

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN
DER CHEMIE



HERAUSGEGEBEN VON
HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 561 · HEFT 1

VERLAG CHEMIE · GMBH WEINHEIM/BERGSTR. · BERLIN

Liebigs Annalen der Chemie · Weinheim/Bergstr. 1948 · Band 561 · Heft 1 · Seiten 1-85

Inhalt

Günther Endres, Hertha Bumbacher und Ellen Rohr, Über die Zellatmungsgröße aerober Bakterien	1
Hans Herloff Inhoffen, Ferdinand Bohlmann und Käthe Bartram, Synthesen in der Carotinoid-Reihe, I. Kondensationen von β -Jonon und homologen Ketonen mit Oxalester. (Mit 4 Figuren im Text)	13
Hans Herloff Inhoffen, Horst Pommer und Ferdinand Bohlmann, Synthesen in der Carotinoid-Reihe, II. Über die Synthese eines Kohlenwasserstoffes $C_{30}H_{42}$	26
Oskar Süss, Synthetische Versuche in der Penicillin-Reihe (II). Versuche zum synthetischen Aufbau des Penicillin-Gerüsts	31
Theodor Wieland, Edgar Fischer und Franz Moewus, Natriumskatylsulfonat, ein Antagonist von Heteroauxin beim Wurzelwachstum. (Mit 1 Figur im Text)	47
Max Bockmühl und Gustav Ehrhart, Über eine neue Klasse von spasmolytisch und analgetisch wirkenden Verbindungen, I	52

Mitarbeiter dieses Heftes: Dr. Max Bockmühl, geb. 2. 9. 1882 Barmen; Prof. Dr. Günther Endres, geb. 21. 7. 1905 Mannheim; Prof. Dr. Hans Herloff Inhoffen, geb. 9. 3. 1906 Döhren (Hann.); Dr. Oskar Süss, geb. 9. 4. 1903 Hähenschweiler (Krs. Pirmasens); Prof. Dr. Theodor Wieland, geb. 5. 6. 1913 München.

Für die Herren Mitarbeiter zur Beachtung

Eine wissenschaftliche Zeitschrift kann bei gleichen Herstellungskosten ihren Lesern um so mehr bringen, je knapper die einzelnen Beiträge in der Abfassung gehalten sind. Kürze der Darstellung ist dem Verständnis förderlicher als ungenügende Weitschweifigkeit. Auf lange historische Einleitungen, wiederholte Beschreibung schon geschilderter Operationen, auf die liebevolle Charakterisierung an sich nebensächlicher Substanzen aus parallelen Reihen sollte verzichtet werden. Hier ist gedrängte Zusammenfassung im Lapidarstil am Platze.

Die Redaktion behält sich vor, Manuskripte, die den angedeuteten Grundsätzen entgegenlaufen, dem Autor zur Kürzung zurückzusenden.

Abhandlungen, deren Inhalt, wenn auch nur teilweise, schon an anderer Stelle veröffentlicht worden ist oder veröffentlicht werden soll, werden nicht aufgenommen.

Es wird besonders gebeten, die Korrekturen rasch zu erledigen. Nur dann ist das schnelle Erscheinen der Abhandlungen gewährleistet. Verzögerte Korrekturen führen zur Zurückstellung des betr. Beitrags.

Zusammengesetzte Namen der Übersichtigkeit wegen schon im Manuskript unter Anwendung von Trennungsstrichen wiedergegeben werden, z. B. Methyl-naphtyl-ke-ton, nicht „Methylnaphtylketon“.

Formeln, die wiederkehren, werden zweckmäßig mit römischen Ziffern numeriert, die einen einfachen Hinweis gestatten.

Bei der Wiedergabe der Analysen ist im allgemeinen von der Anführung der Bezugzahlen Abstand zu nehmen.

Zitate von Zeitschriften werden nach dem jetzt allgemein eingeführten Brauch abgekürzt.

Die Redaktion

Liebigs Annalen erscheinen in Bänden zu je drei Heften. Die Redaktion besorgt Prof. Heinrich Wieland, (13b) Starnberg Obb., Schießstättstraße 12.

50 Sonderabzüge werden den Verfassern umsonst geliefert; eine größere Zahl kann zur Zeit wegen Papiermangels nur in Ausnahmefällen geliefert werden.

Abonnementspreis je Band 15,— DM. zuzügl. Versandkosten.

Copyright 1947 by Verlag Chemie, GmbH., (Lizenz US-W-1113 Eduard Kreuzhage) Weinheim/Bergstr. und Berlin — Printed in Germany — Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten.

JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

561. Band

Über die Zellatmungsgröße aerober Bakterien

Von *Günther Endres*, *Hertha Bumbacher* und *Ellen Rohr*

(Aus dem Chemischen Staatsinstitut der Universität Hamburg)

Mit 3 Figuren im Text

[Eingelaufen am 26. April 1948]

Als Maß für die Atmungsintensität lebender Zellen dient die Atmungsgröße, die den stündlichen Sauerstoffverbrauch in mm^3 einer Zellmenge angibt, deren Trockengewicht 1 mg beträgt:

$$Q_{O_2} = \frac{\text{mm}^3 \text{ O}_2\text{-Verbrauch}}{\text{mg Zelltrockengewicht} \cdot \text{Stunde}}$$

Ohne Zweifel ist die Atmungsgröße Q_{O_2} für vergleichende Betrachtungen über den Sauerstoffverbrauch lebender Zellen von großem Nutzen. In- des vermag dieser Quotient nicht über den Sauerstoffumsatz einer Einzelzelle Auskunft zu geben. Es wird durch die Bestimmung von Q_{O_2} nur das relative Verhältnis der Atmungsintensitäten, bezogen auf das Trockengewicht des organischen Materials, klargestellt, nicht aber die Atmungsintensität einer Einzelzelle — die „Zellatmungsgröße“ — ermittelt. Diese Größe definieren wir durch den Quotienten:

$$Z_{O_2} = \frac{\text{Zahl der veratmeten O}_2\text{-Moleküle}}{\text{Zahl der Zellen} \cdot \text{Sekunde}}$$

Die Zellatmungsgröße Z_{O_2} gibt demnach den Verbrauch von Sauerstoffmolekülen einer Zelle pro Sekunde an.

Die Frage, ob die Einzelzelle als solche eine sinnvolle Bezugsgröße für bakterielle StoffwechsellLeistungen darstellt, möchten wir bejahen. Die Schizomycetenzelle ist ein selbständiger Organismus, dessen Lebensäußerungen nicht auf eine willkürlich gewählte physikalische Einheit, etwa auf das Trockengewicht oder das Volumen oder die Oberfläche der Mikroben bezogen werden sollte. Obgleich in jungen Kulturen alle Entwicklungsstadien vielfältig nebeneinander vorkommen, will es uns scheinen, als ob die Durchschnittszelle als Bezugsgröße die biologischen Zusammenhänge, d. h. die natürlichen Koppelungen zwischen Organismus und seinen Stoffwechselfvorgängen besonders deutlich erkennen ließe.

In der Literatur haben vor allem Rahn¹⁾, Viehovever²⁾ und Engel³⁾ über Stoffwechsellumsätze einer Bakterienzelle berichtet. Die Atmungsintensität einer Zelle wurde, soweit wir feststellen konnten, noch nicht gemessen, wohl aber die sogenannte Stundengärleistung einiger Mikroben experimentell bestimmt. Unter dieser Größe wird diejenige Menge eines Stoffwechselproduktes verstanden, die von der durchschnittlichen Einzelzelle in der Stunde produziert wird. Rahn fand für *Bact. acidi lactis* eine mittlere Gärleistung von $18 \cdot 10^{-10}$ mg Milchsäure ($2 \cdot 10^{-14}$ Mol) in der Stunde, was annähernd dem Eigengewicht der Durchschnittszelle des Milchsäurebildners entsprach. Für *Nitrosomonas europaea* Winogradsky beobachtete Engel eine stündliche Nitritbildung von $3 \cdot 10^{-15}$ Mol N_2O_3 pro Zelle.

Der methodische Weg der Autoren war folgender: In einer Bakteriensuspension mit sehr kleiner bekannter Zellzahl wurde unter optimalen Wachstumsbedingungen nach etwa 1—2 Tagen die Vermehrung und gleichzeitig die Konzentration des ausgeschiedenen Stoffwechselproduktes bestimmt. Die für den festgestellten Umsatz verantwortliche Zellzahl wurde aus dem Anfangs- und Endkeimgehalt berechnet unter der Voraussetzung, daß sich sämtliche Bakterien ständig entsprechend der Zunahme einer geometrischen Reihe durch Zweiteilung vermehren.

Wir haben ein anderes Verfahren angewandt, indem wir die Atmung sehr dichter Suspensionen bekannten Keimgehalts während relativ kurzer Versuchszeit (30—60 Minuten) gemessen haben. Die Versuchsbedingungen waren infolge des Fehlens einer N-Quelle in den Suspensionen so beschaffen, daß eine Vermehrung nicht von Einfluß werden konnte. Die Atmungsintensität einer Durchschnittszelle war deshalb durch den O_2 -Verbrauch der Suspension dividiert durch die Zellzahl gegeben.

I

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die Zellatmungsgröße von *Bakt. Coli* und *Staph. aureus*.

Es ist bekannt, daß die Atmungsintensität der Bakterien von vielen Faktoren, u. a. von dem Alter der Kulturen, von der Zusammensetzung der Nährlösung, von dem p_H , von der Temperatur abhängig ist. Diese Einflüsse haben wir untersucht, um über die optimalen Bedingungen für die Bestimmung von Q_{O_2} und Z_{O_2} Klarheit zu haben.

Der Zusammenhang zwischen dem Alter der Bakterien-Kulturen und der Atmungsgröße ist der Tab. 1 zu entnehmen. Die Züchtung der Keime sowie die Versuchstechnik sind im experimentellen Teil beschrieben.

1) Zentralbl. f. Bakt. II, 32, 375 (1912); Journ. of Bact. 19, 383 (1930).

2) Zentralbl. f. Bakt. II, 39, 209 (1913/14).

3) Archiv f. Mikrobiologie 1, 445 (1930).

