatographisch, reduzierten dessen Acetylenbindungen zu Kohlenstoffdoppelbindungen und spalteten aus dem Tetraol VI mittels Toluolsulfonsäure in Toluol Wasser ab. Hierbei ent-

<sup>1)</sup> Vgl. Helv. **33**, 1172 (1950).



## Experimenteller Teil.

4,8,12-Trimethyl-tridocatrien-(5,7,11)-in-(1)-ol-(4) (II). Zu 11 g mit Jod aktivierter Zinkwolle in 20 cm<sup>3</sup> Äther und 5 cm<sup>3</sup> Benzol tropfte man eine Lösung von 20 g Propargylbromid, 32,2 g reinem Pseudojonon und 100 mg Kupferacetessigester in 10 cm<sup>3</sup> Benzol und 100 cm<sup>3</sup> Äther. Nach dem Nachlassen der Reaktion wurde das Gemisch 15 Minuten unter Rückfluss erhitzt und hierauf auf Eiswasser und Ammonchlorid gegossen. Das mit Äther extrahierte Öl kochten wir nach dem Abfiltrieren des Lösungsmittels in 100 cm<sup>3</sup> absolutem Methanol während 1 Stunde mit 10 g *Girard*-Reagens P. Darauf goss man die Lösung auf Eiswasser, zog mit Äther aus, verdunstete das Lösungsmittel des Ätherextraktes und destillierte das zurückgebliebene Öl im Kugelrohr. Unter 0,03 mm ging der Acetylenalkohol II bei 98–100° als blassgelbes Öl über, das sich beim Aufbewahren im Vakuum bald dunkel färbte. Die Verbindung neigte zur Verharzung und Wasserabspaltung. Letztere trat, wie die Analyse zeigt, zum Teil schon während der Destillation ein. Ausbeute 16 g. Ein beträchtlicher Teil des Reaktionsproduktes verharzte.

C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O (232,4) Ber. C 82,7 H 10,4% Gef. C 83,9 H 10,5%

Umsatz der Magnesiumverbindung des Acetylenalkohols II mit Octen-(4)-dion-(2,7). Wir verfahren bei diesem Umsatz ähnlich wie bei der Synthese des  $\beta$ -Carotins<sup>1)</sup>. 15 g des Acetylenalkohols II wurden durch Zugabe einer Lösung von Äthylmagnesiumbromid in das Dimagnesiumsalz übergeführt. Die Gasentwicklung bei der Zugabe des Äthylmagnesiumbromids war für das erste Mol C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>MgBr sehr rasch, wurde aber nachher trotz Zugabe von Kupfer(I)-chlorid langsamer, so dass erhitzt werden musste. Der Verbrauch an *Grignard*'scher Lösung betrug nicht ganz 2 Mol. Hierauf setzten wir 3,76 g Octen-(4)-dion-(2,7) hinzu, liessen das Reaktionsgemisch über Nacht stehen und erhitzen anschliessend noch während 30 Minuten zum Sieden. Nach dem Zerlegen des Reaktionsgemisches mit Eis und Ammonchloridlösung wurden die Ätherauszüge gewaschen, getrocknet und nach dem Einengen durch eine Säule von Aluminiumoxyd (27 × 2,3 cm) filtriert. Die Äther-Eluate haben wir verworfen (16,6 g). Das in der Adsorptionssäule festgehaltene Tetraol V eluierten wir mit einem Gemisch von Äther und 20 Volumenprozent Methanol und erhielten dabei 3,0 g eines gelben, zähen Öls. In diesem Rohprodukt ist das Tetraol V enthalten.

Hydrierung des Tetraols V zum Tetraol VI. Wir haben das rohe Tetraol V durch eine zweite Adsorption an Aluminiumoxyd, die in derselben Weise wie die vorbeschriebene ausgeführt worden ist, nochmals gereinigt und die Verbindung hierauf in Essigesterlösung durch eine kleine Schicht Norit filtriert. Diese Vorreinigung erwies sich für die Hydrierung günstig.

Die Hydrierung der beiden Acetylendoppelbindungen in dem Tetraol V zu Äthylen-doppelbindungen führten wir in Essigester aus. Für ca. 0,5 g des Tetraols V wurden 15 cm<sup>3</sup> Essigester und 5 mg 3-proz. Palladium-Bariumsulfat-Katalysator verwendet. Die berechnete Menge Wasserstoff (2 Mol) wurde innerhalb von ca. 2 Stunden aufgenommen. Dann haben wir die Hydrierung abgebrochen, die Essigesterlösungen durch eine kleine Säule von Calciumhydroxyd filtriert und die Adsorptionssäule mit Methanol-haltigem Essigester nachgewaschen. Das hellgelbliche Filtrat wurde im Vakuum zur Trockene gebracht. Der Rückstand bestand aus dem rohen Tetraol VI.

Überführung des Tetraols VI in Lycopin. 460 mg des rohen Tetraols VI wurden in 35 cm<sup>3</sup> Toluol gelöst und auf dem Wasserbad auf 90° erhitzt. Dann gab man in einem Guss eine heisse Lösung von 20 mg wasserfreier Toluolsulfosäure in Toluol hinzu und erhitzte eine Minute im Steigrohr weiter. Hierbei erfolgte intensive Farbvertiefung und Wasserabspaltung. Nach dem Kochen während 1 Minute kühlte man das Reaktionsgemisch sofort mit Leitungswasser ab, verdünnte mit etwas Petroläther und wusch mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutral. Hierauf wurde die Toluol-Petroläther-Lösung im Vakuum zur Trockene verdampft und der Rückstand zwischen 90-proz. Methanol

<sup>1)</sup> Helv. 33, 1172 (1950).

und Petroläther verteilt. Die Hypophase war nur wenig gefärbt. Die epiphasischen Farbstoffe haben wir nach dem Eindampfen der Lösung aus Petroläther an Calciumhydroxyd chromatographiert. Nach längerem Waschen hob sich die rote Lycopinzone gut ab; darüber hafteten braunrote, darunter gelbe bis orangefarbene Pigmente. Die Elution der einzelnen Schichten erfolgte mit Methanol-haltigem Äther.

Die Farbstoffe der unteren (gelben) Zonen, welche cis-trans-Isomere des Lycopins enthalten, wurden in petrolätherischer Lösung mit wenig Jod während 1 Stunde stehen gelassen, wobei eine teilweise Isomerisierung zu Lycopin erfolgte. Nachher haben wir die Petrolätherlösung mit Thiosulfatlösung ausgewaschen, getrocknet und erneut an Calciumhydroxyd chromatographiert, wobei sich eine weitere Menge Lycopin abtrennen liess.

Die vereinigten Farbstoffe der Lycopinzone haben wir aus Petrolätherlösung kristallisiert, wobei Lycopin in den charakteristischen roten, abgeschrägten, breiten Nadeln und Plättchen erhalten worden ist<sup>1)</sup>.

Die Ausbeute betrug bisher nur einige mg, wird sich aber noch verbessern lassen.

Schmelzpunkt des synthetischen Lycopins (im elektrisch geheizten Mikroskop beobachtet): 172°. Schmelzpunkt des natürlichen Lycopins (dieselbe Bedingung): 172°. In den Lösungsfarben von verschiedenen Lösungsmitteln unterschieden sich natürliche und synthetische Verbindung in keiner Weise, auch die Farben der Carr-Price-Reaktion sind vollkommen identisch.

Absorptionsmaxima:

	natürliches Lycopin			synthetisches Lycopin		
in CS <sub>2</sub> . . . . .	548	507	477 m $\mu$	548	507	477 m $\mu$
in CHCl <sub>3</sub> . . . . .	517	482	453 m $\mu$	517	482	452 m $\mu$
in Benzol . . . . .	522	486	456 m $\mu$	523	486	456 m $\mu$
in Petroläther . . . . .	500	469	440 m $\mu$	500	470	440 m $\mu$
in Alkohol . . . . .	502	472	443 m $\mu$	502	472	444 m $\mu$

Das Mischchromatogramm von natürlichem und synthetischem Lycopin ergab keine Aufspaltung.

### Zusammenfassung.

In ähnlicher Weise wie  $\beta$ -Carotin liess sich auch Lycopin total-synthetisch herstellen. Als Ausgangsmaterialien dienten 4,8,12-Tri-methyl-tridecatrien-(5,7,11)-in-(1)-ol-(4) und Octen-(4)-dion-(2,7).

Das synthetische Lycopin stimmte in allen Eigenschaften mit der natürlichen Verbindung vollständig überein.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

<sup>1)</sup> Vgl. Abbildung der Lycopinkristalle in der Monographie P. Karrer & E. Jucker, Carotinoide.



## 178. Über die Eigenschaften einiger Phenyl-azol-Derivate

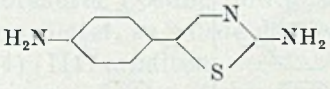
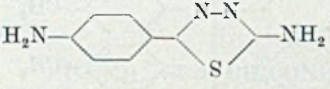
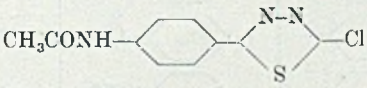
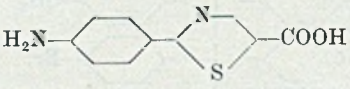
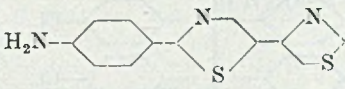
von J. Eckenstein, E. Brogle, E. Sorkin und H. Erlenmeyer.

(20. VI. 50.)

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über die Abhängigkeit der tuberkulostatischen Wirkung von bestimmten Struktur Faktoren in der Reihe der Phenyl-azol-Verbindungen<sup>1)</sup> haben wir noch einige p-Aminophenyl-azol-Derivate hergestellt, die im Heteroring einen weiteren Substituenten enthalten.

Das Studium von solchen Verbindungen war von Interesse, da von den auch in Serumgegenwart tuberkulostatisch wirksamen „aromatischen Aminen“ sowohl das dem Promin zugrunde liegende Di-amino-diphenylsulfon wie auch das Promizol, das von *R. Benisch, F. Mietzsch & H. Schmidt*<sup>2)</sup> hergestellte TB I und auch die p-Amino-salicylsäure neben der NH<sub>2</sub>-Gruppe in der Molekel noch eine weitere basische bzw. saure Gruppe aufweisen, die als zweite Koordinations- bzw. Haftstelle in Betracht kommt. Wir haben unter diesem Gesichtspunkt die in den Tabellen I und II angeführten Verbindungen hergestellt.

Tabelle I.

Nr.	Formel der Verbindung	Smp.
I		198–199°
II		245°
III		232–233°
IV		216°
V		195°

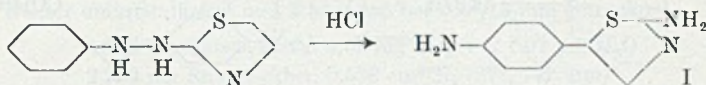
<sup>1)</sup> H. Erlenmeyer, J. Eckenstein, E. Sorkin & H. Meyer, *Helv.* **33**, 1271 (1950); siehe auch H. Erlenmeyer, C. Becker, E. Sorkin, H. Bloch & E. Suter, *Helv.* **30**, 2058 (1947); W. Vögli, E. Sorkin & H. Erlenmeyer, *Helv.* **33**, 1297 (1950).

<sup>2)</sup> *Angew. Chem.* **60**, 113 (1948).

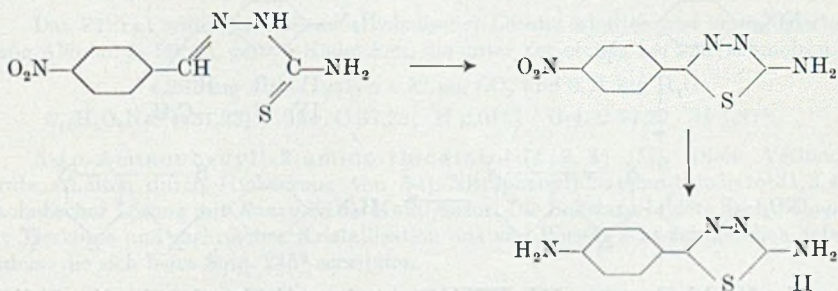
Tabelle II.

Nr.	R	R'	Smp.
VI	CH <sub>3</sub> —		37–38°
VII	CH <sub>3</sub> —		69–70°
VIII	CH <sub>3</sub> —		78–79°
IX	CH <sub>3</sub> —	—NH <sub>2</sub>	136°
X	Cl—	—NH <sub>2</sub>	167–168°
XI	Br—	—NH <sub>2</sub>	182–183°
XII			129°
XIII			104–105°
XIV			106–107°
XV	CH <sub>3</sub> —		114–115,5°
XVI	Cl—		133–134°
XVII	Br—		130–131°
XVIII	CH <sub>3</sub> —		138–139°
XIX	Cl—		170–171°
XX	CH <sub>3</sub> —		170–171°
XXI	Br—		181–182°
XXII	CH <sub>3</sub> —		185–187°
XXIII	Cl—		145°
XXIV	Br—		155–156°
XXV	Cl—		158–159°
XXVI	Br—		179–180°

Die Verbindung I wurde in einer der Benzidin-Umlagerung entsprechenden Reaktion aus 2-(Phenyl-hydrazino)-thiazol gewonnen<sup>1)</sup>.

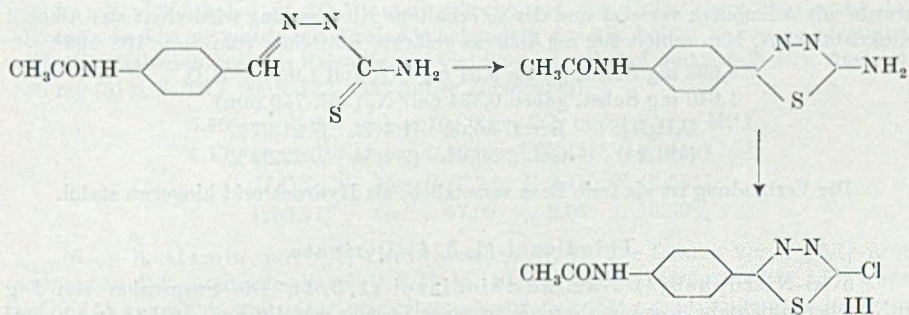


Die Verbindung II wurde aus p-Nitrobenzaldehyd-thiosemicarbazon durch Oxydation mit  $\text{FeCl}_3$ -Lösung



und anschliessende katalytische Hydrierung der Nitro-Gruppe hergestellt.

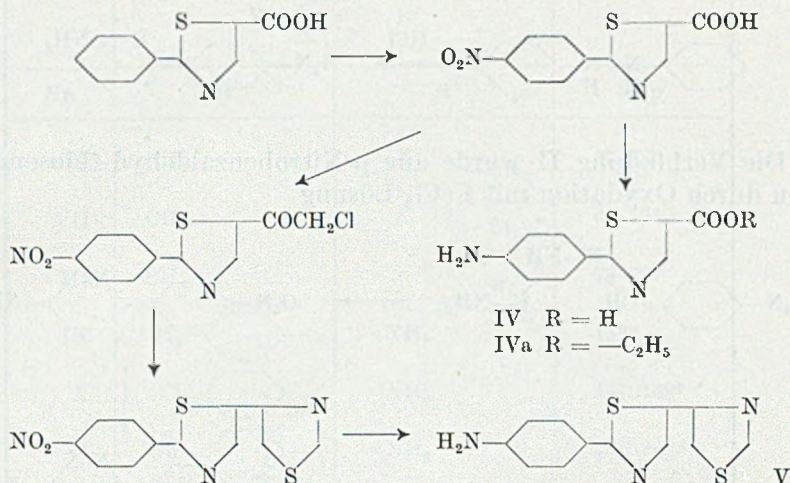
Wurde p-Acetaminobenzaldehyd-thiosemicarbazon (TB I) durch Suspendieren in Eisen(III)-chlorid-Lösung zum 5-(p-Acetaminophenyl)-2-aminothiazol-(1,3,4) kondensiert und diese Verbindung durch Diazotieren in phosphorsaure Lösung und anschliessendes Zersetzen in konz. HCl weiter verarbeitet, so wurde das 5-(p-Acetaminophenyl)-2-chlorthiazol-(1,3,4) (III) erhalten.



Die Verbindungen IV und V, die 2-(p-Aminophenyl)-thiazol-5-carbonsäure bzw. das 2-(p-Aminophenyl)-dithiazolyl-5,4', wurden

<sup>1)</sup> B. Ch. Das-Gupta & P. K. Bose, Ind. chem. Soc. 6, 495 (1929); vgl. auch P. K. Bose, Ind. chem. Soc. 4, 331 (1927).

ausgehend von der bekannten 2-Phenyl-thiazol-5-carbonsäure gewonnen:



Die Verbindungen VI-XXVI wurden direkt durch die übliche Thiazolkondensation aus den entsprechenden Halogenmethylketonen und Thioamiden gewonnen.

Die Ergebnisse der biologischen Prüfungen werden in einem andern Zusammenhang mitgeteilt werden.

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

#### 5-p-Aminophenyl-2-amino-thiazol (I).

800 mg 2-(Phenylhydrazino)-thiazol vom Smp. 174—177° wurden mit 50 cm<sup>3</sup> Salzsäure (1:4) auf dem Wasserbad erhitzt, bis nach einigen Minuten völlige Lösung eintrat. Nun wurde mit Ammoniak versetzt und der so erhaltene Niederschlag wiederholt aus Alkohol umkristallisiert. Man erhielt 290 mg hellrosa gefärbte Blättchen vom Smp. 198—199°.

4,598 mg Subst. gaben 9,54 mg CO<sub>2</sub> und 1,95 mg H<sub>2</sub>O

1,610 mg Subst. gaben 0,324 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (28°, 740 mm)

C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>S Ber. C 56,52 H 4,74 N 21,97%

(191,24) Gef. „ 56,61 „ 4,74 „ 22,22%

Die Verbindung ist als freie Base zersetzlich, als Hydrochlorid hingegen stabil.

#### Thiodiazol-(1, 3, 4)-Derivate.

5-(p-Nitrophenyl)-2-amino-thiodiazol-(1, 3, 4). Die Suspension von 1 g p-Nitrobenzaldehyd-thiosemicarbazol<sup>2)</sup> in einer Lösung von 4 g FeCl<sub>3</sub>, 6H<sub>2</sub>O in 150 cm<sup>3</sup> Wasser wurde 1 Stunde bei 90° auf dem Wasserbad erwärmt. Die dunkelrote Lösung wurde dann heiss von Ungelöstem abfiltriert. Beim Abkühlen kristallisierte ein gelber Niederschlag, der abgetrennt und mehrere Male mit kaltem Wasser ausgewaschen wurde; Smp. 251—252°. Das so erhaltene Hydrochlorid wurde in viel heissem Wasser aufgenommen und

<sup>1)</sup> Schmelzpunkte im Kupferblock bestimmt und unkorrigiert.

<sup>2)</sup> R. Fusco, C. 1939, I, 4189; vgl. auch Benisch, Mietsch & Schmidt, loc. cit.

die Lösung mit 2-n.  $\text{NH}_3$  deutlich alkalisch gemacht. Aus der erkaltenden Lösung kristallisierte das 5-(p-Nitrophenyl)-2-amino-thiodiazol-(1,3,4) in feinen, gelben Nadelchen vom Smp.  $256^\circ$  (unter Zersetzung). Ausbeute 300 mg (34% d. Th.). Zur Analyse wurde wiederholt aus Wasser umkristallisiert und 3 Stunden bei  $100^\circ/15$  mm getrocknet.

4,220 mg Subst. gaben 6,69 mg  $\text{CO}_2$  und 1,07 mg  $\text{H}_2\text{O}$

2,390 mg Subst. gaben  $0,538 \text{ cm}^3 \text{ N}_2$  ( $27^\circ$ , 742 mm)

$\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_2\text{N}_4\text{S}$	Ber. C 43,24	H 2,72	N 25,21%
(222,22)	Gef. ,, 43,26	„ 2,84	„ 25,01%

Die Kristalle waren gut löslich in Alkohol, Essigester und Aceton, unlöslich in Benzol, Chloroform, Ligroin und Petroläther.

Das Pikrat wurde aus heisser alkoholischer Lösung erhalten und kristallisierte aus wenig Alkohol in feinen, gelben Nadelchen, die unter Zersetzung bei  $222^\circ$  schmolzen.

4,261 mg Subst. gaben 5,82 mg  $\text{CO}_2$  und 0,71 mg  $\text{H}_2\text{O}$

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{O}_9\text{N}_7\text{S}$  (451,33) Ber. C 37,25 H 2,01% Gef. C 37,27 H 1,87%

5-(p-Aminophenyl)-2-amino-thiodiazol-(1,3,4) (II). Diese Verbindung wurde erhalten durch Hydrierung von 5-(p-Nitrophenyl)-2-amino-thiodiazol-(1,3,4) in alkoholischer Lösung mit *Raney-Ni* als Katalysator. Die Substanz bildete nach Behandeln mit Tierkohle und mehrfacher Kristallisation aus viel Wasser schwach gelblich gefärbte Nadeln, die sich beim Smp.  $245^\circ$  zersetzten.

4,915 mg Subst. gaben 9,03 mg  $\text{CO}_2$  und 1,92 mg  $\text{H}_2\text{O}$

$\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\text{S}$  (192,24) Ber. C 49,98 H 4,19% Gef. C 50,14 H 4,37%

5-(p-Acetaminophenyl)-2-chlor-thiodiazol-(1,3,4) (III). 1 g 5-(p-Acetaminophenyl)-2-amino-thiodiazol-(1,3,4) wurde bei  $50^\circ$  in  $40 \text{ cm}^3$  Phosphorsäure ( $d = 1,7$ )<sup>1)</sup> gelöst und die Lösung unter Kühlung ( $-15^\circ$ ) gerührt. Diese Lösung wurde innerhalb 10 Minuten mit einer gut gekühlten Lösung von 290 mg Natriumnitrit in  $10 \text{ cm}^3$  Wasser unterschichtet, wobei sich das blutrot gefärbte Diazoniumsalz bildete. Nach weiterem halbstündigem Rühren wurde die sirupöse Diazoniumsalz-Lösung in kleinen Portionen bei  $-15^\circ$  in  $100 \text{ cm}^3$  konz.  $\text{HCl}$  eingetragen, der 1 g frisch gefälltes Kupfer beigelegt war. Jeder Zusatz von Diazoniumsalz erzeugte starke  $\text{N}_2$ -Entwicklung. Nach dem Eintragen wurde noch 1 Stunde weitergerührt und dann noch kalt vom Kupfer abfiltriert; anschliessend wurde mit Soda alkalisch gemacht, wobei ein gelber Niederschlag ausfiel. Dieser wurde mit viel Alkohol ca. 10 Minuten gekocht und von Unlöslichem abtrennt. Die alkoholische Lösung wurde mit Tierkohle behandelt, der Alkohol im Vakuum abdestilliert und die erhaltenen, weissen Kristalle aus viel 20-proz. Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 550 mg (51% d. Th.). Smp.  $232-233^\circ$  (unter Zersetzung).

5,800 mg Subst. gaben 10,00 mg  $\text{CO}_2$  und 1,53 mg  $\text{H}_2\text{O}$

4,130 mg Subst. gaben  $0,602 \text{ cm}^3 \text{ N}_2$  ( $21^\circ$ , 741 mm)

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ON}_3\text{ClS}$	Ber. C 47,34	H 3,18	N 16,56%
(253,71)	Gef. ,, 47,05	„ 2,95	„ 16,50%

5-(p-Acetaminophenyl)-thiodiazol-(1,3,4). Die Lösung von 1 g 5-(p-Acetaminophenyl)-2-amino-thiodiazol-(1,3,4) in  $40 \text{ cm}^3$  Phosphorsäure ( $d = 1,7$ ) wurde auf  $-15^\circ$  abgekühlt, mit einer gekühlten Lösung von 290 mg Natriumnitrit in  $10 \text{ cm}^3$  Wasser innerhalb 10 Minuten unterschichtet und die Diazoniumsalz-Lösung noch eine halbe Stunde weitergerührt. Das rote Diazoniumsalz wurde nun in kleinen Portionen in  $70 \text{ cm}^3$  gekühlte 35-proz. unterphosphorige Säure eingetragen, 1 Stunde gerührt und 5 Stunden bei  $0^\circ$  aufbewahrt. Hierauf wurde mit Soda neutralisiert, wobei ein brauner Niederschlag ausfiel. Das so erhaltene 5-(p-Acetaminophenyl)-thiodiazol bildete nach 3maligem Behan-

<sup>1)</sup> Vgl. Diss. H. Ueberwasser, Basel 1940.

deln mit Tierkohle und Kristallisation aus Wasser schwach gelblich gefärbte Nadelchen vom Smp. 227°. Ausbeute 700 mg (75% d. Th.).

4,392 mg Subst. gaben 8,833 mg CO<sub>2</sub> und 1,588 mg H<sub>2</sub>O

3,515 mg Subst. gaben 0,607 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 740 mm)

C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>ON<sub>3</sub>S Ber. C 55,09 H 4,14 N 19,18%  
(219,26) Gef. ,, 54,88 ,, 4,05 ,, 19,37%

5-(p-Acetaminophenyl)-2-amino-thiodiazol-(1, 3, 4). 1 g p-Acetaminobenzaldehyd-thiosemicarbazon wurde in 30 cm<sup>3</sup> Wasser suspendiert. Dazu fügte man eine Lösung von 3 g FeCl<sub>3</sub>, 6 H<sub>2</sub>O in 50 cm<sup>3</sup> Wasser und erwärmte 1 Stunde auf dem Wasserbad bei 90°. Nach beendeter Reaktion wurde noch heiss vom Ungelösten abfiltriert und die erkaltete Lösung mit 2-n. NH<sub>3</sub> deutlich alkalisch gemacht, wobei ein dichter Niederschlag von Eisenhydroxyd ausfiel. Von diesem wurde abfiltriert, mit 2-n. HCl genau neutralisiert und im Vakuum stark eingengt. Nach Aufkochen mit Tierkohle und Filtrieren wurden ca. 50–80 mg Kristalle erhalten.

Der oben erhaltene Eisenhydroxyd-Niederschlag wurde mit kochendem Alkohol ausgezogen und der rötliche Alkoholauszug mit Tierkohle gekocht. Die von der Kohle befreite Lösung wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus viel Wasser oder wenig 20-proz. Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 220–250 mg. Gesamtausbeute: 300 mg (34% d. Th.).

Durch nochmaliges Behandeln mit Tierkohle und mehrmaliges Umkristallisieren aus viel heissem Wasser erhielten wir schwach grau gefärbte Kristalle vom Smp. 252° (unter Zersetzung).

4,272 mg Subst. gaben 8,04 mg CO<sub>2</sub> und 1,86 mg H<sub>2</sub>O

1,952 mg Subst. gaben 0,417 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (26°, 741 mm)

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>ON<sub>4</sub>S Ber. C 51,05 H 4,71 N 23,82%  
(234,28) Gef. ,, 51,37 ,, 4,87 ,, 23,78%

Das Pikrat, erhalten aus heisser alkoholischer Lösung, lässt sich aus Wasser oder Alkohol (100 mg in ca. 2 l Lösungsmittel) nicht unzersetzt umkristallisieren. Zur Analyse wurde es 10mal mit heissem Alkohol ausgewaschen. Es zersetzte sich bei 260° unter schwacher Sublimation.

3,110 mg Subst. gaben 0,580 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 750 mm)

C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>O<sub>8</sub>N<sub>7</sub>S (463,38) Ber. N 21,16% Gef. N 21,22%

## 2-Aryl-thiazole aus 2-Phenyl-thiazol-5-carbonsäure.

2-(p-Nitrophenyl)-thiazol-5-carbonsäure. Zu 10 cm<sup>3</sup> konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> fügte man unter Kühlung mit Eis-Kochsalz und mechanischem Rühren während 10 Minuten 2,5 g 2-Phenyl-thiazol-5-carbonsäure<sup>1)</sup>. Nun tropfte man innert 30 Sekunden eine vorgekühlte Mischung aus 4 cm<sup>3</sup> Salpetersäure (d = 1,5) und 6 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure zu<sup>2)</sup>. Die Reaktionsmischung wurde noch 20 Sekunden weitergerührt und dann auf eine Mischung von 200 g fein zerstoßenem Eis und 85 cm<sup>3</sup> 20-proz. NaOH gegossen. Die isolierten Kristalle wurden aus verd. Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 800 mg (25% d. Th.). Längeres Nitrieren oder Ändern der Temperatur lieferte keine besseren Ausbeuten. Die Säure kristallisierte in feinen, schwach gelblichen Nadeln. Smp. 219–220° unter Decarboxylierung.

4,294 mg Subst. gaben 7,57 mg CO<sub>2</sub> und 0,94 mg H<sub>2</sub>O

3,74 mg Subst. gaben 0,366 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21°, 742 mm)

C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S Ber. C 47,99 H 2,42 N 11,19%  
(250,22) Gef. ,, 48,08 ,, 2,45 ,, 11,09%

<sup>1)</sup> H. Erlenmeyer, P. Buchmann & H. Schenkel, *Helv.* **27**, 1434 (1944).

<sup>2)</sup> Über ähnliche Nitrierungen siehe auch S. Friedmann, M. Sparks & R. Adams, *Am. Soc.* **59**, 2263 (1937); siehe auch Diss. C. Becker, Basel 1948.

Oxydativer Abbau: 500 mg 2-(p-Nitrophenyl)-thiazol-5-carbonsäure wurden mit einer Lösung von 5 g Kaliumdichromat in einer Mischung von 21 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure und 17 cm<sup>3</sup> Wasser 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Nach der Aufarbeitung wurden 200 mg p-Nitrobenzoesäure vom Smp. 236° erhalten.

2-(p-Aminophenyl)-thiazol-5-carbonsäure (IV). 1 g 2-(p-Nitrophenyl)-thiazol-5-carbonsäure wurde in 5 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst und in Gegenwart von *Raney*-Nickel hydriert. Die nach Beendigung der Reduktion erhaltene, stark fluoreszierende alkoholische Lösung lieferte nach dem Eindampfen im Vakuum eine gelbe Substanz, die in den gebräuchlichen Lösungsmitteln sehr schwer löslich war. Zur Reinigung wurde sie daher bei 180° im Hochvakuum sublimiert; Smp. 216° (unter Decarboxylierung).

3,820 mg Subst. gaben 7,56 mg CO<sub>2</sub> und 1,33 mg H<sub>2</sub>O

2,486 mg Subst. gaben 0,271 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 745 mm)

C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S Ber. C 54,53 H 3,66 N 12,72%  
(220,24) Gef. ,, 54,00 ,, 3,72 ,, 12,36%

Benzoylderivat: Aus Alkohol schwach gelblich gefärbtes Produkt vom Smp. 237–238°.

4,769 mg Subst. gaben 10,98 mg CO<sub>2</sub> und 1,64 mg H<sub>2</sub>O

2,950 mg Subst. gaben 0,220 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (25°, 755 mm)

C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S Ber. C 62,95 H 3,73 N 8,64%  
(324,34) Gef. ,, 62,85 ,, 3,85 ,, 8,49%

2-(p-Nitrophenyl)-thiazol-5-carbonsäureäthylester. 2-(p-Nitrophenyl)-thiazol-5-carbonsäurechlorid vom Smp. 143–145°, hergestellt aus der Säure durch Behandeln mit Thionylchlorid, wurde 10 Minuten auf dem Wasserbad mit abs. Alkohol gekocht. Der so erhaltene Ester bildet nach Umkristallisieren aus Alkohol schwach gelbliche, verfilzte Nadeln vom Smp. 137°. Ausbeute 72% d. Th.

4,050 mg Subst. gaben 7,73 mg CO<sub>2</sub> und 1,39 mg H<sub>2</sub>O

3,166 mg Subst. gaben 0,278 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°, 737 mm)

C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S Ber. C 51,79 H 3,62 N 10,07%  
(278,28) Gef. ,, 52,08 ,, 3,84 ,, 9,80%

2-(p-Aminophenyl)-thiazol-5-carbonsäureäthylester (IVa). 500 mg 2-(p-Nitrophenyl)-thiazol-5-carbonsäureäthylester wurden in 50 cm<sup>3</sup> Alkohol mit *Raney*-Nickel hydriert. Die alkoholische Lösung färbte sich dabei immer stärker gelb und zeigte starke grün-blaue Fluoreszenz. Das Lösungsmittel wurde nun im Vakuum zur Hälfte abgedampft, wobei der Ester auskristallisierte. Aus Alkohol erhält man zitronengelbe Nadeln vom Smp. 186–187°.

3,970 mg Subst. gaben 8,45 mg CO<sub>2</sub> und 1,70 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S (248,29) Ber. C 58,05 H 4,87% Gef. C 58,09 H 4,79%

Acetylderivat (siehe auch unten): Der 2-(p-Acetylaminophenyl)-thiazol-5-carbonsäureäthylester wurde durch 24stündiges Stehenlassen desamins mit Essigsäureanhydrid in wenig abs. Pyridin bei Zimmertemperatur und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum erhalten. Die Substanz bildet nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol feine, schwach gelbliche Nadelchen, die bei 205° schmelzen und bei der Mischprobe mit dem folgenden, auf anderem Wege bereiteten Präparat keine Schmelzpunktserniedrigung zeigen.

2-(p-Acetaminophenyl)-thiazol-5-carbonsäureäthylester. 11 g p-Acetaminothiobenzamid<sup>1)</sup> und 14 g Formylchloroessigeste wurden in 200 cm<sup>3</sup> abs. Alkohol während 6 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Dabei schied sich das dunkelrotbraun gefärbte Chlorhydrat des Kondensationsproduktes aus. Zur Aufarbeitung wurde der Alkohol im Vakuum abgedampft, der Rückstand mit Sodalösung alkalisch gemacht und ausge-

<sup>1)</sup> *Mac Corquodale & B. Johnson, Rec. 51, 487 (1932).*

äthert. Nach mehrmaligem Umkristallisieren des Ätherrückstandes aus Alkohol erhielt man kleine, gelbliche Nadelchen vom Smp. 205–206°. Ausbeute 11 g (68% d. Th.).

5,550 mg Subst. gaben 11,800 mg CO<sub>2</sub> und 2,518 mg H<sub>2</sub>O

2,920 mg Subst. gaben 0,252 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 738 mm)

C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S Ber. C 57,97 H 4,86 N 9,64%  
(290,33) Gef. „ 58,02 „ 5,08 „ 9,66%

2-(p-Nitrophenyl)-thiazol-5-diazoketon. Das aus 2 g 2-(p-Nitrophenyl)-thiazol-5-carbonsäure mittels Thionylechlorid erhaltene Säurechlorid wurde in 100 cm<sup>3</sup> abs. Benzol aufgenommen und portionenweise der bereitgestellten Diazomethanolösung zugesetzt. Das erhaltene Diazoketon ist eine gelbliche Substanz, die bei 166–168° schmilzt. Ausbeute 1,8 g (81% d. Th.).

2-(p-Nitrophenyl)-thiazolyl-(5)-chlormethylketon. Das rohe Diazoketon wurde bei Zimmertemperatur in viel Dioxan gelöst und trockenes Salzsäuregas eingeleitet. Es zeigte sich bald N<sub>2</sub>-Entwicklung und starke HCl-Aufnahme. Nach 2stündiger Reaktion wurde durch Zufügen von viel Wasser das Chlormethylketon ausgefällt. Das gelbbraune Präparat zeigte den Smp. 170–175°. Durch Sublimation bei 140° und 0,1 mm und anschließende Kristallisation aus Alkohol oder Benzol-Petroläther stieg der Smp. auf 188–190°. Ausbeute 1,7 g (84% d. Th.).

4,023 mg Subst. gaben 6,922 mg CO<sub>2</sub> und 0,905 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>ClS (282,7) Ber. C 46,73 H 2,49% Gef. C 46,95 H 2,52%

#### Dithiazolyle-(5, 4').

2-(p-Nitrophenyl)-dithiazolyl-(5, 4'). 1 g 2-(p-Nitrophenyl)-thiazolyl-(5)-chlormethylketon in 20 cm<sup>3</sup> abs. Benzol wurde zu 25 cm<sup>3</sup> einer 0,2-molaren ätherischen Thioformamid-Lösung gegeben und das Gemisch während einer Stunde auf dem Wasserbad unter Rückfluss gekocht. Im Verlaufe einer weiteren Stunde wurde das Lösungsmittel langsam abdestilliert. Durch Umkristallisieren des Rückstandes aus viel Alkohol oder Benzol-Petroläther erhält man tiefgelbe, verfilzte Nadeln vom Smp. 229°. Ausbeute 400 mg (39,2% d. Th.).

4,044 mg Subst. gaben 7,386 mg CO<sub>2</sub> und 0,800 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (289,32) Ber. C 49,80 H 2,42% Gef. C 49,56 H 2,21%

2-(p-Aminophenyl)-dithiazolyl-(5, 4') (V). 200 g 2-(p-Nitrophenyl)-dithiazolyl-5,4' wurden in viel Alkohol gelöst und mit Raney-Nickel hydriert. Nach kurzer Zeit war die Lösung fast völlig entfärbt und zeigte starke violette Fluoreszenz. Nach beendeter Reduktion wurde der Alkohol im Vakuum entfernt. Die so erhaltene Substanz kristallisiert aus sehr verdünntem Alkohol oder aus Benzol-Petroläther in schönen gelben Nadelchen vom Smp. 195°. Ausbeute 110 mg.

4,118 mg Subst. gaben 8,422 mg CO<sub>2</sub> und 1,400 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (259,34) Ber. C 55,59 H 3,49% Gef. C 55,81 H 3,80%

#### 2, 4-Disubstituierte Thiazole aus Halogenmethylketonen und Thioamiden.

2-(p-Tolyl)-4-methyl-thiazol (VI). 2,5 g p-Tolylsäure-thioamid und 2 g Chloraceton wurden in 50 cm<sup>3</sup> Alkohol 2½ Stunden gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde zweimal destilliert: 1,6 g (51% d. Th.) einer leicht gelblichen Flüssigkeit vom Sdp. 156–158°/10 mm, die nach einiger Zeit kristallisierte. Durch dreimaliges Umkristallisieren — mit einigen Tropfen Alkohol bei Zimmertemperatur lösen und in Eis-Kochsalz kühlen — wurde ein weisses Produkt vom Smp. 37–38° erhalten.

4,496 mg Subst. gaben 11,52 mg CO<sub>2</sub> und 2,32 mg H<sub>2</sub>O

4,780 mg Subst. gaben 0,317 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 735 mm)

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NS Ber. C 69,80 H 5,86 N 7,40%  
(189,26) Gef. „ 69,93 „ 5,78 „ 7,42%



Pikrat, aus Alkohol, Smp. 133°.

3,40 mg Subst. gaben 0,405 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 750 mm)  
 C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub>S (418,37) Ber. N 13,39% Gef. N 13,60%

2-(p-Chlorphenyl)-4-methyl-thiazol (VII). 2,6 g p-Chlor-thiobenzamid, 2 g Chlor-aceton, 50 cm<sup>3</sup> Alkohol, 2½ Stunden gekocht. Rohausbeute 1,4 g. Nach zweimaliger Sublimation (110–120°/11 mm) Smp. 69–70°.

4,014 mg Subst. gaben 8,46 mg CO<sub>2</sub> und 1,43 mg H<sub>2</sub>O  
 3,440 mg Subst. gaben 0,206 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (25°, 735 mm)  
 C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>NCIS Ber. C 57,28 H 3,85 N 6,68%  
 (209,69) Gef. ,, 57,53 ,, 3,99 ,, 6,64%

Pikrat: Gelbe Nadelchen aus Alkohol, Smp. 142–143°.

2,905 mg Subst. gaben 0,338 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 736 mm)  
 C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub>ClS (438,80) Ber. N 12,77% Gef. N 12,98%

2-(p-Bromphenyl)-4-methyl-thiazol (VIII). 1,1 g p-Brom-thiobenzamid, 1 g Chloraceton, 40 cm<sup>3</sup> Alkohol, dreistündiges Kochen: 0,62 g (48% d. Th.) fast reine Substanz, die durch einmaliges Sublimieren bei 110–120°/12 mm gereinigt wurde; Smp. 78–79°.

4,544 mg Subst. gaben 7,89 mg CO<sub>2</sub> und 1,21 mg H<sub>2</sub>O  
 4,280 mg Subst. gaben 0,217 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 732 mm)  
 C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>NBrS Ber. C 47,26 H 3,17 N 5,51%  
 (254,15) Gef. ,, 47,39 ,, 2,98 ,, 5,69%

Pikrat, aus Alkohol, Smp. 152,5–154°.

2,542 mg Subst. gaben 0,257 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21°, 738 mm)  
 C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub>BrS (483,26) Ber. N 11,59% Gef. N 11,49%

2-Amino-4-p-tolyl-thiazol (IX). 1,1 g p-Chlor-ω-bromacetophenon, 0,4 g Thioharnstoff, 50 cm<sup>3</sup> Alkohol, dreistündiges Erhitzen. Beim Abkühlen kristallisiert das Monohydrobromid der Base.

Hydrobromid: Smp. 260° unter Verkohlung.

4,150 mg Subst. gaben 6,72 mg CO<sub>2</sub> und 1,54 mg H<sub>2</sub>O  
 2,78 mg Subst. gaben 0,253 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°, 741 mm)  
 C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>BrS Ber. C 44,29 H 4,09 N 10,35%  
 (271,18) Gef. ,, 44,20 ,, 4,15 ,, 10,20%

Freies Amin: aus Ligroin glänzende Schuppen, Smp. 136°.

4,546 mg Subst. gaben 10,48 mg CO<sub>2</sub> und 2,27 mg H<sub>2</sub>O  
 2,336 mg Subst. gaben 0,309 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (25°, 736 mm)  
 C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>S Ber. C 63,13 H 5,30 N 14,73%  
 (190,25) Gef. ,, 62,90 ,, 5,58 ,, 14,68%

Pikrat: Nadeln aus Alkohol, Smp. 214°.

4,050 mg Subst. gaben 6,82 mg CO<sub>2</sub> und 1,12 mg H<sub>2</sub>O  
 2,05 mg Subst. gaben 0,302 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 743 mm)  
 C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>O<sub>7</sub>N<sub>5</sub>S Ber. C 45,82 H 3,12 N 16,70%  
 (419,36) Gef. ,, 45,95 ,, 3,09 ,, 16,61%

Acetylderivat: dargestellt mit Essigsäureanhydrid, umkristallisiert aus Alkohol, sublimiert bei 240–250°/13 mm; Smp. 215°.

3,850 mg Subst. gaben 8,71 mg CO<sub>2</sub> und 1,82 mg H<sub>2</sub>O  
 2,995 mg Subst. gaben 0,316 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 743 mm)  
 C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ON<sub>2</sub>S Ber. C 62,04 H 5,21 N 12,06%  
 232,29) Gef. ,, 61,73 ,, 5,29 ,, 11,93%

Pikrat des Acetylderivates: filzige Nadeln aus Alkohol, Smp. 182–183°.

3,005 mg Subst. gaben 0,406 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 743 mm)  
 C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>O<sub>8</sub>N<sub>5</sub>S (461,4) Ber. N 15,18% Gef. N 15,29%

2-Amino-4-(p-chlorphenyl)-thiazol (X). 4,7 g p-Chlor-*o*-bromacetophenon und 2 g Thioharnstoff in 100 cm<sup>3</sup> Alkohol erhitzt ergaben schon während der Kondensation Ausscheidung des kristallisierten Hydrobromids. Die in Freiheit gesetzte Base wurde durch Umkristallisieren aus Essigester in feinen Nadeln vom Smp. 167–168° rein erhalten.

4,489 mg Subst. gaben 8,41 mg CO<sub>2</sub> und 1,40 mg H<sub>2</sub>O  
 2,586 mg Subst. gaben 0,308 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (26°, 743 mm)  
 C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>ClS Ber. C 51,31 H 3,35 N 13,30%  
 (210,68) Gef. ,, 51,12 ,, 3,49 ,, 13,29%

Pikrat: Aus Aceton Smp. 230–235° unter Zersetzung.

2,733 mg Subst. gaben 0,383 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°, 741 mm)  
 C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>7</sub>N<sub>5</sub>ClS (439,79) Ber. N 15,93% Gef. N 15,70%

Acetylderivat: Mit Essigsäureanhydrid hergestellt und aus Essigester umkristallisiert; Smp. 254–255°.

2,970 mg Subst. gaben 5,72 mg CO<sub>2</sub> und 0,94 mg H<sub>2</sub>O  
 3,084 mg Subst. gaben 0,308 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 741 mm)  
 C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>ON<sub>2</sub>ClS Ber. C 52,28 H 3,59 N 11,09%  
 (252,72) Gef. ,, 52,54 ,, 3,49 ,, 11,27%

2-Amino-4-(p-bromphenyl)-thiazol (XI). Auch während der Kondensation (2 Stunden) von 2,8 g p-Brom-bromacetophenon und 0,9 g Thioharnstoff in Alkohol kristallisierte das Hydrobromid aus, woraus die Base gewonnen werden konnte. Nach Umkristallisieren aus Alkohol hatte sie den Smp. 182–183°; Ausbeute 67% d. Th.

4,117 mg Subst. gaben 6,39 mg CO<sub>2</sub> und 1,08 mg H<sub>2</sub>O  
 3,060 mg Subst. gaben 0,292 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (26°, 750 mm)  
 C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>BrS Ber. C 42,37 H 2,77 N 10,98%  
 (255,14) Gef. ,, 42,36 ,, 2,97 ,, 10,75%

Pikrat: Aus Alkohol, Smp. ca. 232° unter Zersetzung.

2,670 mg Subst. gaben 0,336 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (25°, 751 mm)  
 C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>7</sub>N<sub>5</sub>BrS (484,24) Ber. N 14,46% Gef. N 14,24%

Acetyl-Derivat: Smp. 273–274°, aus Essigester-Alkohol.

3,761 mg Subst. gaben 6,12 mg CO<sub>2</sub> und 1,07 mg H<sub>2</sub>O  
 3,901 mg Subst. gaben 0,325 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (25°, 741 mm)  
 C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>ON<sub>2</sub>BrS Ber. C 44,46 H 3,05 N 9,43%  
 (297,17) Gef. ,, 44,41 ,, 3,18 ,, 9,32%

2-(p-Tolyl)-4-phenyl-thiazol (XII). 2,2 g p-Tolylsäure-thioamid, 3,0 g *o*-Bromacetophenon, 50 cm<sup>3</sup> Alkohol, 3stündiges Kochen. Beim Abkühlen kristallisierte die freie Base aus. Nach viermaligem Umkristallisieren aus Alkohol weissglänzende Schuppen vom Smp. 129°. Ausbeute 1,9 g (54% d. Th.).

4,796 mg Subst. gaben 13,39 mg CO<sub>2</sub> und 2,23 mg H<sub>2</sub>O  
 4,46 mg Subst. gaben 0,217 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21°, 743 mm)  
 C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NS Ber. C 76,46 H 5,21 N 5,57%  
 (251,33) Gef. ,, 76,21 ,, 5,20 ,, 5,52%

2-(p-Chlorphenyl)-4-phenyl-thiazol (XIII). 2,6 g p-Chlor-thiobenzamid, 3 g *o*-Bromacetophenon, 60 cm<sup>3</sup> Alkohol, 2½stündiges Erhitzen. Die Base kristallisiert direkt

aus. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Alkohol leicht bräunlich glänzende Schuppen vom Smp. 104–105°. Ausbeute 1,95 g (47% d. Th.).

4,410 mg Subst. gaben 10,69 mg CO<sub>2</sub> und 1,50 mg H<sub>2</sub>O

4,749 mg Subst. gaben 0,224 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (25°, 737 mm)

C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> NCIS	Ber. C 66,29	H 3,71	N 5,15%
(271,76)	Gef. ,, 66,16	,, 3,80	,, 5,24%

2-(p-Bromphenyl)-4-phenyl-thiazol (XIV). 1,1 g p-Brom-thiobenzamid, 1,1 g *o*-Bromacetophenon, 60 cm<sup>3</sup> Alkohol, 2 Stunden Erhitzen: 0,6 g (41% d. Th.) weisse Kristalle. Aus Alkohol Smp. 106–107°.

4,532 mg Subst. gaben 9,46 mg CO<sub>2</sub> und 1,29 mg H<sub>2</sub>O

5,892 mg Subst. gaben 0,241 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 740 mm)

C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> NBrS	Ber. C 56,97	H 3,29	N 4,43%
(316,31)	Gef. ,, 56,97	,, 3,19	,, 4,59%

2-Phenyl-4-(p-tolyl)-thiazol (XV). 0,71 g p-Methyl-*o*-bromacetophenon, 0,5 g Thiobenzamid, 40 cm<sup>3</sup> Alkohol, 2½ Stunden gekocht. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Alkohol 0,33 g (51,5% d. Th.) weisse Nadeln vom Smp. 114–115,5°.

4,390 mg Subst. gaben 12,32 mg CO<sub>2</sub> und 2,09 mg H<sub>2</sub>O

2,31 mg Subst. gaben 0,119 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (26°, 733 mm)

C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> NS	Ber. C 76,46	H 5,21	N 5,57%
(251,33)	Gef. ,, 76,58	,, 5,33	,, 5,67%

2-Phenyl-4-(p-chlorphenyl)-thiazol (XVI). 0,8 g p-Chlor-*o*-bromacetophenon, 0,5 g Thiobenzamid, 40 cm<sup>3</sup> Alkohol, 2½ständiges Kochen. Die Verbindung kristallisierte beim Abkühlen aus. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Alkohol flache, weisse Nadeln vom Smp. 133–134°. Ausbeute 0,59 g (53% d. Th.).

3,757 mg Subst. gaben 9,09 mg CO<sub>2</sub> und 1,21 mg H<sub>2</sub>O

5,316 mg Subst. gaben 0,226 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21°, 746 mm)

C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> NCIS	Ber. C 66,29	H 3,71	N 5,15%
(271,75)	Gef. ,, 66,04	,, 3,60	,, 4,85%

2-Phenyl-4-(p-bromphenyl)-thiazol (XVII). 0,56 g p-Brom-*o*-bromacetophenon, 0,3 g Thiobenzamid, 30 cm<sup>3</sup> Alkohol, 2½ Stunden kondensiert. Aus Alkohol 0,31 g (49% d. Th.) Blättchen vom Smp. 130–131°.

3,945 mg Subst. gaben 8,26 mg CO<sub>2</sub> und 1,06 mg H<sub>2</sub>O

4,335 mg Subst. gaben 0,176 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 742 mm)

C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> NBrS	Ber. C 56,97	H 3,29	N 4,43%
(316,21)	Gef. ,, 57,15	,, 3,07	,, 4,59%

2, 4-Di-(p-tolyl)-thiazol (XVIII). 0,71 g p-Methyl-*o*-bromacetophenon, 0,5 g p-Tolylsäure-thioamid, 40 cm<sup>3</sup> Alkohol, 2½ständiges Erhitzen. Der in der Kälte auskristallisierende Körper schmolz nach viermaligem Umkristallisieren aus Alkohol bei 138–139°. Weisse Nadeln, Ausbeute 0,34 g (51,5% d. Th.).

3,947 mg Subst. gaben 11,15 mg CO<sub>2</sub> und 2,07 mg H<sub>2</sub>O

4,028 mg Subst. gaben 0,199 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (25°, 737 mm)

C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> NS	Ber. C 76,94	H 5,70	N 5,28%
(265,36)	Gef. ,, 77,07	,, 5,87	,, 5,51%

2-(p-Tolyl)-4-(p-chlorphenyl)-thiazol (XIX). 0,8 g p-Chlor-*o*-bromacetophenon, 0,6 g p-Tolylsäure-thioamid, 50 cm<sup>3</sup> Alkohol, 2stündige Kondensation. Aus Aceton Blättchen vom Smp. 170–171°. Ausbeute 0,49 g (51,5% d. Th.).

4,304 mg Subst. gaben 10,59 mg CO<sub>2</sub> und 1,60 mg H<sub>2</sub>O

5,714 mg Subst. gaben 0,260 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 738 mm)

C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> NCIS	Ber. C 67,24	H 4,23	N 4,90%
(285,78)	Gef. ,, 67,14	,, 4,16	,, 5,10%

2-(p-Chlorphenyl)-4-(p-tolyl)-thiazol (XX). 0,71 g p-Methyl- $\omega$ -bromacetophenon, 0,6 g p-Chlorthiobenzamid, 40 cm<sup>3</sup> Alkohol. Schon während der Kondensation (2 Stunden) Kristallabscheidung. Aus Alkohol 0,35 g (46% d. Th.) seifige Schuppen vom Smp. 170–171°.

4,271 mg Subst. gaben 10,54 mg CO<sub>2</sub> und 1,55 mg H<sub>2</sub>O

4,500 mg Subst. gaben 0,202 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (25°, 738 mm)

C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> NCIS	Ber. C 67,24	H 4,23	N 4,90%
(285,78)	Gef. ,, 67,36	,, 4,06	,, 4,99%

2-(p-Tolyl)-4-(p-bromphenyl)-thiazol (XXI). 0,56 g p-Brom- $\omega$ -bromacetophenon, 0,35 g p-Tolylsäure-thioamid, 40 cm<sup>3</sup> Alkohol. Aus Essigester und Alkohol umkristallisiert, 0,32 g (48,5% d. Th.) weisse Blättchen vom Smp. 181–182°.

4,143 mg Subst. gaben 8,84 mg CO<sub>2</sub> und 1,42 mg H<sub>2</sub>O

5,325 mg Subst. gaben 0,185 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (26°, 750 mm)

C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> NBrS	Ber. C 58,19	H 3,66	N 4,24%
(350,24)	Gef. ,, 58,24	,, 3,84	,, 3,92%

2-(p-Bromphenyl)-4-(p-tolyl)-thiazol (XXII). 0,71 g p-Methyl- $\omega$ -bromacetophenon, 0,75 g p-Brom-thiobenzamid, 40 cm<sup>3</sup> Alkohol, 2stündiges Kochen. Körper fiel schon beim Zusammengeben aus. Aus Aceton 0,5 g (45,5% d. Th.) leicht grünlich glänzende Schuppen; Smp. 185–187°.

4,023 mg Subst. gaben 8,54 mg CO<sub>2</sub> und 1,37 mg H<sub>2</sub>O

5,651 mg Subst. gaben 0,218 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°, 742 mm)

C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> NBrS	Ber. C 58,19	H 3,66	N 4,24%
(350,24)	Gef. ,, 57,94	,, 3,81	,, 4,33%

2,4-Di-(p-chlorphenyl)-thiazol (XXIII) kristallisierte schon zu Beginn der 2½stündigen Kondensation von 0,8 g p-Chlor- $\omega$ -bromacetophenon und 0,7 g p-Chlorthiobenzamid in 50 cm<sup>3</sup> Alkohol aus. Aus Essigester-Alkohol 0,54 g (Ausbeute 54%) dünne Blättchen; Smp. 145°.

4,708 mg Subst. gaben 10,16 mg CO<sub>2</sub> und 1,26 mg H<sub>2</sub>O

6,151 mg Subst. gaben 0,244 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 736 mm)

C <sub>15</sub> H <sub>9</sub> NCIS	Ber. C 58,83	H 2,96	N 4,57%
(306,20)	Gef. ,, 58,89	,, 3,00	,, 4,43%

2-(p-Chlorphenyl)-4-(p-bromphenyl)-thiazol (XXIV). 0,56 g p-Brom- $\omega$ -bromacetophenon, 0,36 g p-Chlorthiobenzamid, 45 cm<sup>3</sup> Alkohol. Nach Umkristallisieren aus Essigester-Alkohol 0,35 g (50% d. Th.) Substanz vom Smp. 155–156°.

4,452 mg Subst. gaben 8,42 mg CO<sub>2</sub> und 1,11 mg H<sub>2</sub>O

5,002 mg Subst. gaben 0,165 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (25°, 743 mm)

C <sub>15</sub> H <sub>9</sub> NCIBrS	Ber. C 51,37	H 2,59	N 3,99%
(350,66)	Gef. ,, 51,60	,, 2,79	,, 3,69%

2-(p-Bromphenyl)-4-(p-chlorphenyl)-thiazol (XXV). 0,8 g p-Chlor- $\omega$ -bromacetophenon, 0,8 g p-Brom-thiobenzamid, 2½stündige Kondensation in Alkohol. Aus Essigester-Alkohol 0,64 g (55% d. Th.) reine Base vom Smp. 158–159°.