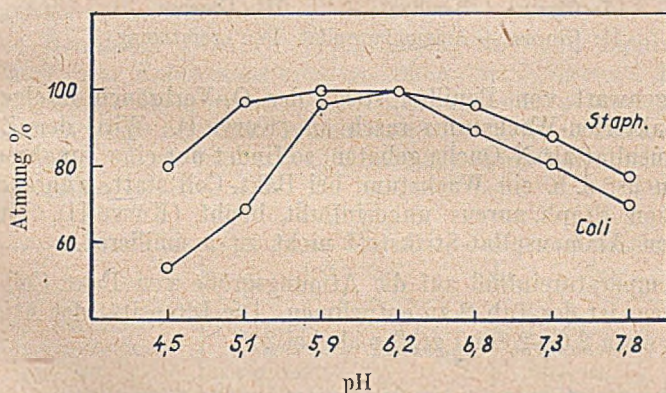
Tab. 1

Alter der Kulturen in Stunden	Bakt. Coli	Staph. aureus
	Q _{O₂}	Q _{O₂}
12	576	192
24	403	133
48	216	68
72	96	51

Die starke Abnahme der Atmungsintensität hat uns veranlaßt, für alle weiteren Versuche nur Bakterien-Kulturen zu verwenden, die höchstens 24 Stunden alt waren.

Der Einfluß des p_{H} der Suspensionen auf den O₂-Verbrauch läßt sich aus der Fig. 1 ablesen. Auf der Ordinate ist die Atmung in Prozenten des O₂-Verbrauches bei $p_{\text{H}} = 6,2$ angegeben.

Fig. 1



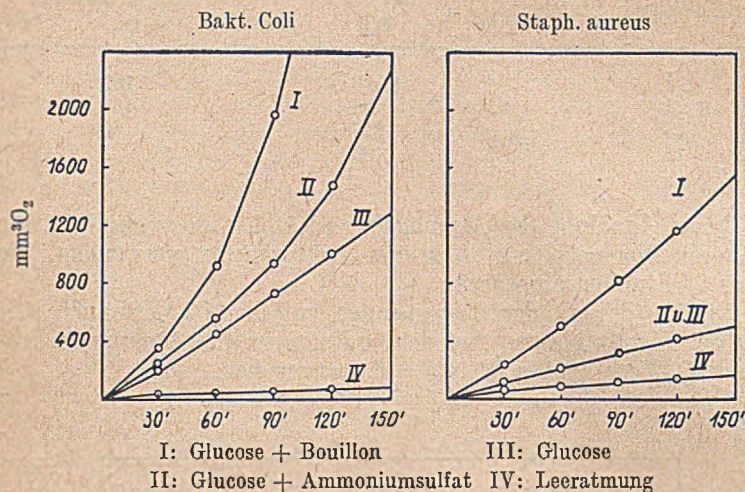
Staph. aureus besitzt ein breiteres, *Bact. Coli* ein schmäleres Atmungs-optimum im schwach sauren Gebiet. In der Folge haben wir alle Versuche bei $p_{\text{H}} = 6,2$ (Phosphat $\frac{m}{76}$) durchgeführt.

Als Substrat wurde in den Versuchsansätzen stets *Glucose* verwandt, das auch für die Zuchtlösungen als C-Quelle diente. Der O₂-Verbrauch von *Coli* und *Staph.* ist von dem *Glucose*gehalt der Suspensionen innerhalb des geprüften Bereiches $\frac{m}{500}$ bis $\frac{m}{5}$ unabhängig.

Die Atmung der *Coli*-Bakterien in *Glucose*-Lösung ($\frac{m}{15}$), die frei von assimilierbaren N-Verbindungen ist, bleibt innerhalb der üblichen Versuchszeit von 1—2 Stunden ziemlich gleichmäßig, während die der *Staphylokokken* allmählich abnimmt. (Kurve III, Fig. 2.) Die Diagramme der Fig. 2 geben den O₂-Verbrauch der beiden Zellarten bei 37°, bezogen auf 1 mg Bakterientrockensubstanz, wieder.

Fig. 2

Versuch Nr. 63 und 57



In Gegenwart von Bouillon steigt der O_2 -Verbrauch infolge des starken Bakterien-Wachstums rasch an (Kurve I). Wird den Zellen Ammoniumsulfat als N-Quelle geboten, so findet nur eine Zunahme des O_2 -Verbrauchs, d. h. ein Wachstum, bei Bakt. Coli statt, während die Atmung von Staph. aureus unbeeinflusst bleibt (Kurve II). Staph. vermag den Ammonsulfat-Stickstoff nicht zu assimilieren.

Der Temperatureinfluß auf die Atmungsgröße von Bakt. Coli und Staph. aureus ist der Tab. 2 zu entnehmen. Die Intensität der Atmung ist bei 37° etwa 2,6—2,8mal größer als bei 24° .

Tab. 2

Die Atmungsgröße (Mittelwerte) von 20—24 Stunden alten Kulturen.

p_H 6,2. Glucosegehalt m/15. Phosphatgehalt m/35

		24°	37°
Bakt. Coli	Zahl der Ansätze	24	20
	Q_{O_2}	143	406
Staph. aureus	Zahl der Ansätze	10	16
	Q_{O_2}	79	204

Die gefundenen Atmungsgrößen sind Mittelwerte von 20—24 Stunden alten Kulturen, gemessen in weitgehend N-freien Suspensionen während der 2. oder 3. halben Stunde der Versuche. Wie die beiden Kurven III in Figur 2 oder die Protokolle der Versuche 63 und 57 im experimentellen Teil belegen, findet während der

Versuchsdauer keine ins Gewicht fallende Zellvermehrung statt, ansonsten der O_2 -Verbrauch, ein empfindlicher Indikator für diesen Vorgang, angestiegen wäre.

Bei 37° verarbeitet Bakt. Coli, und zwar eine Keimmenge, deren Trockengewicht 1 mg beträgt, im Mittel 406 mm³ Sauerstoff in der Stunde. Der entsprechende Wert für Staph. aureus beträgt 204 mm³ O_2 . Diese in der Tabelle angegebenen Q_{O_2} -Werte, deren Abweichungen in den meisten Ansätzen weniger als $\pm 15\%$ betragen, sind unsere Basis für die Bestimmung der Zellatmungsgrößen.

II

Unter *Trockenkeimgehalt* verstehen wir das in 1 ccm Bakterien-suspension vorhandene Gewicht in mg an getrockneter (100°) Zellmasse.

Diese Größe läßt sich auf optischem Wege bestimmen, wenn der Zusammenhang zwischen dem Trockenkeimgehalt und der Trübung der Bakterien-suspensionen bekannt ist⁴⁾. Kennt man diese Abhängigkeit, so ergibt eine einfache Extinktionsmessung den jeweiligen Trockenkeimgehalt.

Die Beziehung zwischen Trockenkeimgehalt und Lichtabsorption wird durch das Experiment erhalten, indem man einerseits den Gehalt an Bakterientrockensubstanz einer dichten Zellsuspension auf gravimetrischem Wege ermittelt und andererseits die Extinktion einer Verdünnungsreihe dieser Suspension mißt. Ein solcher Versuch ist in Tab. 3 wiedergegeben.

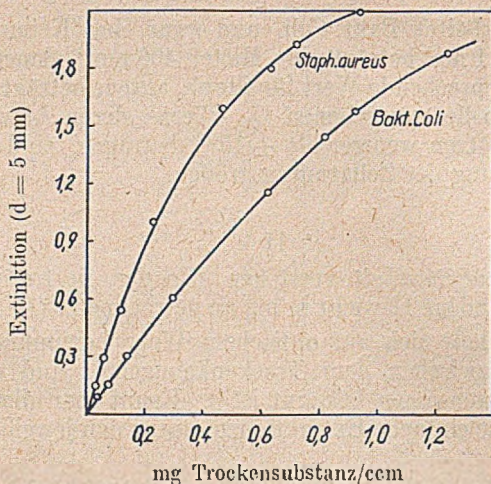
Tab. 3

10 ccm Bakterien-suspension verdünnt auf ccm	Bakt. Coli		Staph. aureus	
	Trockenkeimgehalt mg/ccm	Extinktion	Trockenkeimgehalt mg/ccm	Extinktion
10	1,233	1,85	0,94	2,13
13,3	0,925	1,58	0,71	1,92
15	0,823	1,45	0,63	1,80
20	0,617	1,15	0,47	1,58
40	0,308	0,59	0,23	0,99
80	0,154	0,31	0,12	0,54
160	0,077	0,15	0,06	0,30
320	0,038	0,08	0,03	0,16

Der Trockenkeimgehalt der Verdünnungen (Tab. 3) wurde aus dem gravimetrisch bestimmten Bakterientrockengewicht der unverdünnten Suspension berechnet. Die Extinktion der Verdünnungen wurde mit dem Stufenphotometer unter Verwendung des Filters S 53 und einer Küvette von 5 mm Schichtdicke gemessen. Eine größere Anzahl derartiger Versuchsergebnisse ist in den beiden sogenannten Eichkurven für Coli und Staph. zusammengefaßt, die in der Fig. 3 dargestellt sind.

⁴⁾ Günther Endres und Liese Kaufmann, A. 535, 3 (1938).

Fig. 3



Wie aus den Diagrammen der Fig. 3 abzulesen ist, steigt die Extinktion der Suspensionen für Coli bis etwa $E = 0,8$, für Staph. bis etwa $E = 0,5$ proportional des Trockenkeimgehaltes an. Bei dichten Suspensionen nimmt die Extinktion langsamer als der Trockenkeimgehalt zu. Eine Staph.-Suspension besitzt bei gleichem Trockenkeimgehalt eine wesentlich größere Lichtabsorption als eine Coli-Suspension, was zum Teil durch das gelbe Pigment der Kokken bedingt sein dürfte.

III

Unter der *Zellkonzentration* verstehen wir diejenige Anzahl Keime, die in 1 ccm Bakteriensuspension vorhanden ist. Für die Bestimmung der Zellatmungsgröße ist es notwendig, den Zusammenhang zwischen Zellkonzentration und Trockenkeimgehalt zu ermitteln. Es ist mit anderen Worten zu bestimmen, wieviel Keime in 1 mg Trockensubstanz enthalten sind.