4,387 mg Subst. gaben 8,28 mg CO<sub>2</sub> und 0,98 mg H<sub>2</sub>O

4,53 mg Subst. gaben 0,161 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 751 mm)

C <sub>15</sub> H <sub>9</sub> NCIBrS	Ber. C 51,37	H 2,59	N 3,99%
(350,66)	Gef. ,, 51,50	,, 2,52	,, 4,05%

2,4-Di-(p-bromphenyl)-thiazol (XXVI). Aus 0,56 g p-Brom- $\omega$ -bromacetophenon und 0,45 g p-Brom-thiobenzamid wurden 0,41 g (52% d. Th.) reine Verbindung gewonnen; Smp. 179–180°.

4,768 mg Subst. gaben 7,96 mg CO<sub>2</sub> und 0,87 mg H<sub>2</sub>O

4,119 mg Subst. gaben 0,135 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (25°, 746 mm)

C <sub>15</sub> H <sub>9</sub> NBr <sub>2</sub> S	Ber. C 45,51	H 2,30	N 3,55%
(395,12)	Gef. ,, 45,56	,, 2,04	,, 3,69%

Die Mikroanalysen verdanken wir z.T. dem mikroanalytischen Laboratorium der *Ciba Aktiengesellschaft* (Dr. H. Gysel), z. T. dem mikroanalytischen Laboratorium der Chemischen Anstalt (E. Thommen, V. Grieder).

### Zusammenfassung.

Es wird über die Synthesen einiger Phenyl-azol-Derivate berichtet, von denen auf Grund der Struktur eine tuberkulostatische Aktivität zu erwarten war.

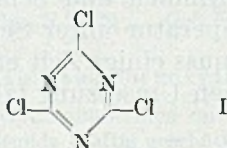
Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel.

## 179. Synthesen mit Cyanursäurechlorid

von R. Hirt, H. Nidecker und R. Berchtold.

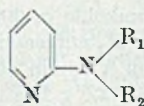
(17. VI. 50.)

Cyanursäurechlorid (2,4,6-Trichlor-triazin-(1,3,5); I) wird heute in grossem Masstab gewonnen und hauptsächlich zur Herstellung von Farbstoffen verwendet. Diese sind ausschliesslich Derivate des Triaminotriazins. Mono- und disubstituierte Triazine sind bisher noch wenige bekannt.

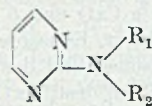


*Diels*<sup>1)</sup> beschrieb die Herstellung von Aminotriazin durch Reduktion von Dichlor-aminotriazin mit Jodwasserstoffsäure und Phosphonium-jodid mit sehr geringer Ausbeute. Im Schweizer Patent 252530 wird die Herstellung von Diaminotriazinen durch Reduktion von Chlor-diaminotriazinen mit Palladium und Wasserstoff beschrieben.

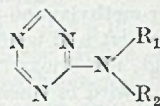
Im Hinblick auf die Verwendung von Pyridin- und Pyrimidin-Derivaten als Antihistamin-Verbindungen haben wir eine Reihe von Triazinabkömmlingen hergestellt in der Annahme, dass



Aminopyridin



Aminopyrimidin



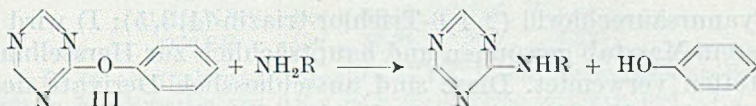
Aminotriazin II

als Grundkörper ähnlich wirkende Derivate ergeben könnten.

<sup>1)</sup> *Diels*, B. 32, 696 (1899).

Das ist nun nicht der Fall; die Triazinverbindungen beeinflussen den Histaminkrampf des Meerschweinchendarmes nur wenig oder überhaupt nicht.

Monoaminotriazine können hergestellt werden durch Reduktion der Dichlor-aminotriazine mit Palladium und Wasserstoff in Dioxan oder Isopropanol als Lösungsmittel. Infolge der Schwerlöslichkeit der Ausgangsprodukte geht die Hydrierung träge und unvollständig vor sich, und die Ausbeuten sind gering, bei höher substituierten Seitenketten etwas besser als bei niedermolaren. Bedeutend besser sind die Aminotriazine zu erhalten auf einem Umweg, und zwar über die Monoalkoxy- oder -aroxy-dichlorotriazine, von denen sich die Phenoxy-Verbindung am besten eignet. Diese sind in organischen Lösungsmitteln leicht löslich, und die beiden Chloratome lassen sich mit Palladiumkohle und Wasserstoff bei Gegenwart einer säurebindenden Substanz wie Calciumoxyd oder tertiäre Amine leicht und rasch durch Wasserstoff ersetzen. Das so erhältliche Monophenoxy-triazin tauscht nun mit grosser Leichtigkeit den Phenoxyrest gegen Aminoreste aus, unter Abspaltung von Phenol.



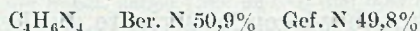
Bei aliphatischen Aminen und beim Ammoniak geht die Umsetzung bei Zimmertemperatur unter Selbsterwärmung vor sich, bei aromatischen Aminen muss einige Zeit erhitzt werden. Auch Diphenoxytriazin ist der gleichen Umsetzung fähig.

### Experimenteller Teil.

Aminotriazine-(1, 3, 5) durch Hydrierung von Dichlor-aminotriazinen.

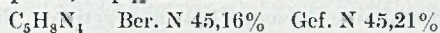
Aminotriazin-(1, 3, 5) (II; R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H): 10 g Dichlor-aminotriazin<sup>1)</sup> werden mit 50 cm<sup>3</sup> abs. Dioxan verrieben und nach Zusatz von 10 g Triäthylamin, 6 g Eisessig und 5 g Palladiumkohle (5-proz.) bei 50–60° hydriert. Es werden in 1 Stunde 1,5 Liter Wasserstoff aufgenommen. Dann wird vom Katalysator abgesaugt, mit Dioxan nachgewaschen und das Dioxan im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit Benzol verrieben, abgesaugt, in wenig heissem Wasser gelöst und mit Kohle heiss filtriert. Beim Abkühlen scheiden sich 2,2 g Aminotriazin aus; Smp. 224° (Zers.).

Methylamino-triazin (II; R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>): In einem Hydrierkolben werden 17,9 g Dichlor-methylamino-triazin, 18 g CaO und 5 g Palladiumkohle in 200 cm<sup>3</sup> abs. Dioxan suspendiert und bei 50–60° hydriert. Es werden 3,9 Liter H<sub>2</sub> aufgenommen. Nun wird abgesaugt, mit Dioxan nachgewaschen und das Dioxan im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in einem Wurstkolben destilliert. Man erhält 2,5 g Destillat, die in heissem Benzol gelöst und heiss filtriert werden. Aus dem erkalteten Filtrat wird mit Petroläther das entstandene Methylamino-triazin ausgefällt. Ausbeute: 1,2 g, Smp. 110°.



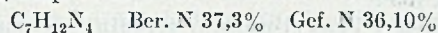
<sup>1)</sup> Diels, loc. cit.

Äthylamino-triazin: Analog dem Methylamino-triazin wird Äthylamino-triazin durch Hydrieren der entsprechenden Dichlorverbindung erhalten; es kristallisiert aus Benzol-Petroläther, Smp. 64°; Sdp.<sub>12</sub> 112–113°.



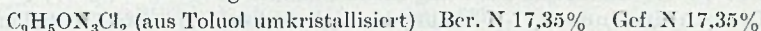
Propylamino-triazin: Durch Hydrieren von Dichlor-propylamino-triazin analog der Methylamino-Verbindung; Smp. 52°; Sdp.<sub>15</sub> 140–142°.

Butylamino-triazin: Analog der Methylamino-Verbindung. Sdp.<sub>18</sub> 135°. Aus Benzol unkristallisiert, Smp. 63–65°.

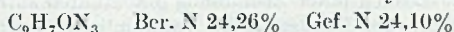


### Phenoxytriazin (III).

Dichlor-phenoxytriazin: In einem Kolben mit Rührer und Tropftrichter werden 18,5 g Cyanursäurechlorid in der gerade nötigen Menge Chloroform bei gewöhnlicher Temperatur gelöst. Nun wird eine Lösung von 10,4 g Phenol und 4,5 g Ätznatron in 50 cm<sup>3</sup> Wasser zugegeben. Das Gemisch erwärmt sich auf ca. 50°; nach dem Zutropfen der wässrigen Lösung wird 1 Stunde auf 50° gehalten, dann wird im Scheidetrichter die Chloroformlösung abgetrennt, mit kalter verdünnter Natronlauge gewaschen, das Chloroform getrocknet und abdestilliert. Der Rückstand wird im Vakuum destilliert; Sdp.<sub>10</sub> 170°; Smp. 113–114°. Ausbeute 14 g.

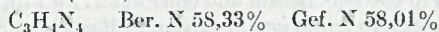


Phenoxytriazin: 12 g Dichlor-phenoxytriazin werden in 100 cm<sup>3</sup> Isopropylalkohol bei 30–40° gelöst, die Lösung mit 4 g Calciumoxyd und 2 g Palladiumkohle (5-proz.) versetzt und bei 30° hydriert. Innert ca. 1 Stunde werden 2,3 Liter Wasserstoff aufgenommen; nun wird vom Katalysator abfiltriert, der Isopropylalkohol im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen und eingedampft, der Rückstand im Vakuum destilliert. Sdp.<sub>15</sub> 140°. Das Destillat wird mit etwas Petroläther verrieben und abfiltriert. Das erhaltene Phenoxytriazin hat Smp. 59°.

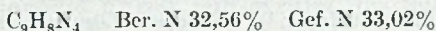


### Aminotriazine aus Phenoxytriazin.

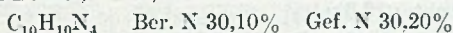
Aminotriazin: 2,5 g Phenoxytriazin werden mit 20 cm<sup>3</sup> konz. Ammoniak vermischt und bei 30–40° eine halbe Stunde kräftig geschüttelt. Dabei geht zeitweise der grösste Teil in Lösung, und es scheidet sich bald eine feine, kristallinische Fällung ab. Das überschüssige Ammoniak wird im Vakuum durch schwaches Erwärmen weggekocht; die verbleibende Lösung, die stark nach Phenol riecht, wird abgekühlt, wobei sich das Aminotriazin als feine, weisse Fällung abscheidet. Sie wird abgesaugt und mit wenig Wasser und Äther gewaschen. Smp. 224° (Zers.).



Anilino-triazin (II; R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>): 8,3 g Phenoxytriazin und 8 g Anilin werden vermischt und 3 Stunden auf 140° erhitzt. Nach Erkalten wird das Gemisch mit Benzol verrieben, die gelbe Substanz abgesaugt und aus Benzol unkristallisiert. Gelbliche Kristalle. Smp. 148–150°.



Benzylamino-triazin (II; R<sub>1</sub> = H; R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>): 10,5 g Phenoxytriazin und 10 g Benzylamin werden in 50 cm<sup>3</sup> Isopropylalkohol eine halbe Stunde unter Rückfluss gekocht. Beim Abkühlen scheidet sich das gebildete Benzylaminotriazin in farblosen Kristallen ab. Sie werden abgesaugt und mit Petroläther gewaschen. Smp. 105°. Sdp.<sub>13</sub> 183–185°. Leicht löslich in Benzol, Äther, Salzsäure. Schwer löslich in Wasser.



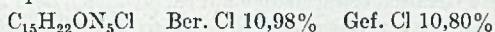
(Dimethylaminoäthyl-benzyl-amino)-triazin (II; R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>): 7 g Benzylaminotriazin werden in 30 cm<sup>3</sup> Toluol mit 3 g pulverisier-

tem Natriumamid bis zur Beendigung der Ammoniakentwicklung unter Rückfluss gekocht. Es scheidet sich die Natriumverbindung ab. Nun werden 7 g Dimethylaminoäthylchlorid zugefügt und weitere 3 Stunden gekocht. Darauf wird mit Wasser zerlegt, mit 300 cm<sup>3</sup> Äther ausgeschüttelt, die wässrige Lösung abgetrennt, die Base aus dem Äther mit verdünnter Essigsäure ausgeschüttelt und mit Ammoniak abgeschieden. Nach Aufnehmen in Äther usw. wird sie im Vakuum destilliert. Sdp.<sub>15</sub> 190–195°. Zur Darstellung des Hydrochlorids wird sie in wenig abs. Alkohol gelöst, die Lösung mit der berechneten Menge absolut ätherischer Salzsäure versetzt und nach Zufügen von abs. Äther kristallisiert das Hydrochlorid aus. Smp. 153°.

(Diäthylaminoäthyl-benzyl-amino)-triazin wird analog erhalten. Sdp.<sub>1,0</sub> 170–175°.

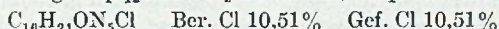
p-Methoxybenzylamino-triazin: Analog der Benzylverbindung erhalten, Smp. 118–119°. Durch Alkylierung mit Dimethylaminoäthylchlorid und Natriumamid erhält man

(Dimethylaminoäthyl-p-methoxybenzyl-amino)-triazin, Sdp.<sub>15</sub> 225°. Monohydrochlorid Smp. 173–175°.



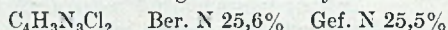
p-Äthoxybenzylamino-triazin: 9 g Phenoxytriazin und 7 g p-Äthoxybenzylamin werden vermischt. Das Gemisch erwärmt sich von selbst auf ca. 50°; darauf kurze Zeit auf 60–70° erwärmen, nun aus wenig Alkohol umkristallisieren. Smp. 117°.

(Dimethylaminoäthyl-p-äthoxybenzyl-amino)-triazin: Darstellung analog der Benzylverbindung. Sdp.<sub>12</sub> 222°. Hydrochlorid, Smp. 155–156°.

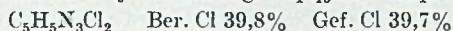


#### C-alkylierte und arylierte Chlor-triazine.

2, 4-Dichlor-6-methyltriazin: Zu einer Lösung von 121 g Cyanursäurechlorid in 800 cm<sup>3</sup> Benzol lässt man eine aus 100 g Methylbromid, 25,5 g Magnesium und 400 cm<sup>3</sup> Äther bereitete *Grignard*-Lösung unter Eiskühlung und Rühren zutropfen. Dann wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand im Vakuum getrocknet und mit Petroläther ausgezogen, der Petroläther abdestilliert und der Rückstand im Vakuum sublimiert. Smp.<sub>12</sub> 80–82°. Sdp. 98°. Ausbeute: 73 g Dichlormethyltriazin.



2, 4-Dichlor-6-äthyltriazin: In analoger Weise hergestellt aus 80 g Cyanursäurechlorid, gelöst in 800 cm<sup>3</sup> Benzol und einer aus 87 g Äthylbromid, 18,7 g Magnesium und 800 cm<sup>3</sup> Äther bereiteten *Grignard*-Lösung. Sdp.<sub>13</sub> 92°. Smp. 35°. Ausbeute: 58 g.

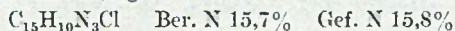


2, 4-Dichlor-6-n-propyltriazin: Darstellung analog der Methylverbindung aus 92 g Cyanursäurechlorid in 600 cm<sup>3</sup> Benzol und einer aus 111 g Propylbromid, 20 g Magnesium und 400 cm<sup>3</sup> Äther bereiteten *Grignard*-Lösung. Flüssigkeit, Sdp.<sub>15</sub> 98°.

2, 4-Dichlor-6-Isopropyltriazin aus 92 g Cyanursäurechlorid analog der Methylverbindung hergestellt. Sdp.<sub>12</sub> 101–104°. Ausbeute: 59 g.

2, 4-Dichlor-6-phenyltriazin<sup>1)</sup>: Dargestellt analog der Methylverbindung aus 1 Mol Cyanursäurechlorid und 1,6 Mol Phenylmagnesiumbromid. Sdp.<sub>1</sub> 136°. Smp. 120°.

2-Chlor-4, 6-diphenyltriazin<sup>1)</sup>: Zu einer Lösung von 46 g Cyanursäurechlorid in 300 cm<sup>3</sup> Benzol lässt man unter Eiskühlung und Rühren eine aus 157 g Brombenzol, 24 g Magnesium und 400 cm<sup>3</sup> abs. Äther bereitete *Grignard*-Lösung zufließen. Dann wird 4 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen, nun im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit siedendem Petroläther extrahiert. Die beim Abkühlen der Petrolätherlösung abgeschiedenen Kristalle werden aus Alkohol-Benzol umkristallisiert. Smp. 130°. Ausbeute: 12,6 g.



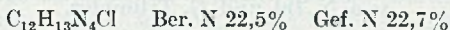
<sup>1)</sup> Ostrogowich, Ch. Z. 36, 739 (1912).



## C-alkylierte Chlor-aminotriazine.

2-Chlor-4-benzylamino-6-methyltriazin: Eine Lösung von 16,4 g 2,4-Dichlor-6-methyltriazin in 180 cm<sup>3</sup> Chloroform wird unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 10,7 g Benzylamin und 20 cm<sup>3</sup> Chloroform versetzt. Dann werden 13,8 g Kaliumcarbonat und 20 cm<sup>3</sup> Wasser zugesetzt; es wird einige Zeit gerührt und nun die Chloroformlösung abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in wenig Chloroform gelöst und durch Zusatz von Petroläther das Kondensationsprodukt kristallisiert ausgefällt. Smp. 100°. Ausbeute: 17,6 g.

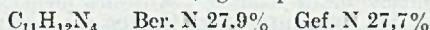
2-Chlor-4-benzylamino-6-äthyltriazin: Darstellung analog der Methylverbindung. Smp. 87°.



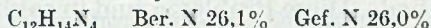
2-Chlor-4-benzylamino-6-n-propyltriazin: Smp. 81°.

## C-alkylierte Aminotriazine.

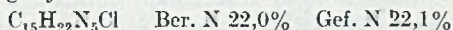
2-Benzylamino-4-methyltriazin: 17,6 g 2-Chlor-4-benzylamino-6-methyltriazin werden in 200 cm<sup>3</sup> Isopropanol gelöst und nach Zusatz von 1 g Palladiumkohle (5-proz.) und 4,2 g Calciumoxyd bei 0,1 Atü unter gelindem Erwärmen hydriert. In 3 Stunden werden 1,68 Liter H<sub>2</sub> aufgenommen. Die Lösung wird nun filtriert, im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Wasser durchgeschüttelt, abgesaugt, getrocknet und aus Petroläther umkristallisiert. Ausbeute: 12,5 g. Smp. 68°.



2-Benzylamino-4-äthyltriazin: Analog der Methylverbindung, dargestellt durch Hydrieren von 6,7 g 2-Chlor-4-benzylamino-6-äthyltriazin in 50 cm<sup>3</sup> Isopropanol mit 0,3 g Palladiumkohle bei Gegenwart von 1,5 g Calciumoxyd. Umkristallisiert aus Petroläther. Smp. 48°. Ausbeute: 4,3 g.



2-(Dimethylaminoäthyl-benzyl-amino)-4-methyltriazin: 5 g 2-Benzylamino-4-methyltriazin werden in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol mit 1,5 g pulverisiertem Natriumamid und 4,8 g Dimethylaminoäthylchlorid 8 Stunden unter Rückfluss gekocht; dann wird abgekühlt, mit Wasser versetzt und ausgeäthert, die ätherische Lösung wird abgetrennt, die Base durch Ausschütteln mit verdünnter Essigsäure ausgezogen und nach Abscheiden mit Ammoniak und Ausäthern im Vakuum destilliert. Sdp. <sub>0,6</sub> 161–163°. Durch Fällen der Base, gelöst in wenig absolutem Alkohol mit der äquivalenten Menge ätherischer Salzsäure, werden 5,8 g Hydrochlorid erhalten.



2-(Dimethylaminoäthyl-benzylamino)-4-äthyltriazin: Dargestellt analog der Methylverbindung. Sdp.<sub>0,4</sub> 170–173°.

## Zusammenfassung.

Es wird die Darstellung einiger Monoaminotriazine-(1,3,5) beschrieben, einerseits durch Hydrierung der entsprechenden Dichloraminotriazine, andererseits durch Umsetzung des leichter erhältlichen Phenoxytriazins mit Aminen. Daneben werden einige Alkyl-dichlortriazine und deren Umsetzung zu Alkylamino-alkyltriazinen beschrieben. Die Alkylamino-triazine können am externen N mittels Natriumamid zu tertiären Basen alkyliert werden.

Wissenschaftliche Forschungsabteilung  
der Dr. A. Wander AG., Bern,  
Leiter: P. D. Dr. med. G. Schönholzer.

## 180. Zur Kenntnis der elektrolytischen Abscheidung von Metallpulvern :

### Einfluss mechanischer Hindernisse in unmittelbarer Nähe der Kathode

von N. Ibl und G. Trümpler.

(20. VI. 50.)

#### Einleitung.

Für die Form von elektrolytisch abgeschiedenen Metallen sind bekanntlich<sup>1)</sup> neben anderen Faktoren vor allem die Stromdichte und die Konzentration des abzuseheidenden Kations von massgebender Bedeutung. In der Regel wird Metallpulver erst von einer bestimmten Stromdichte an erhalten, und zwar liegt diese Grenze um so tiefer, je geringer der Gehalt des verwendeten Bades an dem abzuseheidenden Metall ist. Neben Elektrolytzusammensetzung und elektrischen Grössen sind für die Form des Niederschlages aber noch viele andere Faktoren wesentlich mitbestimmend, so z.B. oft auch der Zustand der Oberfläche der Kathode. Diese Probleme sind in zahlreichen Veröffentlichungen behandelt worden. Ihre Ergebnisse geben jedoch keine Antwort auf die Frage nach der Art des Niederschlages, der sich dann ausbildet, wenn die Abscheidung durch mechanische Hindernisse in unmittelbarer Nähe der Kathode gestört wird. In der vorliegenden Arbeit<sup>2)</sup> sollte nun zunächst am Falle Kupfer untersucht werden, in welcher Form sich das elektrolytisch gebildete Metall abscheidet, wenn die Kathode mit einem festen oder pastenförmigen porösen Körper in grösserer Schichtdicke bedeckt ist.

Die ersten Vorversuche wurden in der Weise ausgeführt, dass auf die Kathode Filterpapierfolien oder auch eine Tonscheibe gelegt wurden, die mit der verwendeten Kupfersulfatlösung durchtränkt waren. Es zeigte sich, dass das Kupfer leicht in den porösen Körper hineinwächst, statt sich an der Kathode kompakt abzusecheiden.

Ferner wurden Elektrolysen ausgeführt, bei denen sich in unmittelbarer Nähe der Kathode eine Aufschlammung eines festen Stoffes wie Kaolin oder BaSO<sub>4</sub> befand. Dabei wurde Kupfer in aufgelockerter Form bei Stromdichten erhalten, die etwa 100mal kleiner waren als diejenigen, bei denen unter normalen Verhältnissen sich das Metall (bei Verwendung der gleichen Lösung) als Pulver abzusecheiden be-

<sup>1)</sup> *F. Foerster*, Elektrochemie wässriger Lösungen, 3. Aufl. (1922), S. 384ff.; *S. Glasstone*, The Electrochemistry of Solutions, 3. Aufl. (1945), S. 463ff.

<sup>2)</sup> Diese Mitteilung ist ein Auszug aus der Dissertation *N. Ibl*, ETH., Zürich.

ginnt. Diese starke auflockernde Wirkung einer Aufschlammung von Bariumsulfat wurde dann in der vorliegenden Arbeit näher untersucht, um die Ursachen dieser Erscheinung abzuklären. Dabei wurde auch der Zweck verfolgt, von einer neuen Seite her einen Beitrag zur Aufklärung der Frage der elektrolytischen Bildung von Metallpulvern im allgemeinen zu bringen.

### Experimenteller Teil.

Als Elektrolysiergefäß diente ein vertikales Glasrohr (Durchmesser ca. 2,8 cm) von ca. 10 cm Länge, in das Kathode und Anode, die beide aus reinem Kupfer bestanden, genau hineinpassten. Die Präparierung der Kathode geschah in folgender Weise: Nachdem sie mit Alkohol entfettet worden war, wurde sie zuerst mit grobem, dann feinem Schmirgelpapier gut geschmirgelt, dann in einem sauren  $\text{CuSO}_4$ -Bad kurz elektrolytisch verkupfert, aus dem Bad herausgenommen und mit 2-n.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  und darauf mit destilliertem Wasser gewaschen. Die Rückseite der Kathode war immer mit Schellack überzogen, um dort eine allfällige Kupferabscheidung zu verunmöglichen. Für jeden Versuch wurde die gleiche Menge (12 g) Bariumsulfat (chemisch rein, pro analysi) verwendet. Das feinpulverige  $\text{BaSO}_4$  wurde jeweils in dem betreffenden Elektrolyten gut aufgewirbelt und dann während 12 Stunden absitzen gelassen, worauf die obere Elektrode in die Zelle eingesetzt und mit der Elektrolyse begonnen wurde. Als Kathode wurde vorzugsweise die untere Elektrode benützt, was den Vorteil hat, dass nach dem Absitzen des Bariumsulfats die Masse in der Gegend der Kathode durch das Einführen letzterer nicht mehr gestört werden muss. Die Anode befand sich dann einige Millimeter oberhalb des Randes des abgesetzten Bariumsulfats (Entfernung Kathode–Anode ca. 3,5 cm). Die Badspannung wurde während der ganzen Versuchsdauer konstant gehalten.

Als Mass für die Kompaktheit K des gebildeten Kupfers wurde das Verhältnis des kompakt an der Kathode abgeschiedenen Metalls zur Gesamtmenge des erhaltenen Kupfers genommen:

$$K = \frac{\text{Menge des komp. abgeschiedenen Cu}}{\text{Total abgeschiedene Cu-Menge}}$$

wobei K in Prozenten ausgedrückt wurde.

Die Menge des kompakt abgeschiedenen Cu wurde durch Wägung der Kathode vor und nach der Elektrolyse bestimmt, wobei als kompakt jener Teil des abgeschiedenen Cu angesehen wurde, der sich mit der Spritzflasche nicht wegspülen liess. Die Gesamtmenge des abgeschiedenen Cu wurde den Angaben eines in Serie mit der Zelle geschalteten Cu-Coulometers entnommen. Daneben wurde zur Kontrolle in der Regel auch noch das pulverförmig abgeschiedene Metall, das in die  $\text{BaSO}_4$ -Aufschlammung stets hineinwächst, bestimmt, indem die in der  $\text{BaSO}_4$ -Masse enthaltene  $\text{CuSO}_4$ -Lösung abfiltriert wurde, das Cu mit Salpetersäure aufgelöst und nach *Haën & Low*<sup>1)</sup> titriert wurde. Die im Coulometer abgeschiedene Cu-Menge stimmte in der Regel gut mit der Summe kompaktes Cu + pulverförmiges Cu überein: bei einzelnen Versuchen wurden Abweichungen beobachtet, diese betragen aber nie mehr als ca. 8%. Bei einer Versuchsreihe, wo die Lösung angesäuert war, entwickelte sich etwas Wasserstoff; die total abgeschiedene Cu-Menge wurde hier nicht mehr den Angaben des Coulometers entnommen, sondern aus der Summe kompakt abgeschiedenes + pulverförmiges Cu gebildet. Zwischen den im Coulometer und in der Zelle abgeschiedenen Cu-Mengen wurde auch hier eine befriedigende Übereinstimmung gefunden, insofern der entwickelte Wasserstoff berücksichtigt wurde.

Es zeigte sich zunächst, dass der Kompaktheitsgrad des abgeschiedenen Cu sehr stark von der Elektrolysedauer abhängt. Elektrolysiert man z.B. eine Lösung von  $\text{CuSO}_4$  1/3-m.,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  1-m. bei einer Spannung von 0,5 V, so sind bei einer Elektrolysedauer von 5 Stunden (total abgeschiedene Cu-Menge 30,8 mg) 89% des niedergeschlagenen Cu kom-

<sup>1)</sup> *Treadwell*, Analytische Chemie, Bd. II, 11. Aufl. (1943), S. 581.

pakt, während bei einer Elektrolysedauer von 10 Tagen (total abgeschiedene Cu-Menge 359 mg) 95% des gebildeten Cu pulverförmig sind. Um den Einfluss der Badzusammensetzung und der angelegten Spannung auf die auflockernde Wirkung des  $\text{BaSO}_4$  festzustellen, wurde daher bei den jeweils gewählten Bedingungen eine ganze Serie von Versuchen ausgeführt, bei denen die Elektrolysedauer in weiten Grenzen variiert wurde.

Es wurde der Einfluss folgender Versuchsbedingungen untersucht: 1. Änderung der angelegten Badspannung (0,2, 0,5, 0,8 und 3 V); 2. Zusatz eines indifferenten Elektrolyten im Überschuss ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ); 3. Einfluss einer pH-Änderung (Zusatz von  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ). Alle verwendeten Lösungen enthielten  $1/3$  Mol  $\text{CuSO}_4$  pro Liter.

Die Ergebnisse sind in den Figuren 1 bis 4 zusammengefasst, wo jeweils als Ordinate der Kompaktheitsgrad  $K$  aufgetragen ist und als Abszisse die insgesamt durchgeflossene Elektrizitätsmenge, ausgedrückt durch die Cu-Menge, die während der Versuchsdauer im Coulometer abgeschieden wurde. Die eingezeichneten Punkte entsprechen den einzelnen Versuchen. Fig. 1 zeigt den Einfluss eines Zusatzes von  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (1 Mol  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ /Liter). Man sieht, dass ein indifferentes Elektrolyt im Überschuss eine ziemlich beträchtliche Auflockerung des Niederschlages bewirkt. Fig. 2 und 3 zeigen den Einfluss der angelegten Badspannung: eine Erhöhung der Badspannung vergrössert die Auflockerung des Niederschlages ganz wesentlich. Hervorzuheben sind hier die Versuche bei 0,2 V, wo auch bei den längsten Elektrolysedauern immer nur kompaktes Kupfer erhalten wurde. Aus Fig. 4 ist schliesslich der Einfluss eines  $\text{H}_2\text{SO}_4$ -Zusatzes ( $1/20$  Mol/Liter) ersichtlich. Letzterer scheint einen gewissen Rückgang der Auflockerung zu bewirken, aber der Effekt ist recht unbedeutend<sup>1)</sup>.

Man sieht, dass der Kompaktheitsgrad bei allen untersuchten Bedingungen das gleiche Verhalten zeigt; er nimmt ständig ab bei steigenden Mengen von total abgeschiedenem Kupfer. Bei geringen durchgeflossenen Strommengen ist alles gebildete Cu kompakt (ausser bei den Versuchen mit 3 V Badspannung, wo auch bei den kürzesten Elektrolysen kein völlig kompaktes Cu erhalten wurde). Bei grösseren Mengen von total abgeschiedenem Cu wird die Auflockerung sehr beträchtlich (ausser bei 0,2 V Badspannung). Sie war bei allen untersuchten Bedingungen etwa die gleiche (nur noch 5 bis 15% des abgeschiedenen Metalls waren kompakt). Die Variation der Versuchsbedingungen beeinflusst somit vor allem nur den Moment, von dem an sich das Cu in Pulverform abzuschcheiden beginnt.

Um entscheiden zu können, inwiefern dieser stark aufgelockerte Cu-Niederschlag tatsächlich auf die Anwesenheit des  $\text{BaSO}_4$  zurückzuführen ist, muss natürlich die Stromdichte berücksichtigt werden.

<sup>1)</sup> Bei den Versuchen mit 3 Volt war ausnahmsweise die Kathode oben angeordnet, weil sich hier etwas  $\text{H}_2$  entwickelte, der sonst die ganze Masse aufwirbelt. Auch bei der Kurve II in Fig. 2 (Spannung 0,5 V) ist die Kathode oben genommen worden, damit beide Versuchsreihen direkt miteinander vergleichbar sind. Ein Vergleich zwischen der Kurve II von Fig. 2 und Kurve I von Fig. 1 (gleiche Bedingungen in beiden Fällen, nur dass im ersten Fall die Kathode oben, im zweiten Fall unten war) zeigt übrigens, dass die Lage der Kathode ohne Einfluss auf die Auflockerung des gebildeten Cu ist.

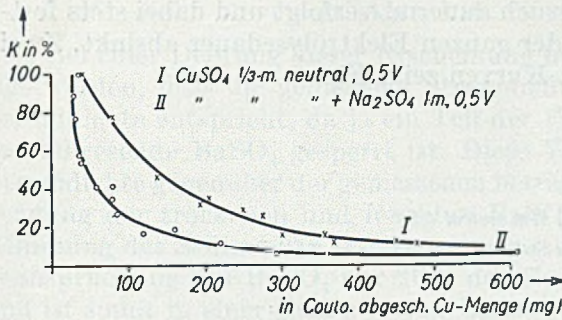


Fig. 1.

Abhängigkeit des Kompaktheitsgrades von der durchgeflossenen Elektrizitätsmenge: Einfluss eines Leitelektrolytzusatzes.

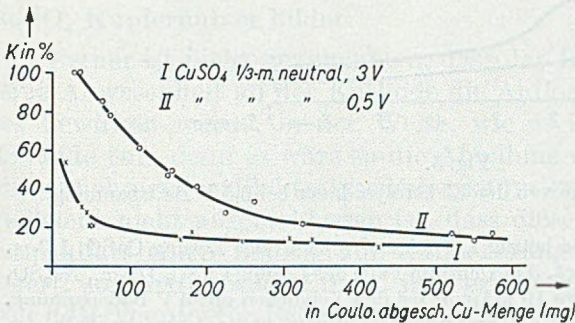


Fig. 2.

Abhängigkeit des Kompaktheitsgrades von der durchgeflossenen Elektrizitätsmenge: Einfluss der angelegten Badspannung.

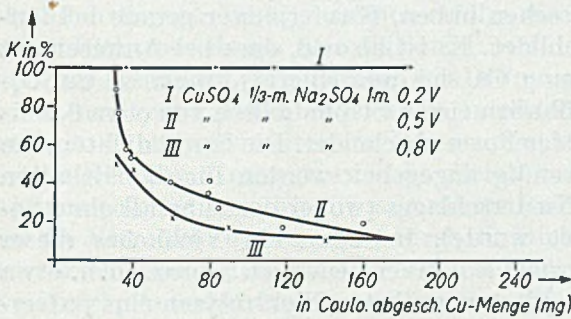


Fig. 3.

Abhängigkeit des Kompaktheitsgrades von der durchgeflossenen Elektrizitätsmenge: Einfluss der angelegten Badspannung.

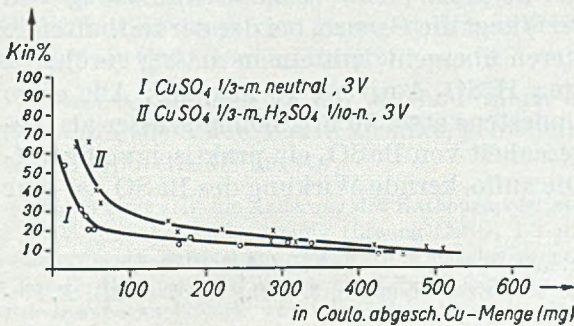


Fig. 4.

Abhängigkeit des Kompaktheitsgrades von der durchgeflossenen Elektrizitätsmenge: Einfluss eines  $\text{H}_2\text{SO}_4$ -Zusatzes.

Diese wurde bei jedem Versuch dauernd verfolgt und dabei stets festgestellt, dass sie während der ganzen Elektrolysedauer absinkt. Zwei solche typische Strom-Zeit-Kurven zeigt Fig. 5.

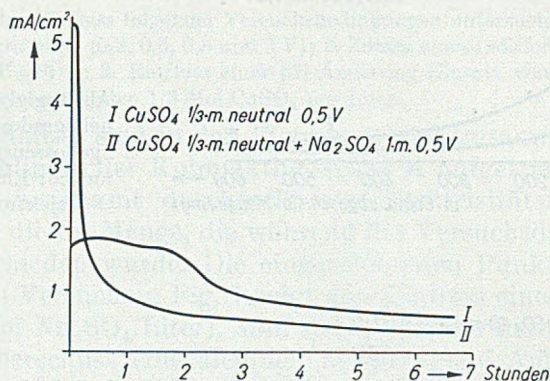


Fig. 5.

Abhängigkeit der Stromstärke von der Elektrolysedauer bei 0,5 V Badspannung.

Die anfängliche Stromdichte betrug 1,6 mA/cm<sup>2</sup> im Fall der Lösung CuSO<sub>4</sub> 1/3-m. bei einer Spannung von 0,5 Volt, ca. 5 mA/cm<sup>2</sup> im Falle der Lösung CuSO<sub>4</sub> 1/3-m., Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1-m. (Spannung 0,5 Volt) und etwa 10 mA/cm<sup>2</sup> bei den Versuchen mit 3 V Badspannung. Nach langer Elektrolysedauer sank die Stromdichte auf etwa 0,2 mA/cm<sup>2</sup> im Falle des Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Zusatzes und 0,3 mA/cm<sup>2</sup> bei der reinen CuSO<sub>4</sub>-Lösung.

Nun wird, wie wir gesehen haben, Kupferpulver gerade bei längerer Elektrolysedauer gebildet. Es ist also so, dass bei Anwesenheit einer BaSO<sub>4</sub>-Aufschlammung Cu sich aus einer 1/3-molaren CuSO<sub>4</sub>-Lösung bei den aussergewöhnlich tiefen Stromdichten von etwa 0,7 bis 0,2 mA/cm<sup>2</sup> in aufgelockerter Form abscheidet. Die Stromdichten, die in der Literatur als notwendig angegeben werden für das Erhalten eines pulverförmigen Cu-Niederschlag (wobei dort überall ohne poröse Körper elektrolysiert wurde), betragen ein Vielfaches dieser Werte. So gibt Hübl<sup>1)</sup> an, dass mit einer neutralen 5-proz. (d.h. etwa 1/5-molaren) CuSO<sub>4</sub>-Lösung im ungerührten Elektrolyten eine pulverförmige Cu-Abscheidung erst von einer Stromdichte von 26 mA/cm<sup>2</sup> an erhalten wird, mit einer 10-proz. (d.h. 0,4-molaren) Lösung von 51 mA/cm<sup>2</sup> an. Nach Förster<sup>2)</sup> liegt die Grenze, bei der der festhaftende Niederschlag in einen lockeren übergeht, mit einem mässig gerührten Elektrolyten (CuSO<sub>4</sub> 1/2-m., H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1-n.) bei 70 mA/cm<sup>2</sup>. Alle diese Stromdichten sind also mindestens etwa 50 bis 200mal grösser als diejenigen, bei denen in Anwesenheit von BaSO<sub>4</sub> ein praktisch völlig aufgelockertes Cu entsteht: Die auflockernde Wirkung des BaSO<sub>4</sub> ist sehr beträchtlich.

<sup>1)</sup> A. v. Hübl, Mitt. des k. k. militär.-geographischen Inst. 6, 51 (1886).

<sup>2)</sup> F. Förster, Elektrochemie wässriger Lösungen, 3. Aufl., S. 507 (1922); F. Förster & O. Seidel, Z. anorg. Ch. 14, 124 (1897).

## Diskussion.

Bei einer Deutung dieser Erscheinung muss zunächst berücksichtigt werden, dass die gemessene Stromdichte hier nicht der wahren Stromdichte entspricht, da ja ein Teil der Fläche der Kathode durch das anwesende  $\text{BaSO}_4$  gesperrt ist. Diese Vergrößerung der wahren Stromdichte gegenüber der gemessenen beträgt jedoch nur 20% (durch Wägung der trockenen und feuchten  $\text{BaSO}_4$ -Masse sowie durch Bestimmung des Sediment-Volumens wurde festgestellt, dass die Raumbeanspruchung des  $\text{BaSO}_4$  nur 20% des Gesamtvolumens ausmacht) und ist somit in einer ganz anderen Grössenordnung als die beobachtete Verminderung der Stromdichte, bei der sich in Anwesenheit von  $\text{BaSO}_4$  Kupferpulver bildet.

Ferner ist nicht anzunehmen, dass das  $\text{BaSO}_4$  unmittelbar durch seine Anwesenheit an der Kathode die Auflockerung des Niederschlages bewirken würde, in der Weise, wie es in manchen Fällen z.B. Kolloide tun, denn es wäre so die Abnahme des Kompaktheitsgrades mit zunehmender Elektrolysedauer kaum zu deuten. Auch wenn es vielleicht nicht ausgeschlossen ist, dass diese Wirkungsweise des Bariumsulfats einen Beitrag zur Auflockerung des gebildeten Kupfers liefert, so dürfte dieser Effekt, falls er überhaupt vorhanden ist, nur von untergeordneter Bedeutung sein.

Die Erklärung der beobachteten Erscheinung dürfte vielmehr im folgenden liegen: Im allgemeinen erfolgt die Nachlieferung der Ionen zu der Elektrode durch Konvektion, Überführung und Diffusion, wobei unter normalen Verhältnissen die Diffusion auf eine dünne Schicht von angenähert konstanter Dicke in unmittelbarer Nähe der Kathode beschränkt ist und weiter im Innern der Lösung die Konvektionsströmungen den Konzentrationsausgleich besorgen. (Dies trifft übrigens normalerweise selbst für ungerührte Bäder zu, wobei im letzteren Fall die Vermischung vor allem durch die Dichteunterschiede zwischen den verschiedenen konzentrierten Teilen der Lösung hervorgerufen wird.) Die  $\text{BaSO}_4$ -Aufschlammung vermag nun offenbar diese Konvektionsströmungen sehr vollständig zu unterdrücken, so dass sich die Diffusionsschicht dauernd ins Innere des Elektrolyten ausbreitet und an der Elektrode trotz der geringen Stromdichte eine sehr starke Verarmung an  $\text{Cu}^{++}$ -Ionen eintritt.

Dass tatsächlich an der Kathode nach einiger Zeit die Konzentration auf sehr tiefe Werte absinkt, geht bereits aus dem Verlauf des Kathodenpotentials hervor.

Fig. 6 zeigt z. B. die Änderung der Kathodenpolarisation während einer Elektrolyse bei 0,5 V gesamtter Badspannung (Lösung  $\text{CuSO}_4$  1/3-m.,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  1-m.). Während im wiedergegebenen Beispiel am Anfang das Kathodenpotential nur um ca. 100 mV unedler als das Cu-Ruhepotential in der gleichen Lösung war, stieg die Polarisation nach ca. 1 Stunde auf etwa 475 mV, wobei diese Polarisation bei den herrschenden geringen Strom-

dichten von ca.  $0,2 \text{ mA/cm}^2$  vorwiegend Konzentrationspolarisation ist und so auf eine sehr weitgehende Verarmung an  $\text{Cu}^{++}$ -Ionen an der Kathode schliessen lässt.

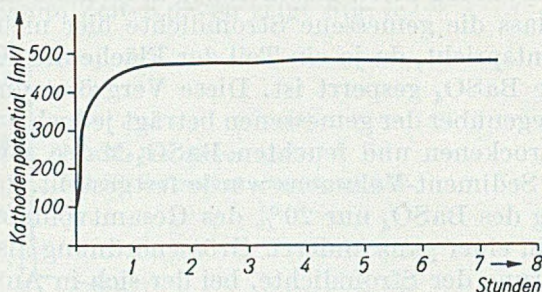


Fig. 6.

Abhängigkeit des Kathodenpotentials von der Elektrolysedauer. Lösung:  $\text{CuSO}_4$   $1/3$ -m.. neutral,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  1-m. Badspannung:  $0,5 \text{ V}$ . Auf der Ordinatenachse ist das Ruhepotential als Nullpunkt genommen.

Ferner können wir so die auffallende Tatsache deuten, die sich bei allen Versuchsbedingungen ergeben hatte, dass bei kurzen Elektrolysedauern und relativ hohen Stromdichten ein mehr oder weniger völlig kompakter Niederschlag erhalten wird, während bei langen Elektrolysen und stark verminderten Stromdichten sich fast ausschliesslich pulverförmiges Cu bildet, was der üblichen Erfahrung widerspricht, wonach eine Erhöhung der Stromdichte die Abscheidung der lockeren Niederschläge fördert. Am Anfang ist die Konzentration an der Kathode wohl nicht stark verschieden von derjenigen, die bei einer gewöhnlichen Elektrolyse im ungerührten Bade herrschen würde, und das gebildete Cu ist kompakt. Später aber sinkt die Konzentration immer mehr und erreicht einen derart tiefen Wert, dass trotz der sehr starken Verminderung der Stromdichte (diese sinkt auf ca.  $1/10$  ihres Anfangswertes) ein pulverförmiger Niederschlag zustande kommt.

Auch die beobachteten Einflüsse der Veränderung der Versuchsbedingungen lassen sich auf diese Weise leicht erklären; es ist z. B. ohne weiteres verständlich, dass eine Erhöhung der Badspannung ein rasches Absinken der Konzentration an der Kathode und somit ein früheres Auftreten der pulverförmigen Abscheidung bedingt, oder dass ein Zusatz eines nicht abscheidbaren Elektrolyts ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) die gleiche Wirkung hat infolge Vergrösserung der Leitfähigkeit und Unterdrückung der Stromüberführung durch das abscheidbare Kation.

Die Richtigkeit der vorliegenden Erklärung der auflockernden Wirkung des  $\text{BaSO}_4$  kann man übrigens auch noch in der Weise prüfen, dass man die Konvektionen in der Lösung auf andere Weise unterdrückt als durch Anwesenheit des  $\text{BaSO}_4$ , indem man z. B. die Kathode oben anordnet, so dass die Dichteunterschiede keine Vermischung hervorrufen, und weitere Strömungen durch Vermeiden jeglicher Erschütterungen und genaues Abschliessen der Elektrolysezelle durch



die Kathode ausschliesst. Testversuche in dieser Richtung zeigten, dass man auf diese Weise tatsächlich pulverförmiges Cu bei Stromdichten erhält, die mit denjenigen, die bei den Elektrolysen mit  $\text{BaSO}_4$  herrschten, vergleichbar sind.

Im folgenden seien noch die Ergebnisse der Elektrolysen in  $\text{BaSO}_4$ -Aufschlämmungen in Zusammenhang mit der Frage der Bildung pulverförmiger Kathodenniederschläge im allgemeinen kurz diskutiert. Für das Auftreten lockerer kathodischer Abscheidungsformen werden neben einer erhöhten Stromdichte und verminderter Konzentration vielfach<sup>1)</sup> als wesentlich mitverantwortlich betrachtet die gleichzeitige Abscheidung von Wasserstoff sowie auch die Bildung von Hydroxyden, Oxyden oder basischen Salzen, bzw. deren Einbau in das im Entstehen begriffene Metallgitter. Vor kurzem haben nun *Loshkarev, Ozerov & Kudryavtsev*<sup>2)</sup> die Abscheidungsbedingungen von Kupfer- und anderen Metallpulvern untersucht, wobei sie die Oberflächenentwicklung durch Messung der elektrischen Kapazität bestimmten und so den Moment des Auftretens des aufgelockerten Niederschlages genauer feststellen konnten, als es durch direkte Beobachtung möglich ist. Aus ihren Versuchen zogen sie die Schlussfolgerung, dass sich bei Steigerung der Stromdichte Pulver jeweils bei Erreichen einer dem Grenzstrom entsprechenden Stromdichte zu bilden beginnt<sup>3)</sup>, dass dies jedoch geschieht, noch bevor die Wasserstoffentwicklung einsetzt, und dass bei ihrer Arbeitsweise auch eine allfällige Abscheidung von Oxyden oder Hydroxyden nicht anzunehmen sei. Unter Grenzstrom wird hier, ähnlich wie in der Polarographie, der maximale Strom verstanden, der von der Diffusion des abscheidbaren Ions noch bewältigt werden kann, d. h. also der Strom, der dann fließt, wenn die Konzentration an der Kathode vernachlässigbar klein gegenüber derjenigen im Inneren des Elektrolyten geworden ist. Die Ergebnisse der Elektrolysen in  $\text{BaSO}_4$ -Aufschlämmungen würden somit obige Schlussfolgerungen insofern bestätigen, als die Wirkungsweise des  $\text{BaSO}_4$  ja gerade, wie wir gesehen haben, darauf beruht, dass trotz der geringen Stromdichte nach einiger Zeit an der Elektrode eine sehr vollständige Verarmung an  $\text{Cu}^{++}$ -Ionen eintritt und der dann fließende Strom sets der Grenzstrom<sup>4)</sup> ist. Zumindest bei den Versuchen mit 0,5 V Badspannung

<sup>1)</sup> Vgl. z. B. *S. Glasstone*, The electrochemistry of solutions, 3. Aufl. (1945), S. 464, 465; *F. Förster*, Elektrochemie wässriger Lösungen, 3. Aufl. (1922), S. 387; *M. Passer*, Koll. Z. **97**, 272 (1941).

<sup>2)</sup> *M. Loshkarev, A. Ozerov & N. Kudryavtsev*, Z. Prikl. Chim. **22**, 294 (1949); Chem. Abstr. **43**, 5674 g (1949).

<sup>3)</sup> Dies gilt nach *Loshkarev* und Mitarb. natürlich nur, wenn keine anderen Ursachen die Bildung von Pulver vor Erreichen des Grenzstroms hervorrufen.

<sup>4)</sup> Dass das  $\text{BaSO}_4$  tatsächlich solche Bedingungen schafft, dass es trotz der geringen Stromdichte zur Ausbildung eines Grenzstromes kommt, kann auch in quantitativer Weise sehr gut gezeigt werden, worauf in einer späteren Veröffentlichung noch zurückgekommen werden soll.

wurde dabei die Grenze der sichtbaren  $H_2$ -Entwicklung nie erreicht, da immer mit konstanter Spannung und nicht mit konstanter Stromdichte gearbeitet wurde, so dass bei 0,5 V das Kathodenpotential stets positiver als das reversible  $H_2$ -Potential blieb.

Die Konzentrationen, die bei unseren Elektrolysen in unmittelbarer Nähe der Kathode herrschten, können wir aus der Kathodenpolarisation einigermaßen abschätzen, indem wir die *Nernst'sche* Gleichung für das elektrochemische Potential anwenden. Aus den Polarisationswerten von Fig. 6 ergibt sich z.B., dass bei den Elektrolysen bei 0,5 V Badspannung mit  $CuSO_4$  1/3-m.,  $Na_2SO_4$  1-m. als Elektrolyt nach einiger Zeit die Konzentration auf etwa  $10^{-16}$  Mol/Liter absinkt (mit der Lösung  $CuSO_4$  1/3-m. ohne  $Na_2SO_4$  wären es etwa  $10^{-13}$  Mol/Liter). Es ist allerdings fraglich, inwiefern bei derart tiefen Konzentrationen die *Nernst'sche* Formel noch anwendbar ist<sup>1)</sup>, aber der obige Wert dürfte doch ungefähr zumindest in der richtigen Größenordnung sein. Andererseits haben wir gesehen, dass bei den Elektrolysen mit 0,2 V Badspannung, bei denen die Kathodenpolarisation nach einiger Zeit 0,18 V erreichte und die Konzentration an der Kathode etwa  $10^{-6}$  Mol/Liter betrug, auch bei den längsten Elektrolysedauern nur kompaktes Cu erhalten wurde. Auch bei den sehr geringen Stromdichten, wie sie bei unseren Elektrolysen herrschten, gibt es also für die Konzentration der  $Cu^{++}$ -Ionen im Kathodenfilm eine Grenze, bei der der kompakte Cu-Niederschlag in einen pulverförmigen übergeht, und zwar liegt diese Grenze in unserem Fall in erster Annäherung etwa zwischen  $10^{-6}$  und  $10^{-13}$  Mol/Liter.

#### Zusammenfassung.

Die elektrolytische Abscheidung von Cu aus  $CuSO_4$ -Lösungen wurde untersucht in Anwesenheit mechanischer Hindernisse (vor allem  $BaSO_4$ -Aufschlammungen) in unmittelbarer Nähe der Kathode. Es wurde dabei ein pulverförmiger Niederschlag bei Stromdichten erhalten, die etwa 100mal kleiner waren als diejenigen, die unter sonst gleichen Bedingungen für die Bildung von Pulver notwendig sind. Diese Erscheinung wird auf eine sehr starke Verarmung des Kathodenfilms an  $Cu^{++}$ -Ionen zurückgeführt, die dadurch zustande kommt, dass das  $BaSO_4$  die normalen Konvektionsströmungen innerhalb der Lösung praktisch vollständig unterdrückt.

Laborat. für physikalische Chemie und  
Elektrochemie der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

<sup>1)</sup> *Fr. Müller & W. Dürichen, Z. physikal. Ch. A 182, 233 (1938); T. Erdey-Gruz & L. Erdey, Z. physikal. Ch. A 183, 401 (1939).*

## 181. Über Steroide.

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

### Zur Konstitution der synthetischen Oestronracemate. Totalsynthesen in der Oestronreihe V<sup>2)</sup>

von G. Anner und K. Miescher.

(20. VI. 50.)

Im Zusammenhang mit der Totalsynthese des natürlichen Oestrone beschrieben wir<sup>2)</sup> ausgehend von den Ketoestern A, B und C<sup>3)</sup> im ganzen 6 isomere Racemate a bis f. Die sterische Zuordnung ergab unerwartete Schwierigkeiten, nachdem aus Ketoester A fünf racemische Oestrone (a, b, c, d und e) statt der erwarteten zwei erhalten wurden. Eines (a) dürfte dem „estrone-a“ von W. E. Bachmann<sup>4)</sup> entsprechen und b stellt das Racemat des natürlichen Oestrone dar; d und e erwiesen sich als identisch mit 2 Racematen, die auch aus Ketoester C erhalten wurden und deren Bildung auf eine teilweise Umlagerung von Ketoester A in Ketoester C zurückgeführt werden konnte. Unklar blieb, ob a oder e dem Isomeren des natürlichen Oestrone mit cis-Stellung der Ringe C und D („cis-Oestron“) entspricht. Ein weiteres Racemat f wurde aus Ketoester B erhalten. Die nachfolgenden Versuche wurden zur Aufklärung der nicht ganz einfachen sterischen Beziehungen unternommen.

#### cis-Oestron.

Oestron c hatten wir früher<sup>5)</sup> durch Spaltung des bei 162–164° schmelzenden Methyläthers c mittels einer siedenden Mischung von wässriger Bromwasserstoffsäure und Eisessig bereitet. Nach neueren Erfahrungen ziehen wir jedoch Pyridinhydrochlorid bei 170–190° zur Ätherspaltung vor. Wandten wir nun dieses Mittel auf den Methyläther c an, so entstand überraschenderweise nicht Oestron c vom Smp. 126–128°, sondern eine gut kristallisierte bei 230–232° schmelzende Verbindung. Diese liess sich durch Vergleich von Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt des freien Oxyketone sowie seines Benzoates unschwer als Oestron c identifizieren. Andererseits wurde beobach-

<sup>1)</sup> 97. Mitteilung, Exper. 6, 261 (1950).

<sup>2)</sup> IV, siehe Helv. 32, 1957 (1949).

<sup>3)</sup> 1-Keto-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydrophenanthren-2-carbonsäure-methylester.

<sup>4)</sup> W. E. Bachmann, S. Kushner & A. C. Stevenson, Am. Soc. 64, 974 (1942).

<sup>5)</sup> G. Anner & K. Miescher, Helv. 31, 2173 (1948).

tet, dass der Methyläther e, für den der Smp. 146–147° gefunden worden war, bei der Behandlung mit einer siedenden Mischung von wässriger Bromwasserstoffsäure und Eisessig das bei 126–128° schmelzende Oestron c lieferte.

Die analytische Nachprüfung der Verbindung c, die schwierig zu reinigen ist und sich auffälligerweise an der Luft braun färbt, ergab auf die Bruttoformel  $C_{18}H_{20-22}O$  und nicht, wie früher angegeben, auf  $C_{18}H_{22}O_2$  stimmende Werte. Die mit dem schön kristallisierten Benzoat vom Smp. 134–135° erhaltenen Analysen stehen mit der Zusammensetzung  $C_{18}H_{20}O$  im Einklang. Die Farbreaktion nach *H. Kägi & K. Miescher*<sup>1)</sup>, die für  $\Delta^{13,17}$ -17-Methyl-sterene (Pseudoandrost-Struktur) charakteristisch ist, verlief allerdings negativ. Der Nachweis von Doppelbindungen durch Hydrierung scheiterte an Materialmangel. Trotzdem muss im „Oestron c“ offenbar ein Desoxo-oestron mit einer oder zwei zusätzlichen Doppelbindungen vorliegen, keinesfalls aber ein Oestron-Racemat. Die Bezeichnung „Oestron c“ ist also aus der Literatur zu streichen.