Die Zellkonzentration haben wir nach bekanntem Verfahren festgestellt, indem wir zuerst die Suspensionen, deren Trockenkeimgehalt vorher gemessen war, auf das 10^6 — 10^8 fache mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnten. Alsdann wurden die in den extremen Verdünnungen noch vorhandenen Keime auf Agar-Platten ausgesät und schließlich die gewachsenen Kolonien gezählt.

In der Tab. 4 sind die Ergebnisse je eines Versuches mit Bakt. Coli und Staph. aureus wiedergegeben. In der ersten Spalte sind die jeweiligen Verdünnungen, in der zweiten und vierten Spalte die in 0,1 ccm der Verdünnungen vorhandenen Keime, d. h. die Anzahl der Kolonien, die nach dreitägigem Bebrüten auf den Agarplatten gewachsen waren, verzeichnet. Aus diesen Werten ist die Zellkonzentration der unverdünnten Suspension errechnet. (Spalte 3 und 5.)

Tab. 4

	Bakt. Coli		Staph. aureus	
Unverdünnte Suspension	Extinktion 1,06 Trockenkeimgehalt 0,56		Extinktion 1,68 Trockenkeimgehalt 0,52	
1 cem Suspension verdünnt auf cem	Keime in 0,1 cem	Zellkonz. der unverd. Susp.	Keime in 0,1 cem	Zellkonz. der unverd. Susp.
1,0·10 ⁶	247	2,5·10 ⁹	113	1,1·10 ⁹
2,0·10 ⁶	—	—	58	1,2·10 ⁹
3,3·10 ⁶	104	3,4·10 ⁹	36	1,2·10 ⁹
5,0·10 ⁶	—	—	20	1,0·10 ⁹
10,0·10 ⁶	31	3,1·10 ⁹	13	1,3·10 ⁹
33,0·10 ⁶	10	3,3·10 ⁹	—	—

Sind die Zellkonzentration und der Trockenkeimgehalt einer Suspension experimentell bestimmt, so läßt sich durch Division der beiden Größen die Anzahl der Keime, die in 1 mg Trockensubstanz enthalten sind, ermitteln. Wir nennen diesen Quotienten *Zellindex*, dessen reziproker Wert das Trockengewicht einer Zelle in mg angibt.

Zusammengefaßt bedeutet:

Trockenkeimgehalt = mg Bakterientrockensubstanz/cem

Zellkonzentration = Anzahl der Zellen/cem

Zellindex = Anzahl der Zellen/mg Bakterientrockensubstanz

1/Zellindex = Trockengewicht einer Zelle in mg.

Auf Grund mehrerer Bestimmungen fanden wir, daß eine Menge von 1 mg bei 100° getrockneter Coli-Zellen sich im Mittel aus 5,2 Milliarden Keimen zusammensetzt (Tab. 5). Dieser Wert für den Zellindex wird der Berechnung der Zellatmungsgröße zugrunde gelegt werden. Er steht in Übereinstimmung mit den Befunden von Mac Neal, Latzer und Kerr⁵⁾ aus dem Jahre 1909, die feststellten, daß 1 mg Trockensubstanz von Bakt. Coli aus 4,6—5,7·10⁹ Zellen besteht.

Tab. 5

	Zellkonzentration	Trockenkeimgehalt	Zellindex
<i>Bakt. Coli</i> (4 Versuchsreihen)	2,8·10 ⁹	0,58	4,8·10 ⁹
	3,1·10	0,56	5,5·10 ⁹
	2,9·10 ⁹	0,57	5,1·10 ⁹
	3,0·10 ⁹	0,56	5,3·10 ⁹
			} 5,2·10 ⁹
<i>Staph. aureus</i>	(1,2·10 ⁹)	0,52	(2,3·10 ⁹)

⁵⁾ Journ. of infect. Diseases, 6, 146 (1909).

Die gefundenen Werte für den Zellindex von *Staph. aureus* schwanken und sind nicht eindeutig. In der Tabelle 5 ist deshalb nur ein Versuchsergebnis angeführt. Aus den meisten Versuchen berechnet sich der Zellindex zu $2-3 \cdot 10^9$. Im folgenden Kapitel wird gezeigt, warum dieser Zellindex zu niedrig gefunden worden ist und mit dem Faktor 3—4 multipliziert werden muß.

IV

Aus mikroskopischer Messung ist die Größe von *Bakt. Coli* und *Staph. aureus* bekannt.

Bakt. Coli wird als ein Stäbchen von $2-4 \mu$ Länge und $0,4-0,8 \mu$ Breite beschrieben⁶⁾. Wenn wir die *Coli*-Zelle als einen Zylinder auffassen und als Mittelwerte eine Länge von 3μ und eine Breite von $0,6 \mu$ annehmen, so berechnet sich das Volumen eines Keimes zu: $\frac{\pi}{4} \cdot 0,6^2 \cdot 3 \mu^3 = 0,85 \cdot 10^{-9} \text{ mm}^3$. Unter Berücksichtigung des spezifischen Gewichtes lebender Zellen, das für *Paramácien* zu 1,09 bestimmt wurde⁷⁾, beträgt das durchschnittliche Lebendgewicht einer *Bakt. Coli*-Zelle $0,93 \cdot 10^{-9} \text{ mg}$.

Wir fanden (Tab. 5), daß 1 mg Bakterientrockensubstanz aus 5,2 Milliarden *Coli*-Zellen besteht. Aus dieser direkten Bestimmung des Zellindex ergibt sich für die Trockensubstanz eines einzigen Keimes ein Gewicht von $0,19 \cdot 10^{-9} \text{ mg}$, das sind etwa 20 % des Lebendgewichtes, welches aus dem Zellvolumen abgeleitet wurde. Augenscheinlich steht dieser Wert in vernünftiger Relation zu dem aus morphologischen Angaben ermittelten Lebendgewicht, eine Tatsache, die uns in Anbetracht der Verschiedenheit der benutzten experimentellen Wege bemerkenswert erscheint. C. H. Werkmann⁸⁾ fand den Prozentgehalt an Trockensubstanz bei den meisten untersuchten Bakterien zu etwa 15 %.

Die Kokken von *Staph. aureus* haben einen Durchmesser von $0,7-1,2 \mu$. Für $d = 1 \mu$ berechnet sich das Volumen eines *Staphylokokkus* zu $0,52 \cdot 10^{-9} \text{ mm}^3$, und dessen Lebendgewicht (spez. Gewicht = 1,1) zu $0,57 \cdot 10^{-9} \text{ mg}$.

Aus der Tab. 5 ist zu entnehmen, daß sich nach unseren Keimzahlbestimmungen 1 mg Trockensubstanz aus $2,3 \cdot 10^9$ *Staphylokokken*-Zellen zusammensetzen sollte. Auf Grund dieses Zellindexes müßte ein trockener Keim $0,43 \cdot 10^{-9} \text{ mg}$ wiegen. Dieses Trockengewicht, das beinahe an das aus dem Volumen der Kokken errechnete Lebendgewicht herankommt, ist ohne Zweifel beträchtlich zu hoch. Diese Diskrepanz läßt sich erklären.

Die *Staphylokokken* haben die charakteristische Eigenschaft, sich in flüssigen und festen Nährböden gern aneinander zu lagern. Man beobachtet im hängenden Tropfen oder im gefärbten Präparat neben einzelnen Individuen zumeist größere Haufen, die an die Form einer Weintraube denken lassen. Es scheint nun nicht möglich zu sein — wenigstens ist es uns trotz vieler Variationen in der Versuchstechnik nicht gelungen — sämtliche Keime einer *Staph.*-Suspension einzeln zur Aussaat zu

⁶⁾ Kolle-Hetsch, Experimentelle Bakteriologie, 8. Aufl. 1938, S. 167.
H. D. Bergey, Manual of determinative Bacteriology, London 1926.

⁷⁾ Hartmann, Allgemeine Biologie, 2. Aufl. 1933, Seite 36.

⁸⁾ Journ. of Bact. 14, 335 (1927).

bringen. Vielleicht sind auch nicht alle Keime angegangen. Der größere Teil der auf den Agarplatten gewachsenen Kolonien dürfte sich wahrscheinlich nicht aus einem, sondern aus einer Anzahl Keime gebildet haben; die Folge davon wäre, daß die Zellkonzentration der Staph.-Suspension stets zu niedrig und damit auch das Trockengewicht eines Keimes zu hoch gefunden würde.

Der offensichtlich zutreffende Wert für das Trockengewicht einer Staph. aureus-Zelle und für deren Zellindex läßt sich auf folgendem Weg gewinnen. Für Bakt. Coli beträgt das Trockengewicht etwa 20 % des Lebendgewichtes. Mit gutem Grund können wir unterstellen, daß dieses Verhältnis in etwa auch die richtige Proportion für die Staphylokokken wiedergibt. Da das Lebendgewicht einer Kokke auf Grund ihrer Durchschnittsgröße $0,57 \cdot 10^{-9}$ mg beträgt, ergibt sich für ihre Trockensubstanz ein Gewicht von $0,12 \cdot 10^{-9}$ mg (Tab. 6).

Tab. 6

	Bakt. Coli	Staph. aureus
Zellvolumen in mm^3	$0,85 \cdot 10^{-9}$	$0,52 \cdot 10^{-9}$
Trockengewicht einer Zelle (mg)	$0,19 \cdot 10^{-9}$	$0,12 \cdot 10^{-9}$
Lebendgewicht einer Zelle (mg)	$0,93 \cdot 10^{-9}$	$0,57 \cdot 10^{-9}$
Zellindex	$5,2 \cdot 10^9$	$8,4 \cdot 10^9$

Wiegt nun eine Staph.-Zelle in trockenem Zustand $0,12 \cdot 10^{-9}$ mg, so besteht 1 mg Trockensubstanz aus $8,4 \cdot 10^9$ Zellen. Dieser Wert für den Zellindex von Staphylokokken, den wir in Tab. 6 vermerkt haben, wird für die Berechnung der Zellatmungsgröße dienen.