Die für den 7-Methyl-marrianolsäure-halbestere e, die 7-Methyl-homomarrianolsäure e und den Oestron-methyläther e gefundenen Schmelzpunkte<sup>2)</sup> liegen etwa 10–20° tiefer als diejenigen der entsprechenden Verbindungen der e-Reihe<sup>3)</sup>. Die Tatsache, dass der Methyläther e vom Smp. 146–147° mit dem Methyläther e vom Smp. 162–164° eine schwache Schmelzpunktsdepression ergab, hatte zunächst zur Annahme zweier unabhängiger Reihen von Verbindungen geführt. Die oben geschilderten Beobachtungen zeigen nun aber, dass die bisherigen Zwischenprodukte der e-Reihe unrein und ihre Schmelzpunkte durch die entsprechenden Werte der bisherigen c-Reihe zu ersetzen sind. In jedem Fall wurde nur ein Oestron-Racemat als Endprodukt erhalten, Oestron e. Letzteres liess sich übrigens durch Reduktion nach *Wolff-Kishner* in Desoxo-oestron e vom Smp. 175–177° überführen.

Mit diesen Ergebnissen dürfte nun auch die Frage nach dem „cis-Oestron“ abgeklärt sein. Als „cis-Oestron“ ist offenbar Oestron a vom Smp. 214–216° anzusehen.

### Umbau der Marrianolsäure e zur Doisynolsäure C $\beta$ .

Um festzulegen, ob die Ringe C und D der Oestronisomeren in trans- oder cis-Stellung stehen, schien es am einfachsten, die zum Aufbau verwendeten oder durch Oxydation der 17-Keto-Verbindungen herstellbaren Marrianolsäuren zu den bekannten Bisdehydro-marrianolsäuren zu dehydrieren. Dieses Verfahren lieferte jedoch keine eindeutigen Resultate, da schwer trennbare Gemische entstanden.

1) *H. Kägi & K. Miescher*, *Helv.* **22**, 683 (1939).

2) *G. Anner & K. Miescher*, *Helv.* **32**, 1957 (1949).

3) *G. Anner & K. Miescher*, *Helv.* **31**, 2173 (1948).

Wir versuchten daher im Falle von Oestron e auf einem allerdings umständlicheren Weg, die ihm entsprechende Marrianolsäure in eine der bekannten Doisynolsäuren überzuführen. Zu diesem Zweck reduzierten wir, mangels reiner Ausgangsstoffe, das Säurechlorid des Marrianolsäurehalbesters e vom Smp. 135–155° nach *Rosenmund* und isolierten aus dem Umsetzungsprodukt mittels *Girard*-Reagens T den Aldehyd-Anteil. Letzterer wurde in rohem Zustand mit Hydrazinhydrat und einer Lösung von Natrium in Äthylenglykol bei 190° behandelt. Aus der dabei gebildeten Desoxo-Verbindung gewannen wir neben öligen Produkten eine gut kristallisierte Säure, die mit der 7-Methyl-doisynolsäure C $\beta$  vom Smp. 189–191<sup>01</sup>) identisch ist. Für diese war schon früher durch Dehydrierung zur  $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-doisynolsäure die trans-Verknüpfung der Ringe C/D bewiesen worden. Auf Grund dieses Resultates glauben wir annehmen zu dürfen, dass der obige Marrianolsäure-halbesters und das daraus gewonnene Oestron e trans-Konfiguration der Ringe C/D besitzen. Dieser Beweis ist insofern nicht ganz eindeutig, als unser Ausgangsstoff (Smp. 135–155°) uneinheitlich war. Gemäss den früher beschriebenen Umsetzungen und obigen Überlegungen enthält er aber zur Hauptsache die Marrianolsäure e, so dass angenommen werden darf, dass sich auch die beim obigen Umbau allein in kristallisierter Form isolierte 7-Methyl-doisynolsäure C $\beta$  von der Marrianolsäure e herleitet.

#### Girardierung der Oestron-Racemate.

Bekanntlich reagiert das durch Bestrahlung von natürlichem (+)-Oestron erhältliche lumi-Oestron, ähnlich wie das lumi-Androsteron, im Gegensatz zu den Ketonen mit trans-Konfiguration der Ringe C/D praktisch nicht mit *Girard*-Reagens. Wir hofften auf Grund dieses Unterschiedes in der Reaktionsfähigkeit die Oestronisomeren auf einfache Weise der cis- oder trans-Reihe zuordnen zu können und behandelten daher sowohl (+)-Oestron, wie auch die Oestron-Racemate a, b, d, e und f nach einem standardisierten Verfahren mit *Girard*-Reagens T. In untenstehender Tabelle sind die erhaltenen Resultate zusammengefasst.

Tabelle

Ausgangsstoff	Girardierungsergebnis	
	in H <sub>2</sub> O lösliche Anteile	in H <sub>2</sub> O unlösliche Anteile
(+)-Oestron (nat.) .	85%	15%
Oestron a . . . . .	65%	35%
Oestron b . . . . .	90%	10%
Oestron d . . . . .	85%	15%
Oestron e . . . . .	75%	25%
Oestron f . . . . .	15%	85%

<sup>1)</sup> G. Anner & K. Miescher, Helv. 30, 1422 (1947).

Wie aus der Tabelle hervorgeht, erscheinen die Unterschiede in der Reaktionsfähigkeit der Ketogruppe der Oestrone a, b, d und e zu gering, um eindeutige Schlüsse daraus ziehen zu können, wenn sie auch bei Oestron a deutlich vermindert ist, was mit der angenommenen cis-Struktur übereinstimmen würde. Auffällig ist dagegen die grosse Reaktionsträgheit der Ketogruppe von Oestron f, die mit derjenigen von lumi-Oestron zu vergleichen ist. Wie früher berichtet wurde<sup>1)</sup>, scheint die aus Ketoester B als einziges Isomeres gewonnene rac. Doisynolsäure vom Smp. 212–214° das Racemat der lumi-Doisynolsäure darzustellen. Dementsprechend könnte nun Oestron f, das ebenfalls als alleiniger Endstoff ausgehend vom Ketoester B erhalten wurde, als Racemat des lumi-Oestrone angesehen werden<sup>2)</sup>.

#### Dehydrierung der Oestrone a, b, d, e und f zu 1-Äthyl-2-methyl-7-methoxy-phenanthren.

Wie *W. E. Bachmann* und Mitarbeiter<sup>3)</sup> gezeigt haben, werden „17-Equilenone“ bei der energischen Dehydrierung mit Palladiumkohle in 1-Äthyl-2-methyl-phenanthren übergeführt. Wir fanden, dass sich in derselben Weise der Methyläther des natürlichen (+)-Oestrone zu 1-Äthyl-2-methyl-7-methoxy-phenanthren vom Smp. 112–114° dehydrieren lässt<sup>4)</sup>. Die Reaktion liess sich selbst mit 20 mg befriedigend durchführen. Nun unterwarfen wir die Methyläther der racemischen Oestrone a, b, d, e und f ebenfalls der Dehydrierung und isolierten wieder in allen Fällen das 1-Äthyl-2-methyl-7-methoxy-phenanthren. Unsere Dehydrierungsergebnisse können mit als Beweis für die 17-ständige Lage der Ketogruppe in den Oestronen a, b, d, e und f dienen.

#### Bestimmung der UV.-Absorptionsspektren.

In Fig. 1 geben wir die unter der Leitung von Herrn Dr. *Rometsch* aufgenommenen UV.-Absorptionsspektren wieder. Wie daraus ersichtlich ist, zeigen die Kurven der Oestrone a, b, d, e und f mit derjenigen des natürlichen Hormons im Bereich der Ketobande bei 280 m $\mu$  beste Übereinstimmung. Beim Absorptionsminimum 250 m $\mu$  treten dagegen z. T. gewisse Unterschiede auf, die durch den verschiedenen sterischen Aufbau der untersuchten Verbindungen bedingt sein könnten.

Wir kennen heute unter Einschluss der sieben von *W. S. Johnson* und Mitarbeitern<sup>5)</sup> dank einer neuen originellen Oestrone synthese er-

<sup>1)</sup> *G. Anner & K. Miescher*, *Helv.* **30**, 1422 (1947).

<sup>2)</sup> Im Gegensatz dazu bezeichnen *W. S. Johnson* und Mitarbeiter, *Am. Soc.* **72**, 1426 (1950), allerdings ohne Gründe anzugeben, Oestron g vom Smp. 238,5–240° als wahrscheinliches Racemat von lumi-Oestron.

<sup>3)</sup> *W. E. Bachmann & A. S. Dreiding*, *Festschrift P. Karrer*, S. 50 (1949).

<sup>4)</sup> Diese Reaktion ist kürzlich auch von *W. E. Bachmann & A. S. Dreiding*, *Am. Soc.* **72**, 1323 (1950), beschrieben worden.

<sup>5)</sup> *Loc. cit.*

haltenen beiden neuen Isomeren g und h von den theoretisch möglichen 8 Oestron-Racematen deren 7. Das seit fast 20 Jahren von verschiedenster Seite bearbeitete Problem der Totalsynthese nicht nur des natürlichen Oestrone, sondern auch seiner Stereoisomeren, ist damit nahezu gelöst.

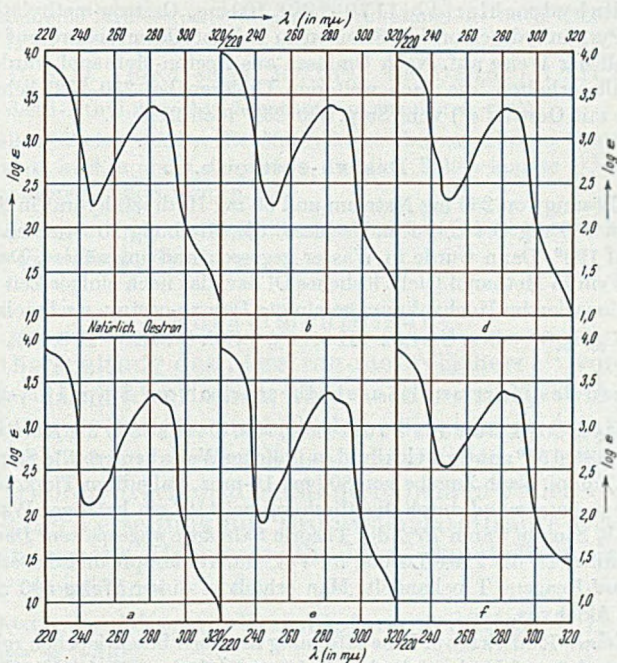


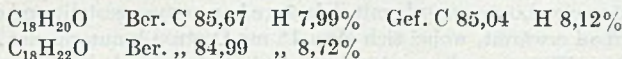
Fig. 1.

UV.-Absorptionspektren (in Äthanol) des natürlichen Oestrone und der Oestron-Racemate a, b, d, e und f.

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

#### Ätherspaltung von „Oestron-methyläther c“.

a) Bromwasserstoff-Eisessig. 150 mg „Oestron-methyläther c“ (Smp. 162–164°) wurden mit 5 cm<sup>3</sup> Eisessig und 5 cm<sup>3</sup> 48-proz. Bromwasserstoffsäure 50 Minuten in Stickstoffatmosphäre gekocht. Nach dem Erkalten goss man in Wasser, nahm in Äther auf, wusch mit Wasser und verdampfte ihn nach dem Trocknen. Der braungefärbte Rückstand wurde darauf mehrmals aus Äther-Petroläther umkristallisiert. Das so gereinigte Produkt stellt ein gelb gefärbtes Kristallpulver dar, das bei 126–128° schmilzt und sich nach einiger Zeit dunkelbraun färbt.



Es liegt die früher als „Oestron c“ bezeichnete Verbindung vor. Zu demselben Produkt gelangt man, wenn die oben beschriebene Ätherspaltung mit dem bei 146–147° schmelzenden Oestron-methyläther e durchgeführt wird.

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

Benzoat: 50 mg der Verbindung vom Smp. 126–128° wurden nach *Schotten-Baumann* benzozyliert. Nach Umlösen aus Aceton-Methanol schmolz das in langen Nadeln kristallisierende Benzoat bei 134–135°.

$C_{25}H_{24}O_2$  Ber. C 84,24 H 6,79% Gef. C 84,24; 84,16 H 6,84; 6,80%

Die Behandlung einer Probe des Benzoats mit Brom und konz. Schwefelsäure in Eisessig-Lösung gemäss den Angaben von *Kägi & Miescher*<sup>1)</sup> ergab keine Farbreaktion.

b) Pyridinhydrochlorid bei 170–190°. 100 mg „Oestron-methyläther e“ erhitze man mit 2 g Pyridinhydrochlorid 4 Stunden in Stickstoffatmosphäre auf 170–190° und arbeitete in üblicher Weise auf. Nach Umlösen aus Aceton-Methanol wurden 75 mg fast farblose Kristalle erhalten, die nach weiterem Umlösen bei 230–232° schmolzen. Diese Verbindung ist mit Oestron e<sup>2)</sup> vom Smp. 230–232° identisch.

#### Desoxo-oestron e.

Zu einer Lösung von 250 mg Natrium und 50 mg Hydrazinhydrat in 5 cm<sup>3</sup> Äthylenglykol gab man 150 mg Oestron e und erhitze die Mischung 20 Stunden in Stickstoffatmosphäre auf 190°. Dann wurde in Wasser gegossen und angesäuert. Das ausgefallene Produkt stellte ein in Methanol leicht lösliches Öl dar, das nach einiger Zeit kristallisierte. Das durch Sublimation im Hochvakuum gereinigte Desoxo-oestron e schmolz bei 175–177°.

$C_{18}H_{24}O$  Ber. C 84,32 H 9,44% Gef. C 84,20 H 9,48%

Umbau des Marrianolsäurehalbesters e vom Smp. 135–155°.

*Rosenmund-Reduktion* des Säurechlorids. Das aus 800 mg Marrianolsäurehalbester vom Smp. 135–155° mit Oxalylchlorid in üblicher Weise hergestellte Säurechlorid löste man in 15 cm<sup>3</sup> Toluol. Nach Zugabe von 800 mg 10-proz. Palladium-Tierkohle wurde nach der Methode von *Rosenmund* durch die Mischung bei 110° ein kräftiger Wasserstoffstrom geleitet. Nach ½ Stunde waren 75% der Theorie Salzsäure abgespalten. Dann wurde vom Katalysator abfiltriert, die klare Lösung im Vakuum verdampft und der erhaltene Rückstand mit *Girard-Reagens T* behandelt. Man erhielt in dieser Weise 500 mg eines nicht kristallisierten Aldehyds.

*Wolff-Kishner-Reduktion*. Eine Mischung des oben beschriebenen rohen Aldehyds, 1 g Natrium und 0,2 cm<sup>3</sup> Hydrazinhydrat in 10 cm<sup>3</sup> Äthylenglykol erhitze man 20 Stunden im Stickstoffstrom auf 190°. Hierauf wurde in Wasser gegossen und die wässrige Lösung nach dem Ausäthern angesäuert. Die ausgefallene ölige Säure nahm man in Äther auf, wusch mit Wasser und verdampfte das Lösungsmittel nach dem Trocknen. Das erhaltene Produkt stellte ein braunes Öl dar, aus dem sich nach längerem Stehen Kristalle abschieden. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol gewann man daraus eine gut kristallisierte Säure, die mit der 7-Methyl-doisyolsäure C $\alpha$  eine deutliche, mit dem Isomeren C $\beta$  vom Smp. 189–191° dagegen keine Schmelzpunktserniedrigung ergab.

$C_{19}H_{26}O_3$  Ber. C 75,46 H 8,67% Gef. C 75,41 H 8,96%

#### Girardierung der Oestron-Racemate.

Oestron b: Eine Lösung von 20 mg Oestron b und 100 mg *Girard-Reagens T* in 2 cm<sup>3</sup> Methanol, enthaltend 100 mg Eisessig, wurde ½ Stunde gekocht. Nach dem Abkühlen versetzte man mit 1,5 cm<sup>3</sup> 1-n. Natronlauge und Eiswasser und ätherte aus. Die Ätherlösung hinterliess nach dem Waschen und Trocknen ca. 2 mg nicht umgesetztes Ausgangsmaterial. Die wässrige Lösung wurde mit Salzsäure kongosauer gestellt und anschliessend auf dem Wasserbad erwärmt, wobei sich etwa 18 mg Oestron b ausschieden.

In derselben Weise wurden natürliches (+)-Oestron und die übrigen Racemate a, d, e und f girardiert. Die erhaltenen Resultate sind in der vorstehenden Tabelle zusammengestellt.

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

<sup>2)</sup> *G. Anner & K. Miescher*, *Helv.* **32**, 1957 (1950).



## Dehydrierung der Oestron-methyläther.

Oestron b: 20 mg Oestron-methyläther b wurden mit 20 mg eines 10-proz. Palladium-Kohle-Katalysators 20 Minuten in Stickstoffatmosphäre auf 355–360° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das rotbraun gefärbte Dehydrierungsprodukt in Äther gelöst und vom Katalysator filtriert. Dann verdampfte man die ätherische Lösung, nahm in wenig Benzol auf und chromatographierte über 2 g Aluminiumoxyd, Benzol-Petroläther-Mischungen 1:5 eluierten eine farblose, kristallisierte Verbindung, die nach Umlösen aus Aceton-Methanol bei 112–114° schmolz.

$C_{18}H_{18}O$  Ber. C 86,36 H 7,25% Gef. C 86,62 H 7,11%

Es liegt das 1-Äthyl-2-methyl-7-methoxy-phenanthren vor<sup>1)</sup>.

In derselben Weise wurden die Methyläther des natürlichen Oestrone, sowie der Oestron-Racemate a, d, e und f dehydriert. In allen Fällen konnte 1-Äthyl-2-methyl-7-methoxy-phenanthren isoliert werden.

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

## Zusammenfassung.

Die Ätherspaltung des „Oestron-methyläthers c“ vom Smp. 162–164° und der damit identischen, aber noch unreinen Verbindung vom Smp. 146–147° (als Oestron-methyläther e bezeichnet) ergab je nach der angewandten Methode verschiedene Verbindungen. Nur bei der Behandlung mit Pyridinhydrochlorid entstand in beiden Fällen Oestron e vom Smp. 230–232°. Verseifung mit Bromwasserstoffsäure-Eisessig lieferte dagegen ein sauerstoffärmeres Produkt, das früher irrtümlich als „Oestron c“ bezeichnet wurde.

Für Oestron e ist trans-Verknüpfung der Ringe C/D wahrscheinlich gemacht worden.

Die energische Dehydrierung sämtlicher von uns hergestellten Methyläther von Oestronisomeren führte zum 1-Äthyl-2-methyl-7-methoxy-phenanthren.

Die UV.-Absorptionsspektren aller untersuchten Oestrone zeigen die gleiche Lage der Ketobande.

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

<sup>1)</sup> W. E. Bachmann & A. S. Dreiding, Am. Soc. 72, 1323 (1950), haben dasselbe Phenanthrenderivat durch Dehydrierung des Methyläthers des natürlichen Hormons erhalten. Seine Konstitution wurde durch Synthese bewiesen.

## 182. 2-Aminoalkyl-imidazoline

von E. Urech, A. Marxer und K. Miescher.

(20. VI. 50.)

In einer früheren Mitteilung<sup>1)</sup> ist die Darstellung von Halogenalkyl-formamidinen und -imidazolinen beschrieben, und es wurden weitere Ausführungen über ihre Umsetzung mit Aminen in Aussicht gestellt. Manche der erhaltenen Basen, besonders der Imidazolinreihe, zeigten recht interessante pharmakologische Wirkungen. Es sei daher hier ausführlicher über ihre Gewinnung berichtet.

Im Vordergrund stand die Reaktion primärer und sekundärer Amine mit 2-Chlormethyl-imidazolin. Daneben wurden Seitenketten-homologe des 2-Chlormethyl-imidazolins verwendet.

Das Arbeiten mit der freien 2-Chlormethyl-imidazolinbase ist recht unbequem, zersetzt sie sich doch rasch zu quaternären Derivaten. Überdies ist grösste Vorsicht geboten, da sie, wie die Halogenalkylamine, zu Haut- und Schleimhautreizungen Anlass geben kann. Wenn immer möglich, ist daher das beständigere Hydrochlorid zu verwenden, doch empfiehlt sich auch hier Vorsicht, da es ebenfalls allergische Erscheinungen bei empfindlichen Personen hervorzurufen vermag.

Die Umsetzung mit den Aminen erfolgte allgemein nach folgendem Schema:



Die von uns angewandten primären und sekundären Basen gehören der aliphatischen, der aliphatisch- oder cycloaliphatisch-aromatischen, der araliphatisch-aromatischen, der dialiphatischen, der diaromatischen und der heterocyclischen Reihe an.

Die Durchführung der Umsetzung ist sehr einfach; sie gelingt meist in siedendem Alkohol. Wo höhere Temperaturen erforderlich sind, wie in der Reihe der Diphenylamine, wird in hochsiedenden Lösungsmitteln oder in der Schmelze bei 150° gearbeitet. Zur Bindung der während der Reaktion freiwerdenden Salzsäure eignen sich Alkalicarbonat oder vor allem überschüssiges Amin. So wurde die Reaktion im Falle des Anilins und dessen Derivaten mit 2 bis 2,2 Äquivalenten Amin in Alkohol vorgenommen. Das entstehende substituierte Imida-

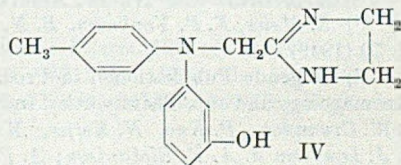
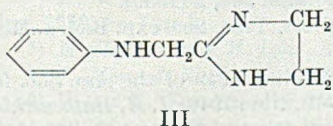
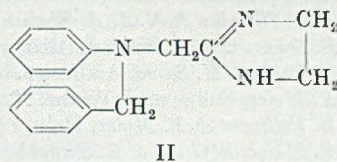
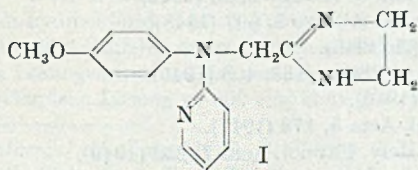
<sup>1)</sup> W. Klarer & E. Urech, Helv. 27, 1762 (1944).

zolin-hydrochlorid scheidet sich bei einigen Vertretern der Anilindergruppe kristallin aus. In anderen Fällen muss das daneben entstandene Hydrochlorid der Ausgangsbasis nach dem Verdampfen des Lösungsmittels mit der äquivalenten Menge wässrigen Alkalis als Base abgeschieden und mit einem Lösungsmittel ausgeschüttelt werden. Aus der wässrigen Lösung lässt sich sodann das gewünschte Imidazolin als Hydrochlorid oder Base meist ohne Schwierigkeiten isolieren.

Bei sehr schwach basischen Aminen, wie den Diphenylaminen, bildet die während der Umsetzung entstehende Salzsäure zwar ein Diphenylamin-hydrochlorid; dieses spaltet beim Schmelzprozess einen Teil, in Anwesenheit eines hochsiedenden, hydroxyfreien Lösungsmittels wie Xylol oder *o*-Dichlorbenzol, fast alle gebundene Salzsäure wieder ab, während dies z. B. in siedendem Butylalkohol als Lösungsmittel nicht der Fall ist. Die Isolierung des gesuchten Imidazolins ist jedoch in dieser Gruppe leicht, da schon durch Aufnahme in Wasser das mitentstandene Diphenylamin-hydrochlorid hydrolytisch gespalten und das Amin durch Ausschütteln mit einem Lösungsmittel entfernt werden kann.

Im Falle der Phenothiazine, die noch saureren Charakter aufweisen, entweicht alle Salzsäure während der Reaktion als Gas.

Die freie Chlormethyl-imidazolinbase verwendeten wir nur in den Fällen, wo das Arbeiten mit dem Hydrochlorid nicht zum Ziele führte. So ergab letzteres mit  $\alpha$ -Phenylaminopyridin und seinem *p*-Methoxy-Derivat keine einheitlichen Produkte. Einerseits scheint Quaternisierung einzutreten, andererseits reagiert offenbar das  $\alpha$ -Phenylaminopyridin, wie das auch für  $\alpha$ -Aminopyridin bekannt ist, teilweise in der Iminform. Die in Wasser sehr leicht lösliche 2-Chlormethyl-imidazolinbase wurde in diesen Fällen aus ihrem Hydrochlorid mit 50-proz. Kalilauge freigesetzt, die kristalline Base in Benzol oder Toluol aufgenommen und mit dem mittels Natriumamid hergestellten Natriumsalz des  $\alpha$ -Phenylaminopyridins umgesetzt.



Beim Versuch, im 2-[N-(p-Methoxy-phenyl)-N- $\alpha$ -pyridyl-aminomethyl]-imidazolin (I) die Methoxygruppe aufzuspalten, erhielten wir in siedender 48-proz. Bromwasserstoffsäure, wie auch in Salzsäure von 10 bis 39%, als basischen Anteil nur Äthylen-diamin. Hingegen gelang es nur die Methoxygruppe zum Phenol zu spalten, indem wir das Hydrochlorid als Suspension in o-Dichlorbenzol in einem Strom von trockenem Salzsäuregas bei 150° erhitzen.

Unter den von uns dargestellten Imidazolinen sei besonders das 2-[N-Phenyl-N-benzyl-aminomethyl]-imidazolin (II) als einer der ersten Vertreter der Klasse der Antihistaminica genannt. Es fand unter der geschützten Bezeichnung „Antistin“ schon weite Verbreitung. Das 2-(Phenyl-aminomethyl)-imidazolin (III), auch unter dem eingetragenen Namen „Otrivin“ bekannt, weist blutdrucksteigernde und bedeutende gefässkontrahierende Eigenschaften auf, während das 2-[N-p-Tolyl-N-(m'-oxy-phenyl)-aminomethyl]-imidazolin (IV) durch seine ausgesprochenen sympathicolytischen und adrenolytischen Fähigkeiten hervortritt. Es befindet sich als Präparat Nr. 7337 in ausgedehnter klinischer Prüfung und gelangt demnächst unter dem geschützten Namen „Regitin“ zur praktischen Verwendung. Ein Vergleich der Formeln II, III und IV zeigt, dass durch relativ geringfügige Änderungen der chemischen Konstitution grundsätzlich verschiedene pharmakologische Wirkungen hoher Spezifität erhalten werden können. Es ist dies eine ganz bemerkenswerte Eigenschaft in der Imidazolinreihe. Wir verweisen in diesem Zusammenhang auf inzwischen erschienene pharmakologische und klinische Arbeiten über „Antistin“<sup>1-9</sup>), „Otrivin“<sup>10-15</sup>) sowie „Regitin“<sup>16-18</sup>).

1) R. Meier & K. Bucher, Schweiz. med. Wschr. **76**, 294 (1946).

2) R. Meier & K. Bucher, Fortschr. d. Allergielehre **2**, 290 (1949).

3) W. Brack, Schweiz. med. Wschr. **76**, 316 (1946).

4) O. Schindler, Schweiz. med. Wschr. **76**, 300 (1946).

5) C. J. C. Britton, Lancet **1947**, 870.

6) H. Sarre, Dtsch. med. Wschr. **73**, 50 (1948).

7) A. S. Friedlaender & S. Friedlaender, Ann. of Allergy **6**, 23 (1948).

8) M. A. Kaplan & N. J. A. Ehrlich, Ann. of Allergy **6**, 697 (1948).

9) E. Schwartz & J. Wolf, J. Allergy **20**, 32 (1949).

10) F. Pohle & H. Sarre, Arch. exp. Path. u. Pharm. **196**, 408 (1940).

11) R. Meier, Schw. med. Wschr. **76**, 860 (1946).

12) B. Pellmont & R. Meier, Helv. Physiol. Acta **5**, 178 (1947).

13) R. Meier, F. Gross & E. Eichenberger, Helv. Physiol. Acta **7**, 230 (1949).

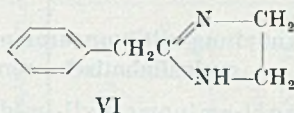
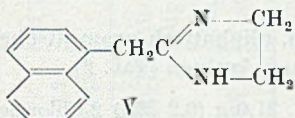
14) K. Matthes, Kreislaufuntersuchungen am Menschen, Stuttgart, G. Thieme 1950.