V

Zwischen der Atmungsgröße und der Zellatmungsgröße besteht folgende Beziehung:

$$Z_{O_2} = \frac{Q_{O_2}}{\text{Zellindex}} \cdot k = \frac{\text{mm}^3 \text{ O}_2 \cdot \text{Trockengewicht einer Zelle}}{\text{mg Bakterientrockengewicht} \cdot \text{Stunde}} \cdot k$$

k ist ein Umrechnungsfaktor und hat den Wert: $\frac{6 \cdot 10^{17}}{3600 \cdot 22,4}$

Der Quotient: $Q_{O_2}/\text{Zellindex}$ gibt den O_2 -Verbrauch in mm^3 pro Stunde und Zelle an. Auf Grund unserer Meßergebnisse verbraucht eine Coli-Zelle bei 37° in der Stunde $406 : 5,2 \cdot 10^9 = 7,8 \cdot 10^{-8} \text{ mm}^3$ Sauerstoff. Für Staph. aureus ergibt sich eine stündliche Atmung von $2,4 \cdot 10^{-8} \text{ mm}^3$ Sauerstoff. Diese Atmungsintensität entspricht einem Verbrauch von 3,5 bzw. $1,1 \cdot 10^{-15}$ Mole O_2 pro Stunde und Zelle (Tab. 7, Spalte 3 und 4).

Tab. 7

	Bakt. Coli		Staph. aureus	
	24°	37°	24°	37°
1. Atmungsgröße Q_{O_2} .	143	406	79	204
2 Zellindex	$5,2 \cdot 10^9$	$5,2 \cdot 10^9$	$8,4 \cdot 10^9$	$8,4 \cdot 10^9$
3 mm^3 O_2 -Verbrauch pro Zelle u. Stunde .	$2,7 \cdot 10^{-8}$	$7,8 \cdot 10^{-8}$	$0,94 \cdot 10^{-8}$	$2,4 \cdot 10^{-8}$
4 Mole O_2 -Verbrauch pro Zelle u. Stunde .	$1,2 \cdot 10^{-15}$	$3,5 \cdot 10^{-15}$	$0,42 \cdot 10^{-15}$	$1,1 \cdot 10^{-15}$
5 Zellatmungsgröße Z_{O_2}	$2,0 \cdot 10^5$	$5,9 \cdot 10^5$	$0,7 \cdot 10^5$	$1,8 \cdot 10^5$

In der Spalte 5 der Tab. 7 ist die gesuchte Zellatmungsgröße von Coli und Staph. eingetragen. Diese Z_{O_2} -Werte sagen aus: Bei 37° werden in der Sekunde durch eine Bakt.Coli-Zelle 590 000 — durch eine Staph.aureus-Zelle 180 000 — Sauerstoff-Moleküle zur Oxydation der Ferroment des Atmungsfermentes benutzt.

Die Messungen stellen, durch die Methodik bedingt, Mittelwerte der Atmungsintensität sämtlicher Zellen eines Versuchsansatzes, bezogen auf eine Zelle, dar. Diese Durchschnittsleistung gilt für 20—24 Stunden alte Zellkulturen. Die Fehlergrenze der Z_{O_2} -Bestimmungen schätzen wir auf etwa 25 %.

Es ist instruktiv, die Zellatmungsgröße in Beziehung zu dem Zellvolumen und der Zellmasse zu setzen. Aus den Daten der Tab. 6 und 7 läßt sich leicht ermitteln, daß eine Bakt.Coli-Zelle bei 37° in 39 Sekunden — Staph. in 78" — ihr eigenes Volumen an Sauerstoff veratmet.

Eine andere Rechnung ergibt, daß eine Coli-Zelle innerhalb 1,7 Stunden eine O_2 -Menge bei 37° bewältigt, die ihrer Trockenzellmasse an Gewicht entspricht.

Des weiteren entwickelt eine Coli-Zelle, da der respiratorische Quotient angenähert = 1 zu setzen ist, in der Stunde $1,5 \cdot 10^{-10}$ mg Kohlensäure. Folglich werden $1,9 \cdot 10^{-10}$ mg CO_2 — eine Menge, die mit dem Trockengewicht eines Keimes übereinstimmt, — in etwa $1\frac{1}{4}$ Stunden ausgeschieden.

Um die fermentative Leistung zu veranschaulichen, sei erwähnt, daß 1 cem lebender Coli-Zellen ($1,1 \cdot 10^{12}$ Zellen) in der Stunde 4,1 mMol, das heißt 91 cem O_2 umzusetzen vermag.

Man kann abschätzen, daß sich eine Coli-Zelle, deren Trockengewicht $2 \cdot 10^{-10}$ mg beträgt, aus etwa 10^7 — 10^8 Molekülen (ohne H_2O) zusammensetzt. Ein Umsatz in dieser Größenordnung an O_2 - bzw. CO_2 -Molekülen wird durch eine Coli-Zelle in etwa 1 Minute bewirkt.

Als Substrat diente in unseren Versuchen Glucose. Aus dem Wert der Zellatmungsgröße läßt sich ableiten, daß eine Coli-Zelle bei 37° in der Sekunde 100 000 Glucose-Moleküle verbrennt und in dieser Zeit rund 10^{-16} Kcal. freisetzt.

Die Oberfläche eines Bakt. Coli beträgt $6,2 \cdot 10^{-6}$ mm². Es diffundieren demzufolge durch 1 qmm Zelloberfläche ständig $1,6 \cdot 10^{10}$ Glucose-Moleküle oder $2,5 \cdot 10^{-14}$ Mol Glucose pro Sekunde.

Für die meisten aeroben Bakterien dürfte die Zellatmungsgröße Werte zwischen 10^5 und 10^6 besitzen. Diese Atmungsintensität spiegelt eine bedeutende katalytische Leistung wider, die dem Organismus nur in untergeordnetem Ausmaß von Nutzen sein kann. Dies lehren eindringlich die gefundenen Relationen zwischen der Einzelzelle und ihrem Stoffwechsel. Die freigesetzte Energie wird zum größten Teil für die Zelle zwecklos vertan und muß in Form von Wärme nach außen abgegeben werden. Allein die Betrachtung des Kohlenstoffkreislaufes in der Natur scheint diesem Vorgang eine rationelle Deutung geben zu können. In diesen größeren Zusammenhang gestellt, wird die Zellatmungsgröße zu einem treffenden Ausdruck für die biologische Aufgabe der aeroben Mikroben, den oxydativen Abbau organischen Materials durchzuführen.

Experimenteller Teil

1. Gewinnung der Bakterien-Suspensionen. Die Stammkulturen von Bakt. Coli und Staph. aureus wurden in Traubenzuckerbouillon bei 37° gezüchtet und täglich überimpft. Die Kulturlösung hatte folgende Zusammensetzung: 20 g Glucose, 25 g Standard-Nährbouillon „Merck“, 1000 g aqua dest.

Die für die Versuche benötigten Bakterien wurden stets auf Schräg-Agar-Kulturen gezogen. Zusammensetzung: 20 g Agar, 10 g Fleischextrakt, 10 g Pepton, 5 g NaCl, 0,5 g Na₂CO₃, 1000 g dest. H₂O. Die sterilen Schräg-Agar-Röhrchen wurden mit einer 24 Stunden alten Stammkulturlösung übergossen und danach bei 37° bebrütet. Der gewachsene Bakterienrasen — etwa 20–24 Stunden alt — wurde mittels Platinöse vom Agar getrennt und in Leitungswasser suspendiert. Je nach der Stärke des Rasens und des gewünschten Trockenkeimgehalts wurden meist 5 bis 10 cem Wasser pro Röhrchen benötigt; nach kräftigem Schütteln wurde diese Aufschwemmung durch ein Faltenfilter filtriert.

2. Bestimmung des Trockenkeimgehaltes. Als Ausgangsmaterial diente zumeist 40 cem Bakteriensuspension, die aus dem Rasen von ca. 6 Schräg-Agar-Röhrchen gewonnen war.

Für die gravimetrische Trockengewichtsbestimmung wurden 30 cem Suspension bei 5 000 Touren zentrifugiert. Der Rückstand wurde in $\frac{1}{2}$ n-Schwefelsäure suspendiert und wieder zentrifugiert. Anschließend wurden die Bakterien noch zweimal mit Wasser gewaschen und wieder abgeschleudert. Der Niederschlag wurde alsdann quantitativ mit Wasser in eine kleine Glasschale überführt und zuerst bei 50° und alsdann bei 100° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Mit einem anderen Teil der Suspension wurde gleichzeitig eine Verdünnungsreihe hergestellt und die Extinktion der Lösung mit dem Pulfrichschen Stufenphotometer gemessen. Filter S 53 grün. Schichtdicke 5 mm.

Der jeweilige Gehalt der Verdünnungen an Bakterien-Trockensubstanz wurde aus der gravimetrischen Bestimmung des Trockenkeimgehaltes der unverdünnten Suspension berechnet und den Extinktionsmessungen gegenübergestellt. (Siehe Tab. 3). Die Meßkurven, die den Zusammenhang zwischen Trockenkeimgehalt und Extinktion wiedergeben, sind das Ergebnis von je 6 Versuchen mit Bakt. Coli und Staph. aureus.

3. Zellzahlbestimmung. Für die Ermittlung der Zellzahl einer Suspension, deren Trockenkeimgehalt photometrisch bestimmt war, wurde eine Verdünnungsreihe mit Leitungswasser bzw. physiologischer Kochsalzlösung hergestellt. Bis zu

einer Verdünnung von 1:10⁶ wurden zuerst dreimal je 1 ccm Suspension im Meßkolben auf 100 ccm und dann in kleinen Stufen weiter verdünnt. Zur guten Durchmischung wurde jede Verdünnung besonders kräftig geschüttelt und vor der Entnahme mit der Pipette mehrmals diese mit der Suspension ausgespült.

Die unverdünnte Bakteriensuspension enthielt durchschnittlich 2—3·10⁹ Keime. Die Aussaat erfolgte mit 0,1 ccm der auf das 10⁶—10⁸fache verdünnten Suspension, und zwar dadurch, daß entweder 0,1 ccm der Bakteriensuspension mit dem verflüssigten Agar zu einer Platte vergossen wurde oder dadurch, daß 0,1 ccm der Verdünnung gleichmäßig auf der Oberfläche des erstarrten Agars verteilt wurde. Wir gaben der letzteren Methode den Vorzug, da die erhaltenen Zellzahlen immer gleichmäßiger waren und stets etwas höher lagen. Es wurden 4 Platten ausgesät und die Zahl der gewachsenen Kolonien nach dreitägiger Bebrütung bestimmt. Sollen sich die Werte innerhalb einer Fehlergrenze von 20% bewegen, so ist ein rasches und gleichmäßiges Arbeiten erforderlich.

4. Bestimmung der Atmung. Die Messung des O₂-Verbrauches erfolgte nach der Methode von Barcroft-Warburg. Das Volumen der Gefäße betrug etwa 40 ccm, das der Versuchslösung (Bakteriensuspension + Zusätze) stets 10 ccm. Der Einsatz enthielt 0,5 ccm Kalilauge (50proz.). Bei sämtlichen Versuchen war der Gasraum der Gefäße mit Luft gefüllt. Die Schüttelgeschwindigkeit belief sich auf etwa 250 Richtungsänderungen pro Minute. Es hat sich als zweckmäßig erwiesen, die Bakteriensuspension in den Barcroft-Gefäßen etwa 30 Minuten, ohne den Sauerstoffverbrauch abzulesen, vorzuschütteln. Mißt man sofort nach dem Temperaturengleich die Atmung der Suspensionen, so findet man die Q_{O₂}-Werte in der ersten halben Stunde meist beträchtlich erhöht. Sie fallen erst in der 2. bis 4. Viertelstunde auf den Normalwert für Glucose ab. Die gemessenen Atmungsgrößen stellen einen Normalwert, nicht aber einen Maximalwert dar. Die anfänglich hohen Q_{O₂}-Werte dürften auf die Verbrennung zelleigener Substrate bzw. Intermediär-Produkte zurückzuführen sein.

Weitere Versuchseinzelheiten sind aus den Protokollen der Versuche 63 und 57 zu ersehen, deren Ergebnisse in Fig. 2 graphisch dargestellt worden sind.

Versuch 63

Bakt.Coli. 24 Stunden alte Kultur. Rasen eines Schrägagar-Röhrchens in 16 ccm H₂O dest. suspendiert. Extinktion 1,02. Keimdichte 0,54. Temperatur 37°. Gasraum: Luft. Einsatz 0,5 ccm KOH (50%). Vor Beginn der Ablesung wurden die Ansätze 35 Minuten vorgeschüttelt.

Ansatz Nr.	1	2	3	4
Bakterien-Suspension ccm	1	0,5	1	1
mg Trockengewicht	0,54	0,27	0,54	0,54
Glucoselösung (12proz.) ccm	1	1	1	0
m/7,5 Phosphat (p _H = 6,2) ccm	1	1	1	1
Bouillon (15proz.) ccm	—	1	—	1
m/10 (NH ₄) ₂ SO ₄ ccm	—	—	1	—
Leitungswasser ccm	7	6,5	6	8

Sauerstoffverbrauch in mm³ pro 1 mg Bakterientrockensubstanz

0'— 30'	205	334	246	32
30'— 60'	252	583	302	18
60'— 90'	262	1052	400	18
90'—120'	285	1620	536	12
120'—150'	268	—	780	16

Versuch 57

Staph. aureus. 20 Stunden alte Kultur. Bakterien-Suspension aus Rasen von 8 Schräg-Agar-Röhrchen in 20 ccm H₂O dest. Extinktion 1,92. Keimdichte 0,72. Temperatur 37°. Gasraum: Luft. Vor Beginn des Versuches wurden die Ansätze 30 Minuten vorgeschüttelt.

Ansatz-Nr.	1	2	3	4
Bakterien-Suspension ccm	2	2	2	2
mg Trockengewicht	1,44	1,44	1,44	1,44
Glucose-Lösung (12proz.) ccm	1	1	1	0
m/7,5 Phosphat (p _H = 6,2) ccm	1	1	1	1
Bouillon (15proz.) ccm	—	1	—	—
m/10 (NH ₄) ₂ SO ₄ ccm	—	—	1	—
Leitungswasser ccm	6	5	5	7

Sauerstoffverbrauch in mm³ pro 1 mg Bakterientrockensubstanz

0'— 30'	118	245	113	66
30'— 60'	108	262	102	47
60'— 90'	101	314	93	33
90'—120'	90	346	90	26
120'—150'	80	370	86	23

Synthesen in der Carotinoid-Reihe, I

Kondensationen von β -Jonon und homologen Ketonen
mit Oxalester¹⁾

Von Hans Herloff Inhoffen, Ferdinand Bohlmann und Käthe Bartram

(Aus dem Organisch-chemischen Institut der Technischen Hochschule Braunschweig)

Mit 4 Figuren im Text

[Eingelaufen am 8. Mai 1948]

Die Kondensation von Ketonen mit Oxalester ist in der Literatur wiederholt beschrieben²⁾. Im allgemeinen wird Na-Äthylat als Kondensationsmittel angewandt. Die Reaktion führt je nach den angewandten Versuchsbedingungen zu verschiedenen Endprodukten:

1. $R-CO-CH_3 + H_5C_2OOC-COOC_2H_5 \rightarrow R-CO-CH_2-CO-COOC_2H_5$
2. $2R-CO-CH_3 + H_5C_2OOC-COOC_2H_5 \rightarrow R-CO-CH_2-CO-CO-CH_2-CO-R$

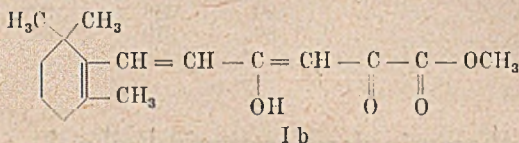
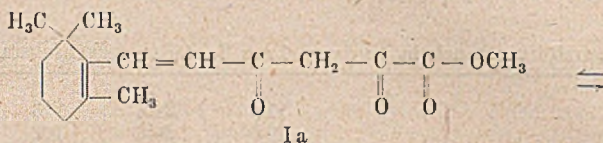
¹⁾ Verbindung I und VIII wurden von dem einen von uns (H. H. I.) in gemeinsamer Arbeit mit Arens und van Dorp in den Jahren 1943—1944 bei der Organon dargestellt. Ebenso das C₁₆-Keton, die C₁₇-Säure und das C₁₈-Keton, sowie die C₂₀-Säure, die sog. Vitamin A-Säure, vgl. Nature **160**, 189 (1947), 1. Absatz.

²⁾ B. **20**, 2181, **21**, 1134, **28**, 1206, **30**, 955, **39**, 1331, **55**, 2069, **59**, 500, **66**, 955. — A. **291**, 136.

Im ersten Falle arbeitet man im allgemeinen in alkoholischer Lösung mit Natriumalkoholat, während im zweiten Falle die Reaktion in Äther mit alkoholfreiem Äthylat durchgeführt wird.

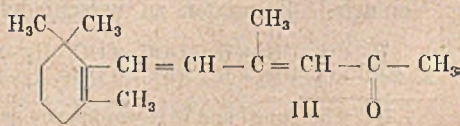
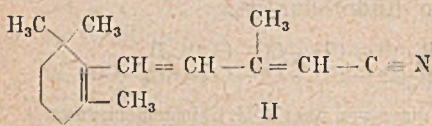
Mono-Kondensation mit Oxalester

Die Kondensation von Benzalacetone mit Oxalester³⁾ ist von Schiff durchgeführt worden. Überträgt man die Reaktionsbedingungen auf das β -Jonon, das die gleiche ungesättigte Seitenkette besitzt, so gelingt die Reaktion nicht. Führt man aber die Reaktion bei tiefen Temperaturen durch (-70°), so erhält man in guter Ausbeute das Mono-Kondensationsprodukt Ia bzw. Ib:



In methanolischer Lösung erfolgt Umesterung und es entsteht der Methylester. Das UV-Absorptionsspektrum des Esters zeigt ein breites Maximum bei $360 \text{ m}\mu$ (Fig. 1). Eine so langwellige Absorption ist nur denkbar, wenn man annimmt, daß der Ester als Enol vorliegt (Ib).

Als nächstes Keton in der Reihe wurde das C_{16} -Keton (III) mit Oxalester kondensiert. Dieses Keton ist bereits von Karrer⁴⁾, sowie in neuerer Zeit von Young, Andrews und Cristol⁵⁾ beschrieben worden. Die Autoren geben aber an, daß sie keine kristallisierten Derivate erhalten konnten. Zur Darstellung des C_{16} -Ketons kondensierten wir β -Jonon mit Cyanessigsäure zum β -Jonyliden-acetonitril (II)⁶⁾. Dieses wurde in Anisol mit CH_3MgJ umgesetzt.



³⁾ B. 31, 1308 (1898).

⁴⁾ Helv. 17, 3 (1934).

⁵⁾ Am. Soc. 66, 520 (1944).

⁶⁾ Wittig u. Hartmann, B 72, 1387 (1939).

Die Hochvakuumdestillation führt zu einem gelben Öl, das durch Behandlung mit Girard's Reagenz von nichtketonischen Anteilen befreit wurde. Eine weitere Reinigung wurde durch Chromatographie erzielt. Das so erhaltene gelbe Öl gibt in guter Ausbeute ein Semicarbazon vom Schmp. 165—66°; sein Spektrum ist in Fig. 2 dargestellt.

Wie zu erwarten war, ist das UV-Maximum im Vergleich zum β -Jonon-semicarbazon um etwa 25 $m\mu$ ins Langwellige verschoben (Fig. 2). Damit kann die Konstitution des C_{16} -Ketons als gesichert gelten. Dieses Keton wurde nun nach derselben Methode wie beim β -Jonon mit Oxalester kondensiert. Man erhält so den Methyl-ester (IV) vom Schmp. 135° in gelbbraunen Nadeln. Das UV-Absorptionsmaximum ist gegenüber dem entsprechenden Jonon-Kondensationsprodukt um 20 $m\mu$ ins Langwellige verschoben (Fig. 1).