15) K. Mechelke & E. Nusser, Arch. exp. Path. u. Pharm. **209**, 2 (1950).

16) R. Meier, F. F. Yonkman, B. N. Craver & F. Gross, Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. **71**, 70 (1949).

17) Folgende Publikationen in Proc. of the Fall Meeting 1949 of the Am. Soc. for Pharmacology and exp. Therapeutics, Indianapolis, 17.-19. Nov. 1949: J. H. Hafkenschiel, C. W. Crumpton, P. Kuo, N. Keffer, M. A. Lindauer & W. A. Jeffers; J. L. Morrison, R. J. Langston & A. P. Richardson; A. Plummer; A. P. Richardson, P. S. Jones & H. A.

Direkt antagonistische Wirkungen konnten übrigens schon früher an solchen Vertretern der Imidazolinreihe nachgewiesen werden, die den 2-Imidazolinmethyl-Rest an einen aromatischen Ring gebunden enthalten. So steht das blutdrucksteigernde und gefässerengernde 2-[ $\alpha$ -Naphthyl-methyl]-imidazolin „Privin“ (V) dem blutdrucksenkenden, gefässerweiternden 2-Benzyl-imidazolin „Priscol“ (VI)<sup>1)2)</sup> gegenüber.



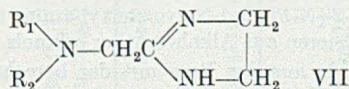
Die zahlreichen weiteren von uns gewonnenen Imidazoline sind im experimentellen Teil tabellarisch zusammengefasst. Über ihre pharmakologische Wirkung wird unsere biologische Abteilung an anderem Ort im Zusammenhang berichten.

Manche der beschriebenen Imidazoline lassen sich auch auf anderen Wegen gewinnen<sup>3)</sup>, doch soll hier nicht darauf eingegangen werden.

In einer folgenden Mitteilung werden wir einige Reaktionen der Klasse der Imidazoline beschreiben.

### Experimenteller Teil<sup>4)</sup>.

Da die in den Tabellen aufgeführten Imidazoline der Formel VII nach unter sich ähnlichen Methoden dargestellt wurden, lassen wir der Einfachheit halber nur einige prinzipielle Beispiele aus jeder Klasse folgen. Die Einteilung der Klassen erfolgte nach den Aminen, mit denen der Imidazolinomethyl-Rest verbunden ist.



#### A. Verknüpfung mit aliphatischen Aminen (Tab. 1).

2-[*n*-Dibutyl-aminomethyl]-imidazolin. 31,0 g (0,2 Mol) Chlormethyl-imidazolin-hydrochlorid, 64,5 g (0,5 Mol) *n*-Dibutylamin und 250 cm<sup>3</sup> abs. Alkohol wurden während 5 Stunden unter Rückflusskühlung zum Sieden erhitzt. Hierauf destillierte man das Lösungsmittel im Vakuum ab, löste den Rückstand in 100 cm<sup>3</sup> Wasser auf, liess die entstandene Lösung zu 300 cm<sup>3</sup> konz. Natronlauge fließen und schüttelte mit Äther aus.

Walker; J. H. Trapold, M. R. Warren & R. A. Woodbury; H. A. Walker, C. Heymans & A. P. Richardson; R. A. Woodbury, S. D. Braver & T. M. Ferguson.

<sup>18)</sup> H. A. Walker, S. Wilson, C. Heymans & A. P. Richardson, Arch. int. Pharmacodyn. 1950, im Druck.

<sup>1)</sup> M. Hartmann & H. Isler, Arch. exper. Path. u. Pharm. **192**, 141 (1939).

<sup>2)</sup> R. Meier & R. Müller, Schweiz. med. Wschr. **69**, 1271 (1939); **71**, 554 (1941).

<sup>3)</sup> Vgl. z.B. Französische Patente 853705, 909604, 927222, 960831; Englisches Patent 608296; Amerikanisches Patent 2503059.

<sup>4)</sup> Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Die Ätherlösung wurde über Kaliumcarbonat und Ätznatron getrocknet und vorsichtig, zuletzt unter Vakuum, eingedampft. Beim Destillieren des Rückstandes erhielten wir 30,5 g 2-[*n*-Dibutyl-aminomethyl]-imidazolin vom Sdp. 112–115°/0,15 mm, das rasch zu einer farblosen, kristallinen Masse vom Smp. 30–35° erstarrte. Es ist ziemlich flüchtig, hygroskopisch und löst sich in Wasser, Alkohol, Benzol, Chloroform und Petroläther. Das Dihydrochlorid vom Smp. 156–158° liess sich durch Zugabe von alkoholischer Salzsäure zur ätherischen Lösung der Base gewinnen. Es ist hygroskopisch und löst sich leicht in Wasser mit schwach saurer Reaktion auf Methylorange.

### B. Verknüpfung mit monoaromatischen, aliphatisch-aromatischen oder cycloaliphatisch-aromatischen Aminen (Tab. 2).

2-[Phenyl-aminomethyl]-imidazolin. 31,0 g (0,2 Mol) 2-Chlormethyl-imidazolin-hydrochlorid wurden mit 37,2 g (0,4 Mol) Anilin in 65 cm<sup>3</sup> abs. Alkohol während 3 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt, wobei eine homogene Lösung entstand. Durch Kühlen kristallisierte das Hydrochlorid des Imidazolins aus.

Es wurde abgenutscht, mit gekühltem Alkohol und mit Äther gewaschen, bei 100° getrocknet und so 34,0 g fast reines Hydrochlorid vom Smp. 177–178° erhalten. Nach Umkristallisieren aus 4 Teilen Alkohol wies es den Smp. 180–182° auf. Zu bemerken ist, dass der Schmelzpunkt vieler der hier beschriebenen Hydrochloride vom Verteilungsgrad und der Erhitzungsgeschwindigkeit abhängt.

Bei andern Vertretern dieser Klasse, die infolge ihrer grösseren Löslichkeit nicht sofort kristalline Hydrochloride lieferten, musste die Imidazolinbase mit Lauge freigesetzt werden.

2-[*N*-Phenyl-*N*-cyclohexyl-aminomethyl]-imidazolin. 35,05 g (0,2 Mol) *N*-Cyclohexylanilin und 15,50 g (0,1 Mol) 2-Chlormethyl-imidazolin-hydrochlorid wurden 12 Stunden in einem Ölbad von 150° unter Rühren und Überleiten von Stickstoff erhitzt. Nach dem Erkalten löste man den Kolbeninhalt in Wasser, machte mit 2-*n*. Natronlauge alkalisch und schüttelte mit Äther durch, wobei das überschüssige Cyclohexylanilin sich im Äther löste, während das entstandene Imidazolin als unlösliche Zwischenschicht blieb. Diese wurde isoliert, zur völligen Trennung von Cyclohexylanilin mit frischem Äther über-gossen und mit 2-*n*. Essigsäure ausgezogen. Die Zwischenschicht löste sich sofort in der Essigsäure. Die essigsäuren Auszüge wurden schwach alkalisch gestellt und das rasch kristallisierende Öl, das aus 2-[*N*-Phenyl-*N*-cyclohexyl-aminomethyl]-imidazolin bestand, abgesaugt. Nach Umkristallisieren aus Alkohol-Äther schmolz es bei 159–161°.

Das Hydrochlorid wurde aus der Base mit der berechneten Menge alkoholischer Salzsäure dargestellt und mit Essigester ausgefällt; Smp. 180–181°.

#### Darstellung der cycloaliphatisch-aromatischen Amine.

*N*-Cyclohexylanilin wurde sowohl nach der Methode von *Bucherer & Fischbeck*<sup>1)</sup> wie auch nach *Guyot & Fournier*<sup>2)</sup> dargestellt. Nach der letztgenannten Art haben wir es vorteilhafter gefunden, die Reaktion im Rohr bei 200° durchzuführen; Sdp. 143–145°/12 mm.

*p*-Chlor-*N*-cyclohexylanilin. Die Methode von *Guyot & Fournier* gab hier schlechte Ausbeuten, wesentlich vorteilhafter war das Arbeiten nach *Bucherer & Fischbeck*.

196 g (1,12 Mol) Cyclohexylbromid und 255 g (2,0 Mol) *p*-Chloranilin wurden unter Rühren erst 16 Stunden auf 100°, dann 24 Stunden auf 160° erhitzt. Der erhaltene Kristallbrei wurde mit 1 l Wasser verdünnt, mit 10-*n*. Natronlauge alkalisch gestellt und ausgeäthert. Die Verbindung siedete bei 174–177°/12 mm.

C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> NCl	Ber. C 68,72	H 7,69	N 6,68%
	Gef. „ 68,95	„ 7,85	„ 6,42%

<sup>1)</sup> *H. Th. Bucherer & H. Fischbeck*, J. pr. 140, 74 (1934).

<sup>2)</sup> *A. Guyot & M. Fournier*, Bl. 47, 203 (1930).

**Tabelle 1.**  
Verknüpfung mit aliphatischen Aminen.

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Bruttoformel	Smp. (°C)	Analysenresultate								Umkristallisiert aus:	
				Berechnet %				Gefunden %					
				C	H	N	Cl ionogen	C	H	N	Cl ionogen		
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2 HCl	C <sub>3</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	210	42,11	8,39	18,42	31,08	41,80	8,32	18,30	30,78	Alkohol-Äther (Base Sdp. 108-111°/10 mm) (Sdp. 112-115°/0,15 mm) Aceton
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	B. 2 HCl	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> C <sub>12</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	30-35 156-158	68,19 50,70	11,92 9,57	19,88 14,78		67,82 50,87	11,83 9,80	19,88 14,90	25,10	

B. = Base; HCl = Hydrochlorid; MS. = Methansulfonat; P. = Phosphat.

**Tabelle 2.**  
Verknüpfung mit monoaromatischen, aliphatisch-aromatischen oder cycloaliphatisch-aromatischen Aminen.



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Bruttoformel	Smp. (°C)	Analysenresultate								Umkristallisiert aus:	
				Berechnet %				Gefunden %					
				C	H	N	Cl iono- gen	C	H	N	Cl iono- gen		
H		B. HCl	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> N <sub>3</sub> Cl	85-86 180-182	68,54 56,73	7,48 6,67	23,98 19,85		68,52 56,77	7,35 6,56	24,01 19,81	16,76	i-Propyläther Alkohol
H		HCl	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> ON <sub>3</sub> Cl	182-183	52,75	6,20	18,46	15,57	52,88	6,35	18,26	15,47	

Tabelle 2 (Fortsetzung).

Verknüpfung mit monoaromatischen, aliphatisch-aromatischen oder cycloaliphatisch-aromatischen Aminen.

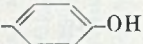

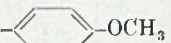




R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Bruttoformel	Smp. (°C)	Analysenresultate								Umkristallisiert aus:	
				Berechnet %				Gefunden %					
				C	H	N	Cl iono- gen	C	H	N	Cl iono- gen		
H		HCl	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> ON <sub>3</sub> Cl	169-170	52,75	6,20	18,46	15,57	52,80	6,09	18,30	15,40	Alkohol
H		HCl	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> ON <sub>3</sub> Cl	202-203	54,65	6,67	17,39	14,67	54,66	6,81	17,40	14,68	i-Propanol
H		HCl	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> ON <sub>3</sub> Cl	164-165	54,65	6,67	17,39	14,67	54,51	6,96	17,37	14,70	i-Propanol
H		HCl	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>3</sub> Cl	192-193	64,24	6,34	13,22	11,16	64,25	6,12	13,52	11,03	Alkohol
H		HCl	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> N <sub>3</sub> Cl	230-231	58,53	7,15	18,62	15,71	58,62	7,40	18,74	15,84	Alkohol
H		HCl	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> N <sub>3</sub> Cl	202-203	58,53	7,15	18,62	15,71	58,26	7,04	18,84	15,70	Alkohol
H		HCl	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> N <sub>3</sub> Cl	162-163				15,71				15,44	Alkohol



Tabelle 2 (Fortsetzung).

Verknüpfung mit mono-aromatischen, aliphatisch-aromatischen oder cycloaliphatisch-aromatischen Aminen.




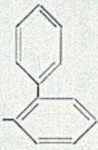
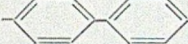
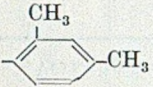
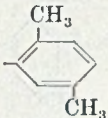

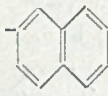
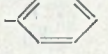
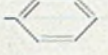


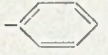




R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Bruttoformel	Smp. (° C)	Analysenresultate								Umkristallisiert aus:	
				Berechnet %				Gefunden %					
				C	H	N	Cl iono- gen	C	H	N	Cl iono- gen		
H		HCl	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	251	48,79	5,32	17,07	14,40	48,75	5,19	17,08	14,40	Wasser
H		HCl	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	202–203	48,79	5,32	17,07	14,40	48,57	5,17	17,03	14,50	Wasser
H		HCl	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	198–199	48,79	5,32	17,07	14,40	48,95	5,02	17,31	14,61	Wasser
H		HCl	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> Cl	215–216	66,77	6,30	14,60	12,32	66,65	6,26	14,63	12,39	Alkohol-Essigester
H		HCl	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> Cl	227–228	66,77	6,30	14,60	12,32	66,92	6,57	14,65	12,36	Alkohol
H		HCl	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> Cl	230–232	60,11	7,57	17,53	14,79	60,15	7,27	17,66	15,00	Alkohol

Tabelle 2 (Schluss).

Verknüpfung mit mono-aromatischen, aliphatisch-aromatischen oder cycloaliphatisch-aromatischen Aminen.

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>		Bruttoformel	Smp. (° C)	Analysenresultate								Umkristallisiert aus:
					Berechnet %				Gefunden %				
					C	H	N	Cl iono- gen	C	H	N	Cl iono- gen	
H		HCl	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> Cl	211-213	60,11	7,57	17,53	14,79	60,02	7,27	17,52	14,95	Alkohol
H		HCl	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>3</sub> Cl	227	64,24	6,16	16,06	13,54	64,42	6,10	16,25	13,60	Wasser
H		HCl	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>3</sub> Cl	225	64,24	6,16	16,06	13,54	63,97	6,38	16,15	13,54	Alkohol
CH <sub>3</sub> -		B.	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub>	110-111	69,81	7,99	22,20		70,01	7,68	22,21		i-Propyläther
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -		HCl	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> Cl	197	60,11	7,57	17,53	14,79	60,32	7,51	17,46	14,49	i-Propanol
n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -		HCl	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> N <sub>3</sub> Cl	199-200	64,95	8,96	14,20	11,98	65,07	8,93	14,49	11,78	i-Propanol
		B.	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub>	159-161	74,66	9,01	16,33		74,54	8,97	16,24		Alkohol-Äther
		HCl	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> Cl	180-181				12,07				11,82	Alkohol-Essigester
		B.	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> Cl	132	65,85	7,60	14,40		65,88	7,74	14,37		Alkohol-Äther
		HCl	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	208-209				10,80				10,61	Alkohol-Essigester

### C. Verknüpfung mit araliphatisch-aromatischen und diaraliphatischen Aminen (Tab. 3).

2-[N-Phenyl-N-benzyl-aminomethyl]-imidazolin. Der siedenden Lösung von 31,0 g (0,2 Mol) 2-Chlormethyl-imidazolin-hydrochlorid in 125 cm<sup>3</sup> abs. Alkohol gab man 88,0 g (0,48 Mol) Benzylanilin zu und erhitze während 10 Stunden unter Rückflusskühlung. Das Lösungsmittel wurde völlig abdestilliert, zuletzt unter vermindertem Druck. Den mit 200 cm<sup>3</sup> heissem Wasser verflüssigten Rückstand versetzten wir bei 40 bis 50° mit 200 cm<sup>3</sup> 1-n. Natriumhydrogencarbonat und zogen das ausgeschiedene Benzylanilin mit Toluol aus. Aus der wässrigen Phase kristallisierte das 2-[N-Phenyl-N-benzyl-aminomethyl]-imidazolin-hydrochlorid in guter Ausbeute und fast rein. Aus fünf Teilen 95-proz. Alkohol oder aus fünf Teilen Wasser umkristallisiert, wurde es als farbloses Kristallpulver erhalten. Dieses ist in abs. Alkohol kaum, in Wasser von 20° zu ca. 2% löslich. Auch hier war der Schmelzpunkt von der Erhitzungsgeschwindigkeit abhängig. Er schwankte für dieselbe Probe von 227–229° bis 234–235°.

Zur Darstellung der freien Base goss man unter Kühlung eine übersättigte Lösung des Hydrochlorides in verdünnte Natronlauge oder Pottaschelösung und nahm sie in Methylenchlorid auf. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus Essigester oder i-Propyläther umkristallisiert, Smp. 121–123°. Die Base ist in Petroläther oder Äther wenig löslich, besser in Benzol und gut in Methylenchlorid, Chloroform oder Alkohol.

Das Methansulfonat kristallisierte in verfilzten Nadeln beim Versetzen einer alkoholischen Lösung der Base mit der äquivalenten Menge Methansulfonsäure; Smp. 166–168°. In Wasser ist es, im Gegensatz zum Hydrochlorid, leicht löslich.

### D. Verknüpfung mit diaromatischen Aminen (Tab. 4).

2-[N-(p-Oxy-phenyl)-N-phenyl-aminomethyl]-imidazolin. 92,61 g (0,5 Mol) p-Oxy-diphenylamin und 38,76 g (0,25 Mol) 2-Chlormethyl-imidazolin-hydrochlorid wurden in einem Ölbad von 150° im Stickstoffstrom erhitzt. Nach 12 Stunden wurde der zähflüssige Kolbeninhalt auf 90° gekühlt, mit heissem Wasser gerührt und bei 60° mit Essigester versetzt. Das zum p-Oxy-diphenylamin hydrolytisch gespaltene p-Oxy-diphenylamin-hydrochlorid ging dabei in den Essigester über. Beim Anreiben der gekühlten wässrigen Lösung kristallisierte das 2-[N-(p-Oxy-phenyl)-N-phenyl-aminomethyl]-imidazolin-hydrochlorid aus. Es liess sich durch Umlösen aus abs. Alkohol reinigen; Smp. 223–225° (Zers.).

In den Fällen, die durch Kühlen der wässrigen Lösung kein kristallines Hydrochlorid lieferten, wurde das Wasser unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wie oben zur Kristallisation gebracht.

2-[N-p-Tolyl-N-(m'-oxy-phenyl)-aminomethyl]-imidazolin. 99,62 g (0,5 Mol) p-Methyl-m'-oxy-diphenylamin und 77,52 g (0,5 Mol) 2-Chlormethyl-imidazolin-hydrochlorid wurden in 600 cm<sup>3</sup> o-Dichlorbenzol suspendiert (es liess sich auch die gleiche Menge Xylol verwenden) und 6 Stunden in einem Ölbad von 150–160° gerührt. Nach dem Erkalten trennte man das harte, zum grössten Teil amorphe Produkt vom Lösungsmittel und löste es in der achtfachen Menge heissen Wassers. Daraus kristallisierte das 2-[N-p-Tolyl-N-(m'-oxy-phenyl)-aminomethyl]-imidazolin-hydrochlorid, das nach weiterer Reinigung aus Alkohol bei 239–240° unter Zersetzung schmolz.

Aus der wässrigen Lösung des Hydrochlorides liess sich mit verdünntem Ammoniak die rasch kristallisierende Base gewinnen, die, aus verdünntem Alkohol umkristallisiert, bei 174–175° schmolz.

Auf Zusatz der betreffenden Säure zu der alkoholischen Lösung der Base erhielten wir noch die folgenden Salze: Methansulfonat, Smp. 167°; Nitrat, Smp. 157–159°; Trichloracetat, Smp. 136–138°; saures Phosphat, Smp. 184–186°. Letzteres bildet ein Hydrat, das oberhalb 100° erweicht, wieder fest wird und bei 184–186° schmilzt.

## Darstellung der Diphenylamine.

p-Methoxy-diphenylamin wurde nach der Methode von *Wieland & Wecker*<sup>1)</sup> und *Irma Goldberg*<sup>2)</sup> in Nitrobenzol wie auch nach *King, King & Muir*<sup>3)</sup> in Methyl-naphthalin hergestellt. Die Ausbeuten waren jedoch schwankend. Am günstigsten erwies sich das Arbeiten analog zum Verfahren von *Weston & Adkins*<sup>4)</sup> ohne Verwendung eines Lösungsmittels. In späteren Versuchen wurden vorzügliche Resultate beim Arbeiten in einem Eisen-Autoklaven bei 220–225° erhalten. Da die Angaben über die Mengenverhältnisse stark variieren, lassen wir die Beschreibung eines Ansatzes folgen:

165 g (1 Mol) Acet-p-anisidid, 157 g (1 Mol) Brombenzol, 138 g (1 Mol) Kaliumcarbonat, 4 g Naturkupfer C und 4 g Kaliumjodid wurden bei 220–225° 20 Stunden in einem Eisen-Autoklaven gerührt. Mit Wasserdampf wurde unverbrauchtes Brombenzol abgetrieben, der ölige Rückstand vom Wasser getrennt und mit 1 l 15-proz. alkoholischer Kalilauge 3 Stunden zur Verseifung gekocht. Ein Teil des Alkohols wurde abgedampft, der Rückstand in Wasser gegossen und in Äther aufgenommen. Sdp. 133–136°/0,03 mm; Ausbeute 70–80%.

o-Methoxy-diphenylamin analog der p-Methoxyverbindung, p-Methyl-m'-methoxy-diphenylamin und o-Methyl-m'-methoxy-diphenylamin durch Methylierung der Oxyverbindung analog *Willstätter & Kubli*<sup>5)</sup>.

p, p'-Dimethoxy-diphenylamin. *Wieland*<sup>6)</sup> verwendete p-Jodanisol; wir arbeiteten analog zum p-Methoxy-diphenylamin mit dem leicht zugänglichen p-Bromanisol.

Oxy-diphenylamine. Die Umsetzung von Resorcin und Hydrochinon mit Anilin ist seit langem bekannt<sup>7)</sup>, die Angaben sind jedoch sehr verschieden, was Mengenverhältnisse und Kondensationsmittel anbetrifft; wir beschreiben daher die Gewinnung des p-Oxy-diphenylamins. In gleicher Weise erhielten wir auch das m-Oxy-diphenylamin und das p-Methyl-m'-oxy-diphenylamin.

p-Oxy-diphenylamin. Man erhitzte 258 g (2,78 Mol) Anilin, 220 g (2 Mol) Hydrochinon und 25,8 g Anilin-hydrochlorid unter Rühren im Stickstoffstrom 20 Stunden bei einer Innentemperatur von 165–170°, wobei das gebildete Wasser durch einen absteigenden Kühler entwich. Das Produkt wurde dann in überschüssige 2-n. Natronlauge gegossen und nach dem Erkalten das nicht umgesetzte Anilin mit Äther entfernt. Der alkalische Auszug wurde mit Eisessig lackmussauer gestellt und das abgeschiedene p-Oxy-diphenylamin in Äther aufgenommen. Sdp. 150–156°/0,05 mm.

p, p'-Dioxy-diphenylamin wurde durch Spaltung des Dimethyläthers mit siedender Bromwasserstoffsäure erhalten.

Die Methyl-diphenylamine können nach *Ullmann*<sup>8)</sup> aus Tolylanthranilsäuren hergestellt werden. Das Verfahren von *Goodrich*<sup>9)</sup> aus Kresol und Anilin scheint sich für den Laboratoriumsversuch weniger zu eignen. Wir erhielten ausgezeichnete Ausbeuten nach der bei p-Methoxy-diphenylamin beschriebenen Methode mit Brombenzol und Acetoluididen unter Druck bei 220–225°.

1) *H. Wieland & E. Wecker*, B. 43, 708 (1910).

2) *Irma Goldberg*, B. 40, 4543 (1907), vgl. DRP. 187870.

3) *F. E. King, T. J. King & I. H. M. Muir*, Soc. 1946, 5.

4) *P. E. Weston & H. Adkins*, Am. Soc. 50, 859 (1928).

5) *R. Willstätter & H. Kubli*, B. 42, 4138 (1909).

6) *H. Wieland*, B. 41, 3493 (1908).

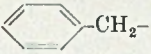


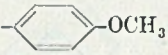

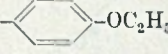

7) *A. Hatschek & A. Zega*, J. pr. 33, 209 (1886); *A. Calm*, B. 16, 2799 (1883); *G. Heller*, A. 418, 265 (1918).

8) *F. Ullmann*, A. 355, 325 (1907).

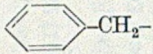
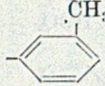
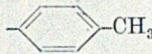
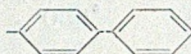
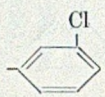

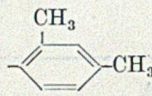
9) *W. L. Semon & P. C. Jones*, USP. 1921587.

Tabelle 3.

Verknüpfung mit araliphatisch-aromatischen und diaraliphatischen Aminen.

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>		Bruttoformel	Smp. (°C)	Analysenresultate								Umkristallisiert aus:
					Berechnet %				Gefunden %				
					C	H	N	Cl iono- gen	C	H	N	Cl iono- gen	
		B.	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub>	121–123	76,94	7,22	15,84		76,95	6,92	15,99		Essigester oder i-Propyläther Alkohol 95-proz. Wasser
		HCl	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> Cl	234–235	67,65	6,68	13,92	11,75	67,54	6,47	13,87	11,70	
		MS.	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub> S	166–168	59,81	6,41	11,63		59,65	6,64	11,56		
„		HCl	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> ON <sub>3</sub> Cl	168–169				10,69			10,65	Methyläthyl- keton	
„		HCl	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> ON <sub>3</sub> Cl	211–212	65,15	6,68	12,66	10,69	65,18	6,54	12,87	10,79	Wasser
„		HCl	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> ON <sub>3</sub> Cl	189–191	65,98	7,00	12,15	10,25	66,04	7,24	11,98	10,29	Wasser
„		HCl	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> ON <sub>3</sub> Cl	224–225	65,98	7,00	12,15	10,25	65,89	6,98	12,22	10,20	Wasser
„		HCl	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> Cl	173–174	68,45	7,02	13,31	11,23	68,58	6,72	13,36	11,37	i-Propanol

**Tabelle 3** (Fortsetzung).  
Verknüpfung mit araliphatisch-aromatischen und diaraliphatischen Aminen.

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>		Bruttoformel	Smp. (°C)	Analysenresultate								Umkristallisiert aus:
					Berechnet %				Gefunden %				
					C	H	N	Cl iono- gen	C	H	N	Cl iono- gen	
		HCl	C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> Cl	231–233	68,45	7,02	13,31	11,23	68,15	6,95	13,32	11,20	Alkohol
„		HCl	C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> Cl	222–224	68,45	7,02	13,31	11,23	68,23	7,08	13,42	11,28	Alkohol
„		B.	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub>	128–129	80,90	6,79	12,31		80,79	6,59	12,24		Essigester
„		HCl	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	238–239	60,72	5,70	12,50	10,54	60,42	5,69	12,52	10,52	Alkohol
„		HCl	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	245–246	60,72	5,70	12,50	10,54	60,95	5,71	12,40	10,53	Alkohol
„		HCl	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> Cl	194–195	69,18	7,33	12,74	10,75	69,06	7,46	12,72	10,78	Alkohol-Äther

**Tabelle 3 (Schluss).**  
Verknüpfung mit araliphatisch-aromatischen und diaraliphatischen Aminen.

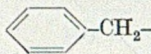
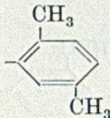
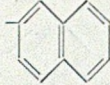
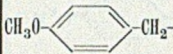

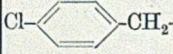

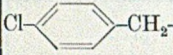
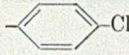
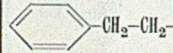

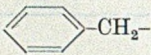
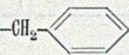














R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>		Bruttoformel	Smp. (°C)	Analysenresultate								Umkristallisiert aus:
					Berechnet %				Gefunden %				
					C	H	N	Cl iono- gen	C	H	N	Cl iono- gen	
		HCl	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> Cl	193-195				10,75				10,79	Methylalkohol
„		B.	C <sub>21</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub>	140	79,96	6,71	13,32		79,80	7,01	13,45		Essigester
		HCl	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> ON <sub>3</sub> Cl	210-212	65,15	6,68	12,66	10,69	65,30	6,76	12,66	10,83	Alkohol
		HCl	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	232-233	60,72	5,70	12,50	10,54	60,84	5,70	12,37	10,52	Alkohol
		B.	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	131-132	61,08	5,13	12,57		61,15	5,13	12,72		Benzol
		HCl	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> Cl	223-224	68,45	7,02	13,31	11,23	68,29	7,11	13,40	11,30	Alkohol
		HCl	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> Cl	181-183	68,45	7,02	13,31	11,23	68,19	6,84	13,02	11,32	i-Propanol

Tabelle 4.  
Verknüpfung mit diaromatischen Aminen.