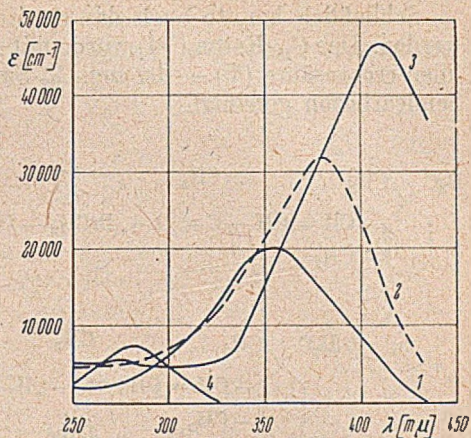
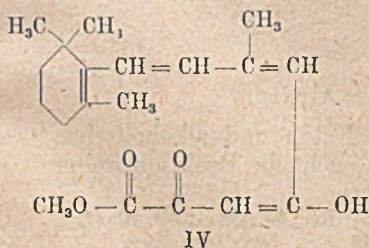


Fig. 1

- 1 = Mono-Jonon-oxalester
- 2 = Mono- C_{16} -Keton-oxalester
- 3 = Mono- C_{18} -Keton-oxalester
- 4 = Mono-Aceton-oxalester

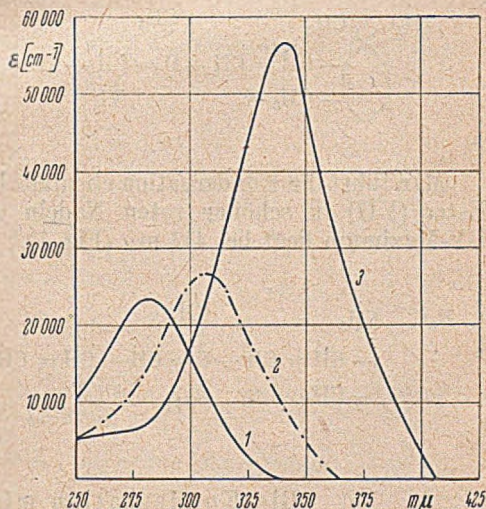
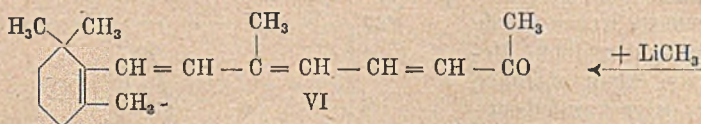
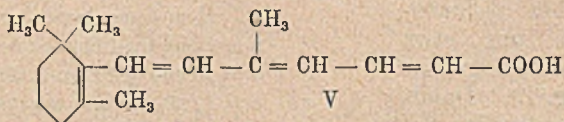
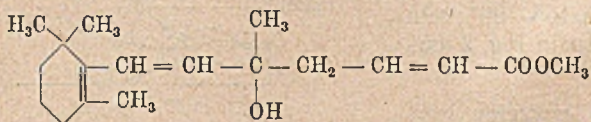
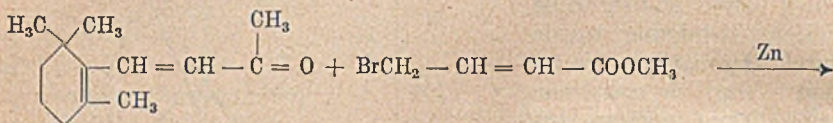


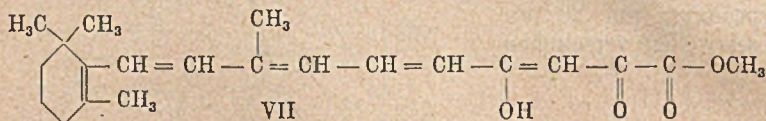
Fig. 2

- 1 = β -Jonon-semicarbazon
- 2 = C_{16} -Keton-semicarbazon
- 3 = C_{18} -Keton-semicarbazon

Schließlich konnte auch das C₁₈-Keton⁷⁾ mit Oxalester umgesetzt werden. Das C₁₈-Keton (VI) wurde mit Lithium-methyl aus der β -Jonyliden-crotonsäure (V) — der sog. C₁₇-Säure — hergestellt und über das Semicarbazon gereinigt.



Man führt die Kondensation ebenfalls bei -70° durch und erhält den Ester (VII) in schönen roten Nadeln vom Schmp. $110-111^\circ$. Das UV-Maximum liegt bei $411 \text{ m}\mu$ (Fig. 1).

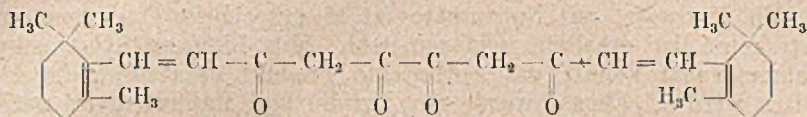


Bis-Kondensation mit Oxalester

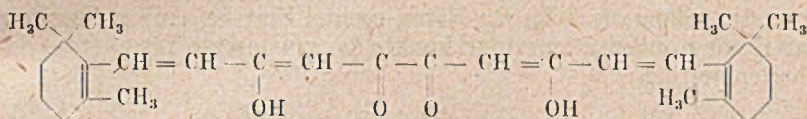
Führt man die Reaktion mit 2 Molen Keton und alkoholfreiem Natriumäthylat in absolutem Äther durch, so geht die Reaktion weiter

⁷⁾ Arens und van Dorp, Nature 157, 190 (1946); Rec. 65, 338 (1946). Karrer, Helv. 29, 704 (1946). Heilbron, J. Chem. Soc. 1946, 866. Vgl. auch Anm. 1.

zu Tetraketonen. So erhält man aus β -Jonon und Oxalester folgende Verbindung VIIIa bzw. VIIIb.



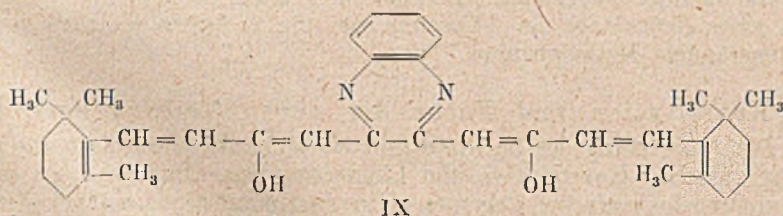
VIII a



VIII b

Die Substanz kristallisiert in gelborangen Nadeln vom Schmp. 155°. Auf Grund des UV-Spektrums (Fig. 3) muß man annehmen, daß auch hier die Dienolform (VIIIb) vorliegt. Zu der gleichen Verbindung gelangt man, wenn der Mono-jonon-oxalester (I) nochmals mit einem Mol β -Jonon kondensiert wird.

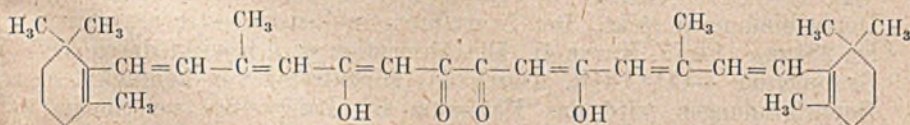
Die o-Diketongruppierung wurde durch Überführung in das *Chinoxalinderivat* (IX) nachgewiesen.



IX

Das Chinoxalin bildet hellrote Kristalle vom Schmp. 157–158° (UV-Maximum $\lambda = 415 \text{ m}\mu$ [$\epsilon = 46500$]).

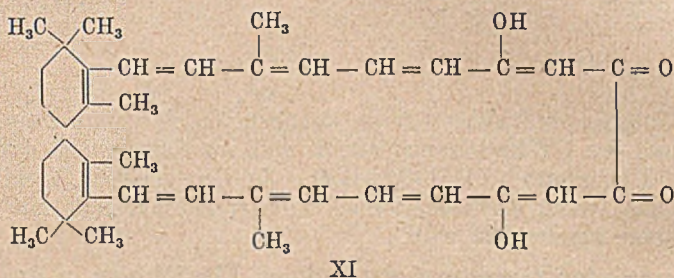
Die gleiche Reaktion führt beim C₁₆-Keton zur analogen Verbindung X:



X

Auch hier ist eine Dienolform anzunehmen. Das UV-Maximum liegt bei 420 m μ . Das Chinoxalin hat sein Absorptionsmaximum bei etwa 450 m μ .

Alle Versuche, mit Natriumäthylat in Äther beim C₁₈-Keton ein Tetraketon zu erhalten, schlugen fehl. Mit Lithiumäthylat oder Kaliumäthylat konnte das gewünschte Produkt ebenfalls nicht erhalten werden. Ebenso wurde mit Pyridin und Kaliumäthylat nach Kuhn⁸⁾ keine kristallisierte Verbindung gefaßt. Wir versuchten nun, die C₁₈-Keton-mono-oxalesterverbindung nochmals mit C₁₈-Keton zu kondensieren. Während die Reaktion beim Jonon keine Schwierigkeiten bereitete, gelang sie beim C₁₈-Keton nicht. Erst bei Anwendung von NaNH₂ als Kondensationsmittel konnte das gewünschte Tetraketon (XI) erhalten werden:



Die dunkelroten Kristalle schmelzen bei 194°. Das Absorptionsmaximum liegt bei 450 m μ . Bei diesem Tetraketon haben wir schon die *ganze Kettenlänge des β -Carotins* vor uns, es fehlen lediglich zwei seitenständige Methylgruppen.

Konstitution und Farbe der neuen Verbindungen

Die Auswertung der Spektren gibt einen interessanten Zusammenhang zwischen Konstitution und Lichtabsorption. Für die Lage des Maximums bei einfachen Polyenen gelten bestimmte Gesetzmäßigkeiten. Jede konjugierte Doppelbindung bewirkt eine Verschiebung des Maximums ins Langwellige. Man kann also bei einer neuen Verbindung auf Grund der Anzahl der vorhandenen konjugierten Doppelbindungen die ungefähre Lage des Absorptionsmaximums vorausberechnen und umgekehrt.

Bei den Mono-Oxalesterverbindungen haben wir die Endgruppierung —CO—COOR vor uns, die in Konjugation mit mehreren konjugierten Doppelbindungen steht. Der Acetylbrenztraubensäureester absorbiert bei 284 m μ (Fig. 1, Kurve 4). Die Absorption wird bewirkt durch die Gruppierung —CO—COOR. Durch das Hinzutreten von konjugierten Doppelbindungen wird das Maximum ins Langwellige verschoben,

⁸⁾ Kuhn und Grundmann, B 69, 1757 (1936), 70, 1151 (1937).

und zwar bewirkt jede konjugierte Doppelbindung eine Verschiebung um 20–30 $m\mu$ und eine entsprechende Erhöhung der Extinktion.