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Bruttoformel	Smp. (°C)	Analysenresultate								Umkristallisiert aus:	
				Berechnet %				Gefunden %					
				C	H	N	Cl iono- gen	C	H	N	Cl iono- gen		
		B.	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub>	142-145	76,46	6,82	16,72		76,37	6,72	16,56		Essigester-Äther Alkohol
		HCl	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> Cl	188-190	66,77	6,30	14,60		66,79	6,22	14,72		
CH <sub>3</sub> O- 		B.	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> ON <sub>3</sub>	109-111	72,57	6,81	14,94		72,28	6,67	14,76		Essigester-Äther Alkohol-Essigester
		HCl	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>3</sub> Cl	178-181				11,16				11,13	
		HCl	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>3</sub> Cl	87-89	64,24	6,34		11,16	63,86	6,37		11,32	Alkohol-Essigester (kristallisiert mit Kristallwasser) Alkohol-Essigester
				131-134 <sup>d</sup>									
CH <sub>3</sub> - 		HCl	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> ON <sub>3</sub> Cl	148-151	65,15	6,68	12,66	10,68	65,03	6,54	12,79	10,56	Alkohol-Essigester (2 Kristallformen)
				176-177			12,66	10,68			12,95	10,57	
		HCl	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> ON <sub>3</sub> Cl	176-177			12,66	10,68			12,95	10,57	Alkohol-Essigester
CH <sub>3</sub> O- 		HCl	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> Cl	189-191	62,15	6,38	12,68		62,12	6,50	12,37		Alkohol-Essigester
HO- 		HCl	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> ON <sub>3</sub> Cl	223-225	63,26	5,97	13,83		63,49	6,09	14,01		



**Tabelle 4 (Fortsetzung).**  
Verknüpfung mit diaromatischen Aminen.

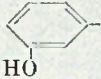
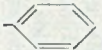
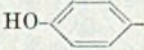

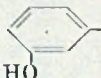

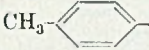
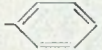
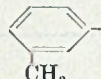
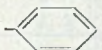


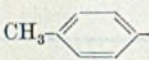
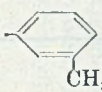

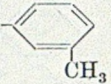



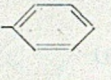


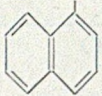
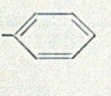

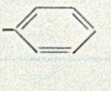
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Bruttoformel	Smp. (°C)	Analysenresultate								Umkristallisiert aus:	
				Berechnet %				Gefunden %					
				C	H	N	Cl ionogen	C	H	N	Cl ionogen		
		HCl	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> ON <sub>3</sub> Cl	191–194	63,26	45,97	13,83	11,67	63,06	6,16	13,82	11,93	Alkohol-Essigester
		HCl	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> Cl	227	60,09	5,67			59,84	5,91			Alkohol-Essigester
		B. HCl	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>3</sub> Cl	174–175 239–240	64,24 64,24	6,34 6,34	13,22 13,22	11,16 11,16	64,39 64,39	6,44 6,44	13,17 13,17	11,14 11,14	Essigester oder Alkohol Wasser od. Alkohol
		MS.	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S	168	57,27	6,14	11,13	8,49	57,31	6,26	11,25	8,56	Alkohol-Essigester (mit Kristallwasser kristallisierend)
		P.	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> O <sub>5</sub> N <sub>3</sub> P	184–186	53,82	5,85	11,08		53,57	6,22	11,10		Alkohol-Essigester
		HCl	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> Cl	198–200	67,65	6,68		11,75	67,78	6,51		11,79	Alkohol-Essigester
		HCl	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> Cl	162–164	67,65	6,68		11,75	67,79	6,71		11,76	Alkohol-Essigester
		HCl	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> Cl	205–207	68,45	7,02		11,23	68,17	6,88		11,14	Alkohol-Essigester
		HCl	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> Cl	175–176	68,45	7,02	13,31		68,39	7,12	13,43		Alkohol-Essigester

Tabelle 4 (Schluss).  
Verknüpfung mit diaromatischen Aminen.

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Bruttoformel	Smp. (°C)	Analysenresultate								Umkristallisiert aus:
				Berechnet %				Gefunden %				
				C	H	N	Cl iono- gen	C	H	N	Cl iono- gen	
		HCl C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> Cl	171–173	68,45	7,82		11,23	68,37	6,98		11,30	Alkohol-Essigester
		HCl C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	194	59,63	5,32	13,04		59,50	5,26	12,97		Alkohol-Essigester
		HCl C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O	137–141	56,48	5,63	12,35	10,42	56,45	5,96	12,39	10,41	Alkohol-Essigester
		B. C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> HCl C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> Cl	144–147 209–211				11,55	9,74		11,18	9,70	Alkohol Alkohol-Essigester
		HCl C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> Cl	247–249	71,10	5,97	12,44		70,92	5,85	12,50		Alkohol-Essigester
		HCl C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> Cl	207–209				10,50				10,71	Alkohol-Essigester

p, m'-Ditolylamin scheint nicht beschrieben zu sein; es wurde auf die gleiche Weise aus Acet-m-toluidid und p-Bromtoluol, Pottasche, Kupfer und Kaliumjodid jedoch unter Rückfluss hergestellt. Sdp. 127–129°/0,02 mm.

$C_{14}H_{15}N$	Ber. C 85,23	H 7,66	N 7,10%
	Gef. „ 84,78	„ 7,57	„ 6,89%

p, p'-Ditolylamin wurde aus p-Toluidin und p-Toluidin-hydrochlorid hergestellt nach *de Laire, Girard & Chapoteaut*<sup>1)</sup>, sowie nach *Rumpf*<sup>2)</sup>.

m, m'-Ditolylamin stellten wir analog der p-Verbindung dar, vergleiche auch *Cosack*<sup>3)</sup>.

p- und m-Chlor-diphenylamin liessen sich mit dem *Ullmann-Goldberg*'schen Verfahren nach *Wieland & Wecker*<sup>4)</sup> gewinnen.

p-Phenyl-diphenylamin wurde aus p-Bromdiphenyl und Acetanilid in analoger Weise wie die Chlorderivate hergestellt<sup>5)</sup>.

Für Phenyl- $\alpha$ -naphthylamin und Phenyl- $\beta$ -naphthylamin schlugen wir den Weg von *Hodgson*<sup>6)</sup> ein.

### E. Verknüpfung mit heterocyclisch substituierten Aminen (Tab. 5).

2-[N-Phenyl- $\alpha$ -pyridyl-aminomethyl]-imidazolin. 17,02 g (0,1 Mol)  $\alpha$ -Phenylaminopyridin, gelöst in 150 cm<sup>3</sup> abs. Benzol, wurden mit 5 g pulverisiertem Natriumamid 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Unter Abspaltung von Ammoniak bildete sich das Natriumsalz des  $\alpha$ -Phenylamino-pyridins. Aus 18,61 g (0,12 Mol) Chlormethyl-imidazolin-hydrochlorid setzten wir die Base mit 50-proz. Kalilauge unter Eiskühlung frei, nahmen sie in Benzol auf und tropften sie nach gründlichem Trocknen bei einer Innentemperatur von 60° zur erhaltenen Suspension des Natriumsalzes von  $\alpha$ -Phenylaminopyridin. Nach zweistündigem Erhitzen unter Rückfluss wurde gekühlt, mit Wasser versetzt und im Scheidtrichter erst mit Wasser, dann mit der berechneten Menge 1-n. Essigsäure ausgezogen. Aus dem essigsäuren Auszug schieden wir mit eiskalter Pottaschelösung die Base ab und nahmen sie in Benzol auf, woraus wir durch Kristallisation aus Essigester das 2-[N-Phenyl- $\alpha$ -pyridyl-aminomethyl]-imidazolin vom Smp. 135–136° gewannen.

Aus der Base liess sich mit der berechneten Menge alkoholischer Salzsäure das Monohydrochlorid darstellen, das nach Kristallisation aus Alkohol-Essigester den Smp. 202–204° zeigte.

$\alpha$ -Phenylaminopyridin stellten wir nach *Wibaut*<sup>7)</sup> und das  $\alpha$ -(p-Methoxyphenyl)-aminopyridin (Sdp. 135–142°/0,05 mm) analog aus  $\alpha$ -Brompyridin, p-Anisidin und Kaliumcarbonat her<sup>8)</sup>.

2-[N-(p-Oxy-phenyl)- $\alpha$ -pyridyl-aminomethyl]-imidazolin. Durch die Lösung von 14,0 g 2-[N-(p-Methoxy-phenyl)- $\alpha$ -pyridyl-aminomethyl]-imidazolin in 250 cm<sup>3</sup> o-Dichlorbenzol leiteten wir bei 150° während 5 Stunden unter Rühren trockenes Salzsäuregas. Das harte Reaktionsprodukt wurde vom o-Dichlorbenzol getrennt, im Mörser zerrieben und mit absolutem Alkohol ausgekocht. Durch Lösen des Rückstandes in 80-proz. Alkohol und Versetzen mit Essigester liess sich ein kristallines Produkt erhalten, das einen Smp. von 238–241° zeigte. Es ist das Dihydrochlorid des 2-[N-(p-Oxy-phenyl)- $\alpha$ -pyridyl-aminomethyl]-imidazolins.

<sup>1)</sup> *G. de Laire, Ch. Girard & P. Chapoteaut, A. 140, 346 (1866).*

<sup>2)</sup> *P. Rumpf, Bl. 7, 634 (1940).*

<sup>3)</sup> *J. Cosack, B. 13, 1091 (1880).*

<sup>4)</sup> *H. Wieland & A. Wecker, B. 55, 1813 (1922).*









<sup>5)</sup> Vgl. auch *J. Piccard, Am. Soc. 48, 2878 (1926).*

<sup>6)</sup> *H. H. Hodgson & E. Marsden, Soc. 1938, 1181.*

<sup>7)</sup> *J. P. Wibaut & G. Tilman, Rec. 52, 987 (1933).*

<sup>8)</sup> Vgl. auch *O. Fischer, B. 35, 3674 (1902).*

Tabelle 5.  
Verknüpfung mit heterocyclisch substituierten Aminen.

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>		Bruttoformel	Smp. (°C)	Analysenresultate										Um- kristallisiert aus:		
					Berechnet %					Gefunden %							
					C	H	N	S	Cl iono- gen	C	H	N	S	Cl iono- gen			
		B. HCl	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> N <sub>4</sub> Cl	135-136 202-204	71,40 62,38	6,39 5,93	22,21				12,28	71,34 62,30	6,29 5,85	22,42		12,06	Essigester Alkohol- Essigester
CH <sub>3</sub> O- 		B. HCl	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> ON <sub>4</sub> C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> ON <sub>4</sub> Cl	102 151-154	68,06 60,28	6,43 6,01	19,85					67,74 60,09	6,10 6,18	20,02			Essigester Alkohol- Essigester
HO- 		2 HCl	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> ON <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	238-241	52,79	5,32					20,78	52,62	5,48			20,73	Alkohol- Essigester
	-CH <sub>2</sub> - 	HCl	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> SCl	213-214	58,52	5,89	13,65	10,41	11,52	58,26	6,06	13,61	10,63	11,64			i-Propanol

**Tabelle 6.**

Verknüpfung mit Aminen, bei denen R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> ringförmig verbunden sind.

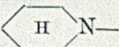
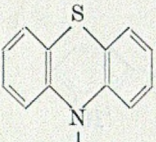
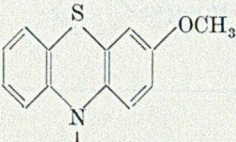
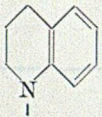
		Bruttoformel	Smp. (°C)	Analysenresultate								Umkristallisiert aus:
				Berechnet %				Gefunden %				
				C	H	N	Cl iono- gen	C	H	N	Cl iono- gen	
	B.	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub>	84–85	64,63	10,25	25,13		64,65	10,26	25,32		(Sdp. 140–142°/ 10 mm)
	HCl	C <sub>9</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> Cl	190–191	53,06	8,91	20,63	17,41	52,97	8,80	20,56	17,41	Alkohol-Äther
	HCl	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>3</sub> SCl, H <sub>2</sub> O	241–243	57,22	5,40	12,51	10,56	57,40	5,44	12,52	10,37	Alkohol-Essigester
	HCl	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> ON <sub>3</sub> SCl	211–213			12,08	10,19			12,20	10,53	Alkohol-Essigester
	HCl	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> Cl	262–263	62,02	7,21	16,69	14,08	62,46	7,32	16,95	13,98	Wasser

Tabelle 7.  
Homologe der Aminomethyl-imidazoline.

	Bruttoformel	Smp. (°C)	Analysenresultate								Umkristallisiert aus:	
			Berechnet %				Gefunden %					
			C	H	N	Cl iono- gen	C	H	N	Cl iono- gen		
	HCl	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> N <sub>3</sub> Cl	206-207	58,53	7,15	18,62	15,71	58,43	7,12	18,84	15,73	Alkohol-Essig- ester
	HCl	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> Cl	231-233	60,11	7,57	17,53	14,79	59,99	7,57	17,74	14,62	i-Propanol
	HCl	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> Cl	210-212	60,11	7,57	17,53	14,79	60,29	7,35	17,76	14,58	i-Propanol
	HCl	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> Cl	196-197	69,18	7,33	12,74		68,90	7,41	12,73		Alkohol-Essig- ester
	HCl	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> Cl	208	66,31	6,96		12,23	66,19	6,74		12,20	Alkohol

### F. Verknüpfung mit Aminen, bei denen $R_1$ und $R_2$ ringförmig verbunden sind (Tab. 6).

2-[N-Phenthiazinyl-methyl]-imidazolin. 49,8 g (0,25 Mol) Phenthiazin<sup>1)</sup> und 31,0 g (0,2 Mol) 2-Chlormethyl-imidazolin-hydrochlorid wurden in 200 cm<sup>3</sup> o-Dichlorbenzol 12 Stunden unter Rühren bei 150° erhitzt. Man verdünnte mit Äther und zog mehrfach mit Wasser aus. Aus den wässerigen Anteilen fielen sandige Kristalle aus. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol-Essigester schmolz das so erhaltene 2-[N-Phenthiazinyl-methyl]-imidazolin-hydrochlorid bei 241–243°. Auch beim Trocknen im Hochvakuum liess sich 1 Molekel Kristallwasser nicht entfernen.

### G. Homologe der Aminomethyl-imidazoline (Tab. 7).

2-[ $\alpha$ -Phenyl-aminoäthyl]-imidazolin. 33,8 g (0,2 Mol) 2-[ $\alpha$ -Chloräthyl]-imidazolin-hydrochlorid, 46,5 g (0,5 Mol) Anilin und 1 g Natriumjodid erhitzen wir in Stickstoffatmosphäre während 5 Stunden in einem Ölbad von 135–145°. Nach Abkühlen auf etwa 80° wurde die Schmelze mit 300 cm<sup>3</sup> Wasser verflüssigt, dann unter Kühlung mit Eis mit 85 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge versetzt und das ausgeschiedene Anilin mit Äther ausgezogen. Man dampfte die wässrige Lösung im Vakuum ein, zuletzt unter Zugabe von Alkohol, und brachte aus dem Rückstand das 2-[ $\alpha$ -Phenyl-aminoäthyl]-imidazolin-hydrochlorid mit siedendem Alkohol in Lösung. Das daraus gewonnene und aus i-Propanol umkristallisierte Hydrochlorid schmolz bei 206–207°. In Wasser und in Alkohol ist es leicht löslich.

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

### Zusammenfassung.

Es wurde eine grosse Zahl Aminoalkyl-imidazoline durch Umsetzung von Chloralkyl-imidazolinen mit Basen der aliphatischen, aromatischen und heterocyclischen Reihe dargestellt. Manche Vertreter zeigen ausgeprägte pharmakologische Eigenschaften, z.B. das 2-[N-Phenyl-N-benzyl-aminomethyl]-imidazolin („Antistin“), das 2-[Phenyl-aminomethyl]-imidazolin („Otrivin“) und das 2-[N-p-Tolyl-N-(m'-oxy-phenyl)-aminomethyl]-imidazolin („Regitin“).

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

---

<sup>1)</sup> A. Lannung, Chem. Abstr. 35, 5253<sup>4</sup> (1941); F. Kehrman & J. Dardel, B. 55, 2346 (1922).

**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.)

Journal of Scientific and Industrial Research, published by the *Council of Scientific and Industrial Research*, India. Vol. 9, No. 1, January 1950; A, 36 p.; B, 26 p 18,5×25 cm. Monthly issues. Annual subscription Rs. 9 (inland); 18 sh. (foreign); single copy: Re. 1 (inland); 2 sh. (foreign).

The Tohoku Journal of Experimental Medicine incorporating. Arbeiten aus dem anatomischen Institut der Kaiserlich-Japanischen Inivernität zu Sendai and Mitteilungen über allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie. Editorial Board *H. Masamune, K. Motokawa, Y. Satake*. Vol. 51, Nos. 1—2, October 31; 1949. 205 p., 17,5×24,5 cm. Published by the Tohoku University, Sendai, Japan; sold by *Maruzen Company, Ltd.*, Tokyo. Three to four volumes of 4 numbers a year. Subscription per volume \$ 5.50 (foreign).

Folia Pharmaceutica. Folya Farmasötika. Editeur: *Mâlik Zâfir*. Vol. I, n<sup>o</sup> 6, 15 mai 1950. 10 pages, 17×24 cm. Istamboul. Prix: 10 Kurus.





## ABKÜRZUNGEN

## ABREVIATIONS

## ABBREVIAZIONI

A.	...	...	...	Liebig's Annalen der Chemie
Am.	...	...	...	American chemical Journal
Am. Soc.	...	...	...	Journal of the American chemical Society
Angew. Ch.	...	...	...	Angewandte Chemie (Fortsetzung von: Die Chemie)
Anal. chim. acta	...	...	...	Analytica Chimica Acta
Ann. chim.	...	...	...	Annales de chimie
Ann. physique	...	...	...	Annales de physique
Ann. Physik	...	...	...	Annalen der Physik
Arch. Sci. phys. nat.	...	...	...	Archives des Sciences physiques et naturelles
Arch. Pharm.	...	...	...	Archiv der Pharmazie
B.	...	...	...	Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft
Bl.	...	...	...	Bulletin de la Société chimique de France
Biochem. J.	...	...	...	The Biochemical Journal
Bioch. Z.	...	...	...	Biochemische Zeitschrift
C.	...	...	...	Chemisches Zentralblatt
C. r.	...	...	...	Comptes rendus de l'Académie des Sciences, Paris
Chim.	...	...	...	Chimica
Exper.	...	...	...	Experientia
Frdl.	...	...	...	Friedländer's Fortschritte der Teerfarbenfabrikation
G.	...	...	...	Gazzetta chimica italiana
Helv.	...	...	...	Helvetica chimica acta
Helv. med. acta	...	...	...	Helvetica medica acta
Helv. phys. acta	...	...	...	Helvetica physica acta
Helv. physiol. pharmacol. acta	...	...	...	Helvetica physiologica et pharmacologica acta
J. Biol. Chem.	...	...	...	Journal of Biological Chemistry
J. Chim. phys.	...	...	...	Journal de chimie physique
J. Org. Chem.	...	...	...	Journal of Organic Chemistry
J. pr.	...	...	...	Journal für praktische Chemie
J. Soc. Chem. Ind.	...	...	...	Journal of the Society of Chemical Industry
Koll. Z.	...	...	...	Kolloid-Zeitschrift
M.	...	...	...	Monatshefte für Chemie
Mikroch.	...	...	...	Mikrochemie vereinigt mit Microchimica Acta
Mitt. Lebensmittelunters. Hyg.	...	...	...	Mitt. a. d. Gebiete d. Lebensmitteluntersuchung u. Hygiene
Pharm. acta Helv.	...	...	...	Pharmaceutica acta Helvetiae
R.	...	...	...	Recueil des travaux chimiques des Pays-Bas
Soc.	...	...	...	Journal of the chemical Society of London
Trans. Faraday Soc.	...	...	...	Transactions of the Faraday Society
Z. anal. Ch.	...	...	...	Zeitschrift für analytische Chemie
Z. anorg. Ch.	...	...	...	Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie
Z. El. Ch.	...	...	...	Zeitschrift für Elektrochemie
Z. Kr.	...	...	...	Zeitschrift für Krystallographie
Z. physikal. Ch.	...	...	...	Zeitschrift für physikalische Chemie
Z. physiol. Ch.	...	...	...	Zeitschrift für physiologische Chemie
Ž. obsč. Chim.	...	...	...	Journal de Chimie générale (russe)
Ž. prikl. Chim.	...	...	...	Journal de Chimie appliquée (russe)
Ж	...	...	...	Journal de la Société physico-chimique russe

Die Autoren sind dringend gebeten, bei allen Literaturzitaten anzugeben:

1. Titel der Zeitschrift in obenstehender Abkürzung.
2. Evtl. Serienzahl in eckiger Klammer.
3. Bandzahl unterstrichen.
4. Seitenzahl.
5. Jahreszahl in runder Klammer.

Les auteurs sont instamment priés d'indiquer leurs sources comme suit:

1. titre abrégé du périodique selon liste ci-dessus.
2. numéro éventuel de la série entre crochets.
3. numéro du volume, souligné.
4. page.
5. année, entre parenthèses ordinaires.

Gli autori sono espressamente pregati di fare le citazioni nel seguente modo:

- 1° titolo della rivista secondo abbreviazioni sopra indicati.
- 2° event. numero della serie fra parentesi quadra.
- 3° numero del volume, sottolineato.
- 4° pagina.
- 5° annata in parentesi com.

Zum Beispiel:

Par exemple:

Per esempio:

J. pr. [2] 22, 476 (1880); Bl. [3] 17, 474 (1897).

# Mikroanalysen

Bestimmung von: Kohlenstoff und Wasserstoff - Stickstoff (gasvolumetrisch und massanalytisch) - Halogene - Schwefel - Phosphor - Methoxyl-, Aethoxyl- und Acetylgruppen - Doppelbindungszahl (Mikrohydrierung) - aktiver Wasserstoff (Mikro-Zerewitinoff) - Molekulargewicht (kryoskopische Methode)

Modernste apparative Ausrüstung - vieljährige Erfahrung

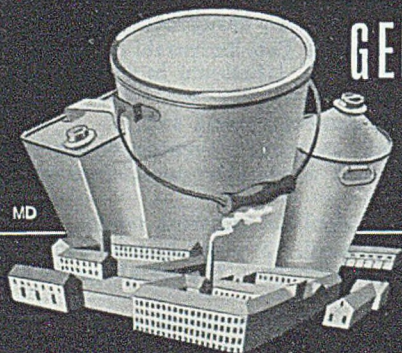
MIKROANALYTISCHES LABORATORIUM BRUGG  
(Schweiz)

Stäblistrasse 25

Aug. Peisker-Ritter

Tel. (056) 4 17 01

*Sicheres für Qualitätsdrucke*  
**SCHWITTER A.G.**  
BASEL / ZÜRICH



## GEBR. HOFFMANN THUN

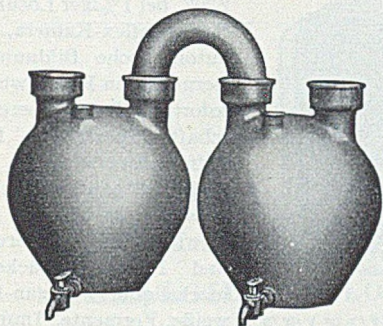
Tel. 23436 Thun

Blechpackungen in jeder Grösse  
und Ausführung — Kartonnagen —  
Blechersatz METALLO-Dosen

# STEINZEUG EMBRACH

## Gefäße, Apparate, Auskleidungen

aus säurefesten, dichten, keramischen Materialien



### CHEMISCHES STEINZEUG

für stärkste chemische Beanspruchung bei Temperaturen bis ca. 40–50° C.

### EMBRACHIT

Spezialmasse mit erhöhter Temperaturwechselbeständigkeit, bewährt bis über 100° C.

### THERMOSIL

wärmeleitende Spezialmasse mit 3–10facher Wärmeleitfähigkeit von Porzellan.

## STEINZEUGFABRIK EMBRACH AG.

Embrach (Kt. Zürich)

Telefon: 96 23 21

# EXPERIENTIA

MONATSSCHRIFT FÜR DAS GESAMTE GEBIET DER NATURWISSENSCHAFT  
REVUE MENSUELLE DES SCIENCES PURES ET APPLIQUÉES  
RIVISTA MENSILE DI SCIENZE PURE E APPLICATE  
MONTHLY JOURNAL OF PURE AND APPLIED SCIENCE

Editores: A. v. Muralt, Bern; L. Ruzicka, Zürich; J. Weigle, Genève;  
Redactor: H. Mislin, Basel.

«Experientia» publiziert naturwissenschaftliche Aufsätze in vier Hauptsprachen, welche meist Übersichten von allgemeinem Interesse oder solche spezielleren Charakters darstellen, um den gegenwärtigen Stand der Forschung eines bestimmten Fachgebietes aufzuzeigen.

«Experientia» bringt kurze Mitteilungen innerhalb zweier Monate zur Veröffentlichung. Die Autoren sichern sich damit die Priorität, und die internationale Leserschaft wird über wirklich aktuelle Forschungsgebiete auf dem laufenden gehalten.

Die Buchbesprechungen in «Experientia» bringen kritische Auseinandersetzungen mit den Verfassern und damit ebenfalls wertvolle wissenschaftliche Anregung.

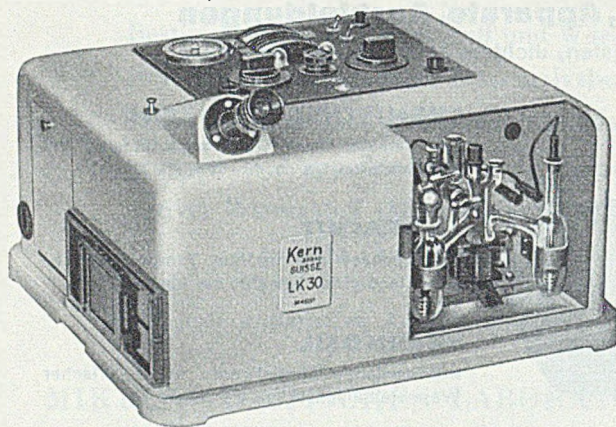
Die Rubrik der Information berichtet über das wissenschaftliche Leben, über Kongresse und Symposien, über neue Institute und Expeditionen von allg. Bedeutung.

Abonnementspreis: Ausland Fr. 28.–, Inland Fr. 24.–, Einzelnummer Fr. 2.50  
Verl. Sie bitte unter Hinweisung auf diese Anzeige die Zustellung einer Probenummer!

VERLAG BIRKHÄUSER © BASEL (SCHWEIZ)

# Mikro-Elektrophoreseapparat Kern LK 30

mit interferometrischer Ausmessung der Konzentrationsstufen (nach Labhart und Staub)



Benötigte Lösungsmenge 0,4 cm<sup>3</sup>. Genauigkeit ca. 2,5% bei 1%iger Lösung. Spiegelreflex-Kamera, automatische Bildnummerierung, kein Thermostat, sofortige Betriebsbereitschaft, Spezialzelle für Diffusionsversuche. Maße: 40 × 46 × 28 cm, Gewicht: 24 kg. Anwendungen: Serum und Plasma, Rückenmarkslquor, Organ-Eiweiße, Fermente, Immunisierungsvorgänge, Chemie der Hochmolekularen usw.

Prospekt Med. 505/3 auf Verlangen.