Die Spektren (Fig. 1) zeigen, daß wir ein konjugiertes System annehmen müssen, es liegen also die Enolformen vor, da bei den Ketoformen die Konjugation unterbrochen ist. Etwas anders liegen die Verhältnisse bei den Bis-Kondensationsprodukten. Hier haben wir in der Mitte die o-Diketon-Gruppierung, deren Absorptionsmaximum bei etwa 280 $m\mu$ liegt. An beiden Seiten ist nun noch eine Kette von konjugierten Doppelbindungen angegliedert. Wie aus Fig. 3 zu ersehen ist, erhalten wir Absorptionsmaxima, die nicht auf die Wirkung aller konjugierten Doppelbindungen zurückgeführt werden können. Offenbar ist für die Absorption hauptsächlich nur die eine Kette und die o-Diketon-Gruppierung verantwortlich. Allerdings bewirkt die zweite Kette eine geringe Verschiebung der Lichtabsorption ins Langwellige. Ähnliche Beobachtungen hat Karrer⁹⁾ gemacht. Er untersuchte Polyen-diketone von folgendem Typus:

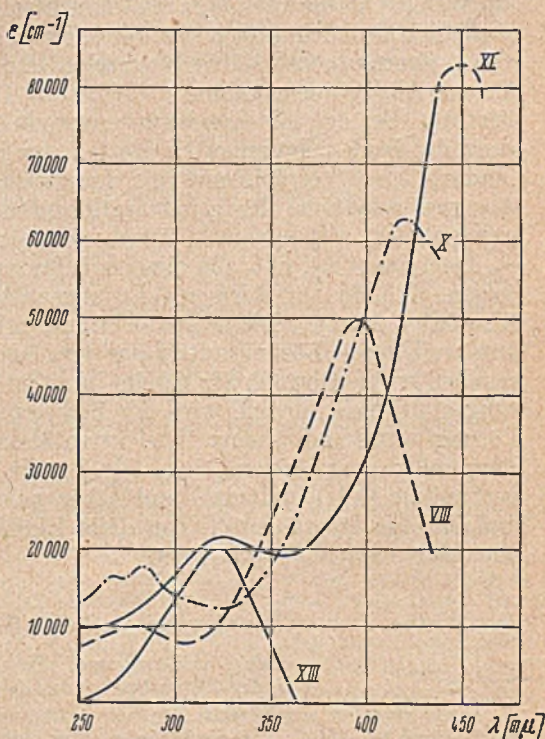
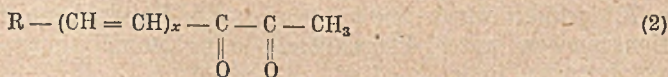
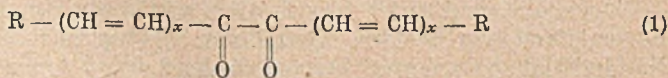


Fig. 3

VIII = C_{26} -Tetraketon X = C_{34} -TetraketonXI = C_{38} -Tetraketon XIII = Oxalyldiaceton

⁹⁾ Helv. 28, 1181, 1185 (1945), 29, 1836 (1946).

Auch Karrer fand, daß für das Zustandekommen der Absorption nur die eine Hälfte des Moleküls einschließlich der Diketongruppe verantwortlich ist. Die erste Verbindung (1) absorbiert nur wenig langwelliger als die zweite (2). Das Hinzutreten eines neuen Chromophors wirkt sich also nicht immer aus, wie z. B. auch ein Vergleich der Spektren von Crotonsäure und Maleinsäure zeigt. Beide Verbindungen haben das gleiche Absorptionsmaximum; die zweite Carboxylgruppe bleibt ohne Einfluß. Bei den Bis-Kondensationsprodukten bewirkt eine Verlängerung der beiden konjugierten Ketten um je eine konjugierte Doppelbindung eine Verschiebung ins Langwellige um etwa 25 $m\mu$. Die Absorptionsmaxima der Kondensationsprodukte des C_{16} -Ketons reihen sich gut ein, was nochmals für die Konstitution des Ketons spricht.

Interessant ist, daß alle diese Substanzen deutliche Solvatochromie zeigen, d. h. in verschiedenen Lösungsmitteln lösen sie sich mit verschiedener Farbe. Die Solvatochromie tritt wahrscheinlich deshalb auf, weil durch Lösungsmittel das Gleichgewicht Keto-Enolform verschoben wird. Obwohl wir bereits in Äther eine weitgehende Enolisierung annehmen müssen, wird der Schwerpunkt der Absorption durch Lösungsmittel mit hoher Dielektrizitätskonstante noch weiter ins Langwellige verschoben. So ist z. B. die Mono- C_{18} -Keton-oxalester-Verbindung (VII) in Benzol und Äther gelb, in Methanol orangegelb und in Eisessig orangerot. Um diese Einflüsse auszuschalten, wurden alle Spektren in Äther gemessen.

Experimenteller Teil

Mono-Aceton-oxalester-Verbindung (XII) (Acetyl-brenztraubensäureäthylester)

Diese Substanz wurde nach der Vorschrift aus den Org. Synth.¹⁰⁾ dargestellt. Kp. (12 mm) 101–103°. Zum Spektrum wurden einige Tropfen aus der Mittelfraktion entnommen.

Absorptionsmaximum: $\lambda = 284 m\mu$ ($\epsilon = 7400$) in Äther (Fig. 1).

Oxalyl-diaceton (XIII)¹¹⁾ aus Aceton und Oxalester in Äther mit Na-Alkoholat. Aus Methanol weiße Nadeln, Fp. 121–123°.

Absorptionsmaximum: $\lambda = 324 m\mu$ ($\epsilon = 20\,000$) in Äther (Fig. 3).

Mono- β -Jonon-oxalester-Verbindung (I)

Eine Lösung von 430 mg Natrium in 9 ccm Methanol wurde auf -70° gekühlt und unter Umschütteln mit 3 ccm Oxalester versetzt. Es entstand ein weißer Kristallbrei: Anlagerungsverbindung von Na-Methylat an Oxalester. Darauf wurden 3 ccm β -Jonon hinzugetropft. Reaktion trat nicht ein. Nachdem noch einige Minuten weiter bei -70° gekühlt wurde, entfernte man das Kühlbad und ließ das Reaktionsgemisch unter Umschütteln auf Zimmertemperatur kommen.

¹⁰⁾ Org. Synth. 6. 40.

¹¹⁾ Claisen, B. 21, 1142 (1888).

Dabei löste sich der weiße Niederschlag allmählich auf, und es entstand eine klare -orange Lösung. Man ließ einige Stunden stehen. Nach einiger Zeit kristallisierte das gelbe Enolat aus. Nach Zugabe von Äther und Zersetzen mit n-Schwefelsäure erhielt man eine gelbe Ätherlösung, die zweimal mit Wasser gewaschen wurde. Nach Abdampfen des Äthers wurde der kristalline Rückstand aus Alkohol umkristallisiert: Hellgelbe Nadeln, Schmp. 84°. Ausbeute 2,7 g (62 % d. Th.).

$C_{16}H_{22}O_4$ (278,34)¹²⁾ Ber. C 69,04 H 7,97
Gef. „ 68,94 „ 7,93.

Absorptionsmaximum: $\lambda = 360 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 20\,000$) (in Äther) (Fig. 1).
Mit $SbCl_3$ gab die Substanz eine orange Färbung in Chloroform.

C_{16} -Keton (III)

β -Jonyliden-acetonitril⁶⁾. 22 g β -Jonon, 10 g Cyanessigsäure, 1,1 g Ammoniumacetat und 1,1 g Acetamid wurden in 30 ccm Eisessig mit einer kleinen Widmer-Kolonne 15 Stunden auf 145–150° erhitzt. Dabei gingen etwa 15 ccm Wasser und Essigsäure über. Nach dem Erkalten wurde in Wasser eingegossen und ausgeäthert. Dann wurde mit Wasser, Bicarbonat und nochmals mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet mit Na_2SO_4 und der Äther abdestilliert. Der dunkelbraune Rückstand wurde im Hochvakuum destilliert. Gelbes Öl, Sdp. (0,001 mm) 110–130°. Ausbeute 14 g.

Umsetzung mit Methylmagnesiumjodid

Aus 3 g Magnesium und 17 g Methyljodid in 25 ccm Äther wurde eine Grignardlösung hergestellt. Man fügte 30 ccm Anisol hinzu und erhitzte etwa 30 Minuten auf 100° (Bad). Dann wurden 14 g β -Jonyliden-acetonitril in 20 ccm Anisol unter Rühren innerhalb einer Viertelstunde hinzugegossen. Die lebhaftere Reaktion wurde durch halbstündiges Erhitzen auf 90° vervollständigt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch mit Eis und Salzsäure zersetzt und ausgeäthert. Die mit Wasser gewaschene Ätherlösung wurde unter Stickstoff 24 Stunden mit 2n- H_2SO_4 geschüttelt, wobei noch nicht hydrolysiertes Ketimin gespalten wird. Die Ätherlösung wurde dann neutral gewaschen, getrocknet und i. V. auf dem Wasserbad eingedampft. Das zurückbleibende braune Öl wurde im Hochvakuum destilliert.

Gelbes Öl, Sdp. (0,01 mm) 105–130°. Ausbeute 9 g.

Das Öl wurde in 75 ccm abs. Alkohol mit 8 g Girard P und 7,5 ccm Eisessig eine Stunde unter Rückfluß gekocht, nach dem Erkalten in 350 ccm Eiswasser und 16 g K_2CO_3 eingegossen und die nichtketonischen Anteile mit Äther extrahiert. Die wäßrige Lösung wurde mit konz. Salzsäure angesäuert ($p_H = 1$). Nach einer Stunde wurde ausgeäthert, neutral gewaschen und getrocknet. Nach Verdampfen des Äthers hinterblieb ein leicht orange gefärbtes Öl (5,8 g). Zur weiteren Reinigung wurde in Petroläther an Al_2O_3 chromatographiert. Eine Spur blieb in der Säule haften, der Rest wurde mit Petroläther eluiert. Nach Abdampfen des Petroläthers unter Stickstoff blieben 5,7 g eines gelben Öles zurück.