## KERN & Co. AG. AARAU

Werkstätten für Präzisions-Mechanik und Optik – Gegründet 1819 – Tel. (064) 2 11 12

Prof. Dr. Emil Abderhalden, Zürich

## LEHRBUCH DER PHYSIOLOGISCHEN CHEMIE

Sechszwanzigste, vollständig neu bearbeitete und stark erweiterte Auflage.  
544 Seiten mit 83 Abbildungen. Leinen Fr. 32.—.

Ein Meisterwerk, das nun schon seit mehreren Jahrzehnten unzähligen Studierenden der Medizin und der Naturwissenschaften die Grundlagen der Biochemie vermittelt. Das Werk gehört mit Recht zu den verbreitetsten Lehrbüchern in deutscher Sprache. Durch die lebendige und eigenartige Darstellung des Stoffes vermag es nicht nur bei den Studierenden für das Fach besonderes Interesse zu erwecken, es gibt auch dem Arzt und Biochemiker mannigfaltige Anregung zu eigener Forschung. Da der Autor, wie er im Vorwort hervorhebt, in seinem Lehrbuch nicht Einzelwissen vermitteln will und dieses kein Nachschlagewerk sein soll, wird der Stoff — ganz anders als in sonstigen Lehrbüchern — in Form von Vorlesungen außerordentlich anschaulich und flüssig behandelt. So steht mit dem vollständig neu bearbeiteten und stark erweiterten Werk nicht nur den Studierenden der Medizin, sondern allen an physiologisch-chemischen Problemen Interessierten wieder ein modernes, weitgehendes Anforderungen entsprechendes Lehrbuch in deutscher Sprache zur Verfügung, das gewiß weiteste Verbreitung finden wird.

«Zeitschrift für Vitamin-, Hormon- und Fermentforschung», Wien

In jeder Buchhandlung erhältlich

**BENNO SCHWABE & CO · VERLAG · BASEL**



# SANDOZ A.G.

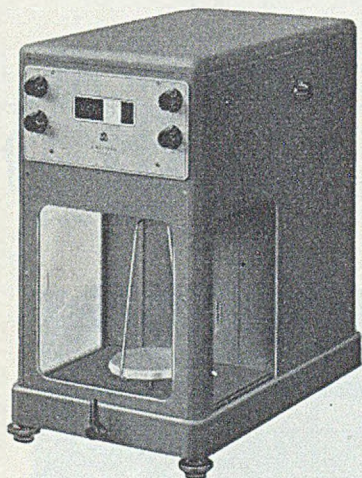
## BASEL

**ANILINFARBSTOFFE**  
für alle Fasern, in allen Echtheitsgraden

**HILFSPRODUKTE**  
für die Färberei und Ausrüstung von Textilien, Leder und Papier

**PHARMAZEUTISCHE SPEZIALPRÄPARATE**  
**ALKALOIDE, CHLOROPHYLL UND ANDERE**  
**FEINCHEMIKALIEN**

**SCHÄDLINGSBEKÄMPFUNGSMITTEL**  
für Obst-, Wein-, Garten- und Feldbau



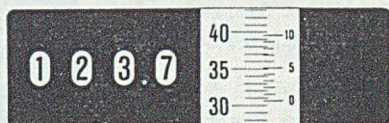
Der anspruchsvolle Chemiker bevorzugt  
die bestbewährte

## METTLER - Analysenwaage

Schweizer-Fabrikat

mit den besondern Vorzügen:

- automatische Gewichtsauflage bis 200 g
- grosser optischer Bereich von 115 mg
- konstante Belastung des Waagbalkens, d.h. gleichbleibende Empfindlichkeit im ganzen Wägebereich
- Ablesung des Resultates von einer einzigen Skala



Gewicht = 123,7306 g

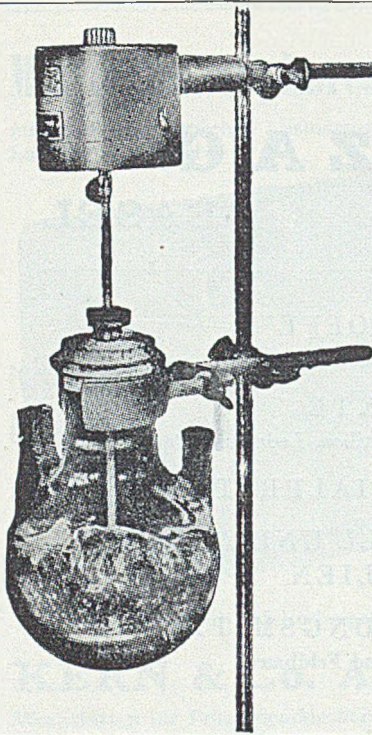
### E. METTLER, Zürich 1

Fabrik für Analysenwaagen

Pelikanstrasse 19 - Tel. 051 / 25 25 70

- **genau - schnell - sicher - einfach**
- **erstklassiger Service-Dienst**

Verlangen Sie Offerte oder unverbindliche Demonstration



# Vibro-Mischer

Mod. E 1

Patente Dr. Ing. Hans Müller, Zürich

**Neues Rühr- und Emulgierwerk  
für Laboratorien**

Vorteile: Keine rotierenden Teile  
keine Führungen und Lager  
keine Stopfbüchsen  
keine Quecksilberschlüsse  
keine Überhitzungen an Heizflächen  
Intensive Mischung und Rührung  
Homogene Verteilung ungelöster Stoffe  
Beschleunigung chemischer Reaktionen  
Verhinderung von Reaktionsverzügen  
Enorme Zeitersparnis, da sofort montiert  
Umwälzung in achsialer u. radialer Richtung

Besichtigung und Demonstration in unserem Versuchslaboratorium

**AG. FÜR CHEMIE-APPARATEBAU  
ZÜRICH**

Telephon 284918

Scheuchzerstr. 71



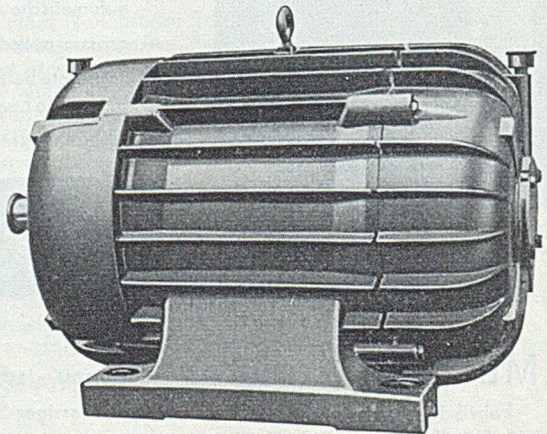
**E.M.B. Elektromotorenbau AG.**  
Birsfelden (Schweiz)

## Fuss-, Flansch- und Getriebemotoren

für erhöhte Ansprüche  
der chemischen Industrie

ventilierte oder  
geschlossene Bauart

Spezial feuchtigkeits-  
und säurebeständige  
Imprägnierung



# Mikroanalysen Med. chem. Analysen

*prompte und zuverlässige Ausführung*

Gegründet 1930

Mikroanalytisches und  
Med. chem. Laboratorium

**Dr. R. Dietrich**  
Zürich 2, Gartenstrasse 14

## Aktiengesellschaft **Stehle & Gutknecht** Sulzer-Zentralheizungen

Bärenfelserstr. 40-47

**Basel**

Telephon 24.952

Spezialfabrik für Zentralheizungen aller Systeme: Warmwasserheizungen, Fernheizungen, Pumpenheizungen, Etagenheizungen, Nieder- und Hochdruck-Dampfheizungen, Abwärmeverwertungsanlagen, Ventilatoren, Warmluftheizungen, Trocknereien, Trockenschrankfabrikation, Warmwasserbereitungen, Heisswasserheizungen für Industrie, Hotels, Restaurants und Krankenhäuser etc.

Feuerungen für Koks, Koksgruess, Oel oder Gas • Grosse Neuheit: „Strahlungsheizung“



**DURAND & HUGUENIN S. A.**  
**BÂLE (SUISSE)**

Colorants et produits spéciaux pour  
l'impression et la teinture grand teint

*Indigosols* (marque déposée)

*Colorants au chrome*

*Colorants Perchrome*

*Colorants Acétyles*

*Colorants Polyacétyles*

*Colorants pour Aluminium*

*Produits auxiliaires*

# Creusets et Capsules en Platine

Vente et échange aux meilleures conditions  
Stock important - livraisons rapides

*La durée des ustensiles de platine dépend  
de leur emploi judicieux et de la qualité  
du platine.*

*L'Usine Genevoise de Dégrossissage  
d'or est la seule maison fabricant des creu-  
sets et des capsules en Platine-Rhodium  
chimiquement pur fondu et coulé dans le  
vide.*

**USINE GENEVOISE DE  
DÉGROSSISSAGE D'OR**

**Genève**

**Tél. (022) 4 32 37**



# DECISA

FABRIKATION CHEMISCHER PRODUKTE

BACHWIESENSTR. 106 **ZÜRICH** TELEPHON (051) 52 25 61

Unsere neuen Fein-Chemikalien:

*p*-Acetylamino-benzaldehyd-thiosemicarbazon

Akrylsäure, -aethylester und -nitril

Methakrylsäure und -methylester

$\beta$ -Brompropionsäure, -aethylester und -nitril

Thioglykolsäure und deren Ester

Ammonium-, Calcium- und Natrium-thioglykolat

Furfurylmercaptan (Koffeearomatisierung)

Glutarsäure, -diäthylester und -monoäthylester

$\alpha$ -Methylglutarsäure und -diäthylester

l(+)-, d(-)- und dl-Glutaminsäure

Natriumglutamat (Geschmacksstoff)

Linolsäure und deren Ester (Vitamin F)

Lävulinsäure und -aethylester, Calcium-lävulinat

Tetraäthylthiuram-disulfid

8-Oxychinolin

*p*-Nitrobenzoylchlorid

Sonderanfertigungen sind unsere Spezialität

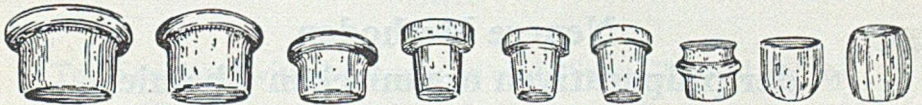
Bitte, verlangen Sie unsere Produkten- und Preisliste



Korkfabrik  
Laufen

**HANS SCHEIDEGGER AG. LAUFEN**

Telephon  
(061) 7 90 22



## WERTHEMANN & Co.

(vorm. Werthemann, Botty & Co.)



SPEZIALHAUS FÜR  
LABORATORIUMSBEDARF

**BASEL 12**

neues Domizil: **MITTLERE STRASSE 190**

neue Telephon-Nummer (061) 2 08 44

*Ludwig und Adelheid Kofler*

## **Mikro-Methoden zur Kennzeichnung organischer Stoffe und Stoffgemische**

1945 – 205 Seiten mit 109 Abbildungen und zahlreichen Tabellen – Halbleinen  
DM 14. –

«Die glanzvollen Arbeiten des Forscherpaares Kofler haben seit langem das Interesse der chemischen Fachwelt in starkem Masse auf sich gelenkt. Das hier in den Mittelpunkt einer neuen Untersuchungstechnik gestellte Mikroskop wurde zur Lösung analytischer Aufgaben herangezogen, die man als ebenso geistreich wie elegant bezeichnen darf...»

Tschirch in «Dtsch. Chem.-Zeitschr.», 2. Jg., Heft 1/2, 1950.

×

*Karl Lohmann*

## **Anleitungen zum physiologisch-chemischen Praktikum**

1948 – 204 Seiten mit 13 Abbildungen – Halbleinen DM 7. –

«Dies kleine Buch bietet mehr, als sein Titel verrät, und leitet nicht nur zur praktischen Ausführung aller wichtigen physiologisch-chemischen Reaktionen an. Wer es durchstudiert oder im Praktikum neben der in dem betreffenden Institut üblichen Anleitung benützt, arbeitet sich an Hand der praktischen Aufgaben in anschaulicher Weise in die ganze physiologische Chemie ein... Auch der Fachkollege wird manchen Gewinn aus der Erfahrung in Praxis und Lehre ziehen, die in dem Buche niedergelegt ist...»

K. Felix in «Angew. Chem.», 62. Jg., Heft 4, 1950.

×

## **Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie**

Herausgegeben von *Wilhelm Foerst*

Dritte, unveränderte Auflage 1949 – VIII und 570 Seiten – Halbleinen DM 10.40

«... Über den Wert dieser nun in 3. Auflage erscheinenden Sammlung braucht kein Wort verloren zu werden, denn der Mangel an einer Berücksichtigung 'neuerer präparativer Methoden' in der gängigen Nachschlageliteratur ist offensichtlich... Es erscheint dem Referenten als das verdienstvolle Werk von W. Foerst, dass er eine in jeder Hinsicht glückliche Auswahl getroffen hat...»

F. Kainer in «Chemiker-Zeitung», 74. Jg., Heft 9, 1950.

**VERLAG CHEMIE, GMBH - WEINHEIM/BERGSTRASSE**

*Reprint of the outstanding Swiss Journal  
in the field of chemistry*

---

# Helvetica Chimica Acta

Volumes 1—14 / Basel, 1918—31  
15,264 pages

Cloth bound, set, \$ 350.00

Single volumes, paper bound, \$ 25.00 each

---

Volumes 15—24 / Basel, 1932—41

Single volumes, paper bound, \$ 25.00 each

---

To be reprinted with the permission of the Swiss Chemical Society  
provided sufficient orders are received

---

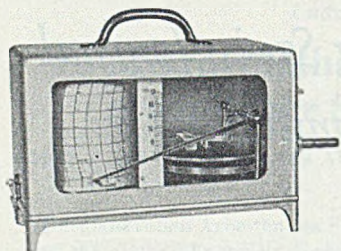
JOHNSON REPRINT CORPORATION

125 East Twenty-Third Street

New York 10, New York

# Druck-, Temperatur- und Feuchtigkeitsmesser

*für Anzeige und Registrierung*



liefern wir in jeder gewünschten Ausführung.  
Die Anpassung an Ihren Betrieb ist unsere  
Spezialität.

**HÄNNI & CIE. A.G. JEGENSTORF**

## THE CHEMICAL SOCIETY

BURLINGTON HOUSE, LONDON W. 1.

President: Professor C. N. Hinshelwood Sc. D., F. R. S.

The Chemical Society was founded in 1841 in London and Fellowship is open to all men and women who are interested in Chemistry and wish to keep in touch with its advances.

Its chief object is to foster original research in Chemistry and to facilitate the discussion and dissemination of new knowledge in all branches of the Science.

Fellows are elected by Council on the recommendation, from personal knowledge, of not less than three Fellows of the Society, but in the case of a candidate not resident in Great Britain and Northern Ireland who is unable to obtain signatures of three Fellows of the Society, the Council is empowered to accept a form signed from personal knowledge by one Fellow of the Society.

Fellows who have paid the annual subscription of £3.0.0 have the following privileges:

1. To receive any three of the following publications without extra charge
  - (a) Monthly Journal of The Chemical Society
  - (b) British Abstracts AI, General, Physical and Inorganic Chemistry
  - (c) British Abstracts AII, Organic
  - (d) British Abstracts AIII, Physiology and Biochemistry including Anatomy
  - (e) Annual Reports on the Progress of Chemistry
  - (f) Reprints of Lectures, published in the Journal.
2. To attend all meetings, discussions and lectures of the Society and to introduce two guests.
3. To use the Society's Library.
4. To apply for grants from the Society's Research Fund.
5. To submit papers for publication in the Society's Journal.

Fellows under the age of 25 years who so wish may pay the annual subscription of £ 1.10s.0d. and enjoy full privileges of Fellowship except that there is a reduction in the number of publications to which they would be entitled.

Publications of the Society may be purchased by non Fellows at the following rates:

Journal of The Chemical Society	£ 3.15s.0d.	p. a.	post free
Annual Reports on the Progress of Chemistry	15s.0d.		post free

Further particulars may be obtained from the General Secretary of The Chemical Society, Burlington House, Piccadilly, London W. 1, England.

# CHIMIA

Herausgeber: Schweizerischer Chemiker-Verband, Zürich

Die Fachzeitschrift für den Chemiker

Aktuelle Veröffentlichungen über Forschung und Fortschritte  
in Wissenschaft und Technik

## Redaktionskommission

Prof. E. Cherbuliez, Dr ès sc.,  
Genève

Prof. Dr. W. Feitknecht, Bern

Dr. E. Jaag, Biel

Dr. O. Kaiser, Basel

Dr. A. Küng, Attisholz

G. Malet, Dr ès sc.,

Petit-Lancy (GE)

Prof. Dr. H. Mohler, Zürich

Prof. Dr. H. Pallmann, Zürich

Dr. Ch. Schweizer, Gersau

Dr. E. Stirnmann, Basel

Prof. Dr. A. v. Zeerleder,  
Neuhausen

Alle Zuschriften an die Redaktion sind erbeten an den Präsidenten: Prof. Dr. H. Mohler,  
Milchbuckstr. 54, Zürich

## Abonnementspreis

Fr. 20.— pro Jahr; für Mitglieder Fr. 15.—; Einzelheft Fr. 2.50

Zu beziehen durch den Schweizerischen Chemiker-Verband, Milchbuckstrasse 54, Zürich,  
durch die Firma H. R. Sauerländer & Co., Aarau, oder durch den Buchhandel

Anzeigenverwaltung: Mosse-Annoncen AG., Zürich-Basel

# ACTA CHEMICA SCANDINAVICA

Published by Chemical Societies in Denmark, Finland, Norway and Sweden

## Editorial Committees:

**Denmark:** J. A. Christiansen (Pres.), N. Bjerrum, S. K. Hagen, K. A. Jensen, A. Langseth, K. Linderstrom-Lang, K. J. Pedersen.

**Finland:** A. I. Virtanen (Pres.), K. Buch, P. Ekwall, S. Kilpi, N. J. Toivonen, E. Tommila.

**Norway:** O. Hassel (Pres.), A. Fölling, M. G. Raeder, N. A. Sörensen.

**Sweden:** K. Myrback (Pres.), H. Erdtman, J. A. Hedvall, L. Smith, The Svedberg, H. Theorell, A. Tiselius.

Acta Chemica Scandinavica publishes the majority of scientific work in general, physical, inorganic, organic chemistry and biochemistry carried out in Denmark, Finland, Norway and Sweden. 10 issues are published annually. The yearly volume contains about 1200 pages.

Annual subscription: Scandinavian countries, 30 swedish crowns or the local equivalent. Other countries; \$ 8:50 + postage. Orders should be placed with Einar Munksgaard, Nørregade 6, Copenhagen, Denmark, or any bookseller all over the world.

Editor-in-chief: Professor Karl Myrback, Biokemiska Institutet, Stockholm 6, Sweden.

Executive secretary: Fil. lic. Håkan Winberg, R 581, Södertälje, Sweden.

# Recueil des travaux chimiques des Pays-Bas.

Fondé en 1882 par

W. A. van Dorp, A. P. N. Franchimont, S. Hoogewerff,

E. Mulder et A. C. Oudemans

publié par la Société Chimique Néerlandaise.

Le « Recueil des travaux chimiques des Pays-Bas » n'accepte en général à l'impression que les communications des membres de la Société Chimique Néerlandaise, qui sont en même temps abonnés au Recueil. Pour faire partie de cette Société s'adresser au Secrétariat: Lange Voorhout 5, La Haye.

Le Recueil contient des travaux rédigés en français, anglais ou allemand et paraît autant que possible tous les mois (le 15 de chaque mois), sauf août et septembre, en livraisons de grandeur variable. On s'abonne chez les éditeurs D. B. Centen's Uitgeversmaatschappij, Sarphatikade 12, Amsterdam, et chez tous les librairies des Pays-Bas et de l'étranger. Le prix de l'abonnement est de 25.— florins pour les Pays-Bas et de 26.50 florins pour l'étranger. Les auteurs reçoivent gratis 75 tirés à part de leurs travaux.

Bureau de la Rédaction: Lange Voorhout 5, La Haye.

## *Journal of the Indian Chemical Society*

*Founded in 1924*

This Journal is published monthly under the patronage of the Indian Chemical Society and printed at the Calcutta University Press. The object of the Society is to cultivate and promote the cause of chemical science and allied branches of learning and to co-operate with other organisations and to publish original memoirs in chemistry and allied branches of science through the medium of the Society's organ.

The Society is open to all persons over 20 years of age or partnership firms or companies who are interested in or connected with chemical industries and chemical researches.

Annual subscription for Fellows	Rs. 16/-
Annual subscription for non-Fellows	Rs. 18/- (inland)
	Rs. 20/- (foreign)

The Journal publishes the majority of research work in both pure and applied chemistry carried out in various laboratories in India. 12 Issues of the Journal are published annually.

Since 1938 the Society publishes a quarterly industrial supplement "Industrial & News Edition", devoted to topics related to Chemical Industries. Annual subs. Rs. 8/-

All communications should be addressed to the Secretary, Indian Chemical Society, 92, Upper Circular Road, (P. O. Box No. 10857) Calcutta (India).

# HELVETICA CHIMICA ACTA

Sammelschachteln Preis Fr. 12.— pro Schachtel.

Einbinden kompletter Bände in zwei Halbbänden

Preis Fr. 24.— pro Band.

Separatabdruck auf Halbkarton der Tabelle Atomgewichte 1947  
aus Helv. 31, 974/975. Preis Fr. —.80 pro Exemplar.

Verlag HELVETICA CHIMICA ACTA

Telephon 28220

Basel 7

Postcheck V 10622

Zu kaufen gesucht  
möglichst komplette Serien:

HELVETICA CHIMICA ACTA

Angebote an:

Schweizerische Chemische Gesellschaft, Basel 7

# Aktiengesellschaft Verblendsteinfabrik Lausen

**Säurefeste Steine und Platten** für Auskleidung von Behältern, Rührwerken, Standen. - **Säurefeste Klinker** für Fabrikböden. - **Röhren und Rinnen aus Steinzeug** für Kanalisationen, Kappenabzüge etc. - **Säurefeste Filterplatten** porös und gelocht. - **Chamottesteine und Mörtel** bester Qualität für alle Verwendungszwecke. - **Hochfeuerfeste Steine** aus Abrasit und Carborundum. - **Säure- und feuerfeste Steine**. - **Glasierte Verblendsteine** für Badeanlagen, Toiletten, Fabrikationslokale. - **Füllringe jeder Art und Grösse**.

## HELVETICA CHIMICA ACTA

*General-Autorenregister der Bände XVI-XXX (1933-47) bearbeitet von  
Fr. Fichter (geheftet, Umfang 109 Seiten)*

---

*General-Autorenregister der Bände I-XV (1918-32) bearbeitet von  
G. Bonhôte (geheftet, Umfang 55 Seiten)*

Bezug durch Buchhandlungen  
und Verlag Helvetica Chimica Acta, Basel 7



## **Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie**

3. völlig neu gestaltete Auflage. Herausgegeben von Dr. Wilhelm Foerst. 13 Bände zu je etwa 900 Seiten und 1 Registerband. Über viertausend technische Abbildungen. Jährlich erscheinen 2 bis 3 Bände. Handbuchformat. Preis je Band in Halbleder zirka Fr. 88.-. Für Bestellungen bis zum Erscheinen des 1. Bandes Ende 1950 gilt ein um etwa 10% ermäßigter Vorbestellpreis für alle Bände.

## **Encyclopedia of Chemical Technology in 10 Bänden**

Herausgegeben von H. E. Kirk und D. F. Othmer. Erschienen sind Band I-IV. Im Laufe 1950 erscheinen Band V und VI. Preis pro Band, in Leinen gebunden, Sfr. 95.-.

## **Landolt-Börnstein, Zahlenwerte und Funktionen aus Physik, Chemie, Astronomie, Geophysik, Technik**

6. Auflage der „Physikalisch-chemischen Tabellen“. Herausgegeben von Arnold Eucken in vier Bänden. Erster Band: Atom- und Molekularphysik; 1. Teil: Atome und Ionen, etw 450 Seiten, erscheint im Juli 1950. In Moleskin geb. Fr. 138.60.

## **Beilsteins Handbuch der organischen Chemie**

Vierte Auflage. Zweites Ergänzungswerk. Die Literatur von 1920-1929 umfassend. Herausgegeben und bearbeitet von Friedrich Richter. 11. Band: Isocyclische Reihe. In Moleskin gebunden Fr. 107.80.

**WEPF & CO.** Buchhandlung **BASEL**  
und Antiquariat

Sengasse 5, Telefon (061) 4 78 95

Einige Produkte aus unserem Fabrikationsprogramm:

Schwefelsäure aller Konzentrationen, Salzsäure, Phosphorsäure - Mono-, Di- und Trinatriumphosphat, Natriumhexametaphosphat (Alcoxon) - Pyrophosphorsaures Natron, Aluminium-, Zink-, Kupfer- und Eisensulfat, Natriumsulfit, Natriumbisulfit, Silicagel, das neuzeitliche Trockenmittel

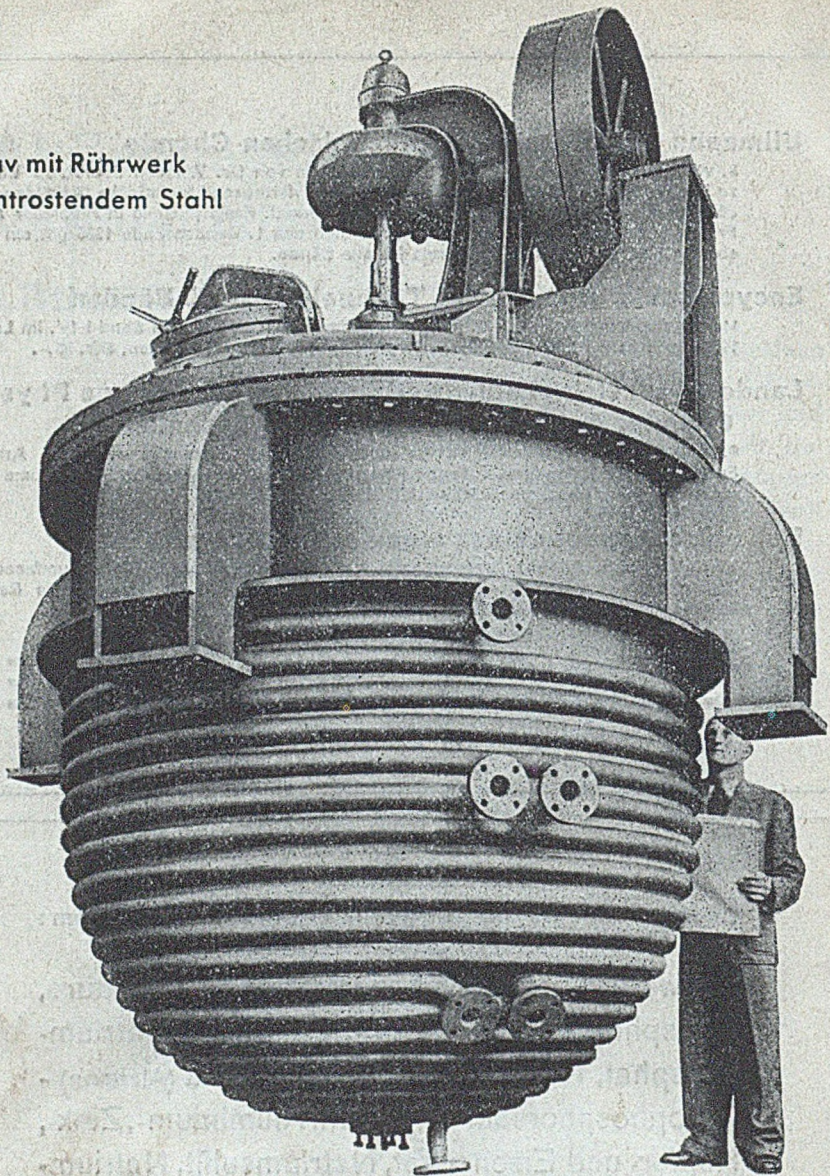
# **CHEMISCHE FABRIK UETIKON**

Gegründet 1818



Tel. (051) 92 93 01

Autoklav mit Rührwerk  
aus nichtrostendem Stahl



# SULZER

## Autoklaven, Rühr- und Mischwerke

Kleinautoklaven für alle Drücke und Temperaturen, für Laboratorien und Versuchsanstalten. Verdampferanlagen, Trockenschränke

**GEBRÜDER SULZER, AKTIENGESELLSCHAFT, WINTERTHUR**

Printed in Switzerland by E. Birkhäuser & Co. Ltd., Basle