Eine Probe des Öls wurde mit Semicarbazid-acetat in 75proz. Alkohol in das Semicarbazon überführt. Nach Stehen über Nacht wurden die weißen Nadeln abgesaugt; sie waren praktisch rein. Aus Methanol Schmp. 165–166°. Die Ausbeute war nahezu quantitativ.

$C_{17}H_{27}ON_3$ (289,41) Ber. C 70,55 H 9,40 N 14,52
Gef. „ 70,79 „ 9,38 „ 13,78.

Absorptionsmaximum: $\lambda = 308 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 27\,000$) (in Alkohol) (Fig. 2).

¹²⁾ Alle Analysen wurden von Dr.-Ing. A. Schoeller ausgeführt.

Mono-C₁₆-Keton-Oxalester-Verbindung (IV)

Eine Lösung von 116 mg Natrium in 2,9 ccm Methanol wurde auf -70° gekühlt und unter Umschütteln mit 1,2 ccm Oxalester versetzt. Darauf wurde 1 ccm C₁₆-Keton zugegeben. Keine Reaktion. Man ließ unter Umschütteln langsam auf Zimmertemperatur kommen. Die Anlagerungsverbindung des Methylats an Oxalester löste sich auf. Die Lösung verfärbte sich über gelbbraun in dunkelbraun. Schon nach $\frac{1}{4}$ Std. begann die Abscheidung des gelbbraunen Enolats. Nach einigen Stunden versetzte man mit Äther und zersetzte mit n-H₂SO₄. Die Ätherlösung war rot gefärbt. Sie wurde zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Kondensationsprodukt kristallisierte bereits auf dem Wasserbade. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol schmolzen die gelbbraunen Nadeln bei 135° . Ausbeute 500 mg = 37 %.

C₁₈H₂₆O₄ (318,40) Ber. C 71,67 H 8,23
Gef. „ 71,50 „ 8,44.

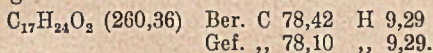
Absorptionsmaximum: $\lambda = 380 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 32 \text{ 000}$) (in Äther) (Fig. 1).

Mit SbCl₃ weinrote Färbung.

C₁₇-Säure (V)

224 g β -Jonon wurden in 600 ccm thiophenfreiem Benzol gelöst und mit 170 g entfettetem und mit Salzsäure gewaschenem Zinkgries versetzt. Man erhitzte unter Rühren zum Sieden und tropfte einen Teil einer Lösung von 338 g γ -Bromcrotonsäuremethylester in 1000 ccm Benzol hinzu. Der Reaktionsbeginn war an der Gelbgrünfärbung und dem lebhaften Aufsieden der Lösung zu erkennen. Man entfernte das Heizbad und regelte den Zulauf von Bromester so, daß die Reaktionsmischung im lebhaften Sieden blieb (30 Min.). Dann erhitzte man weitere 30 Min. zum Sieden und zersetzte nach dem Abkühlen mit 2 l 8proz. Essigsäure unter kräftigem Schütteln im Scheidetrichter. Die Benzollösung wurde neutral gewaschen und i. V. eingedampft. Nicht umgesetztes β -Jonon wurde an der Ölpumpe abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum bei 0,01 mm und $130-190^{\circ}$ (Bad) destilliert. Man erhielt etwa 200 g Rohester, der mit der gleichen Gewichtsmenge wasserfreier Oxalsäure 2 Std. i. V. auf 110° erhitzt wurde. Nach dem Erkalten wurde mit Petroläther ausgezogen, eingedampft und mit 900 ccm 10proz. methylalkoholischer KOH 2 Std. auf dem Wasserbad gekocht. Nach dem Erkalten wurde in Wasser gegossen und zweimal ausgeäthert. Die wässrige Schicht wurde mit verd. H₂SO₄ kongosauer gemacht und dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen mit Sulfat wurde auf etwa 250–300 ccm eingengt, wobei die Säure bereits auf dem Wasserbad kristallisierte. Zur Vervollständigung der Kristallisation wurde mit Petroläther versetzt. Nach einigen Stunden wurde abgesaugt, mit Petroläther/Äther (10:1) gewaschen und aus

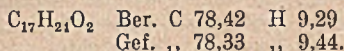
Aceton umkristallisiert. Gelbe, derbe Kristalle, Schmp. 158—160°. Ausbeute 50—60 g.



Absorptionsmaximum: $\lambda = 324 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 33 \text{ 500}$) (in Alkohol) (Fig. 4).

Aus der Mutterlauge erhielt man nach längerem Stehen noch etwa 5 g einer isomeren Säure vom Schmp. 141—143° (aus Aceton).

Absorptionsmaximum: $\lambda = 323 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 23 \text{ 750}$) (in Alkohol) (Fig. 4).



*C*₁₈-Keton (VI)

Man stellte aus 2,3 g Li in 400 ccm abs. Äther und 25 g Methyljodid eine Lithiummethylösung her. Diese Lösung goß man durch einen Glaswollepfropfen zu 13 g *C*₁₇-Säure in 500 ccm abs. Äther. Unter lebhafter Gasentwicklung entstand ein gelber Niederschlag, der sich bei weiterer Zugabe von LiCH₃ wieder lösen muß. Nach einer Stunde wurde mit Wasser zersetzt und die Ätherlösung neutral gewaschen. Die getrocknete Lösung wurde eingedampft und das erhaltene Rohketon ohne weitere Reinigung in das Semicarbazon überführt.

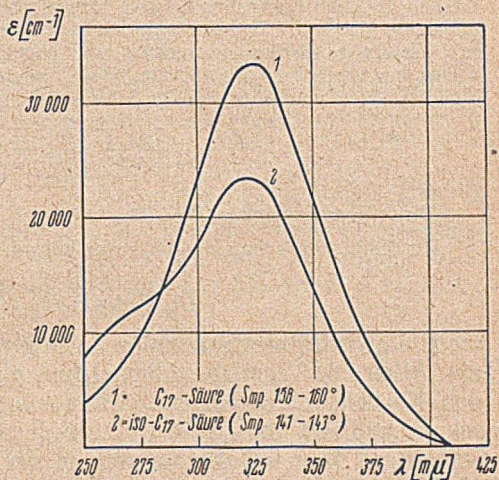
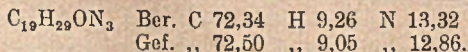


Fig. 4

Zu diesem Zwecke wurden 7,5 g Semicarbazid-chlorhydrat mit 10 g wasserfreiem Natriumacetat zerrieben und in 60 ccm abs. Alkohol aufgenommen. Diese Lösung filtrierte man direkt zum Keton und erhitzte 30 Minuten zum Sieden. Nach dem Erkalten kristallisierte das Semicarbazon aus. Man ließ einige Zeit im Eisschrank stehen und saugte ab. Aus Methanol umkristallisiert, erhielt man gelbe Kristalle, Schmp. 184—186°. Ausbeute 11—13 g.



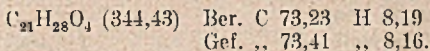
Absorptionsmaximum: $\lambda = 342 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 57 \text{ 500}$) (in Alkohol) (Fig. 2).

10 g des Semicarbazons wurden in einer dunklen Flasche mit 500 ccm Petroläther (Kp. 30—40°), 100 ccm 2n H₂SO₄ und 100 ccm Eisessig 40—50 Stunden unter N₂ geschüttelt. Das Semicarbazon hatte sich praktisch vollständig gelöst. Die Petrolätherschicht wurde neutral gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Das Konzentrat wurde an Al₂O₃ in Petroläther chromatographiert. Das reine Keton wurde mit Petrol-

äther eluiert, eine kleine Harzzone blieb in der Säule haften. Nach Abdampfen des Petroläthers erhielt man das Keton (7,5–8 g), das für alle weiteren Umsetzungen genügend rein ist. Mit Semicarbazid-acetat erhielt man in über 90% Ausbeute das Semicarbazon vom Schmp. 185–186° zurück. Der Mischschmp. ergab keine Depression.

Mono-C₁₈-Keton-Oxalesterverbindung (VII)

Eine Lösung von 110 mg Natrium in 2,5 ccm Methanol wurde auf –70° abgekühlt und unter Umschütteln zuerst mit 1,2 ccm Oxalester und dann mit 1 ccm C₁₈-Keton versetzt. Keine Reaktion. Man erwärmte langsam auf Zimmertemperatur. Dabei löste sich zunächst die Oxalesteradditionsverbindung auf, dann kristallisierte sofort das gelbe Enolat des Kondensationsproduktes aus. Nach einigen Stunden wurde die Masse mit Äther versetzt und mit n-H₂SO₄ zersetzt. Es entstand eine dunkelrote Ätherlösung, aus der sich bereits rote Kristalle abschieden, die durch Zugabe von viel Äther in Lösung gebracht wurden. Die Ätherlösung wurde zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde aus Alkohol umkristallisiert. Rote Nadeln, Schmp. 107°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren erhöhte sich der Schmp. auf 110–111°. Ausbeute 660 mg (= 50% d. Th.). (Alle Reaktionen wurden unter reinem Stickstoff ausgeführt.)

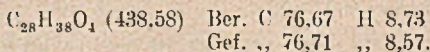


Absorptionsmaximum: $\lambda = 411 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 47\,000$) (in Äther) (Fig. 1).

Mit SbCl₃ erhielt man eine intensive braunviolette Färbung.

C₂₈-Tetraketon (VIII)

1. 1 g Natrium wurde unter Xylol gepulvert und dann unter 30 ccm abs. Äther mit 2 ccm abs. Alkohol zum Alkoholat umgesetzt. (2½ Stunden Kochen unter Rühren). Dann kühlte man mit Eis-Kochsalz-Mischung und gab unter Rühren 8 g β -Jonon hinzu und gleich darauf 3 g Oxalester. Man ließ 10 Minuten in der Kältemischung stehen, dann 15 Min. bei Zimmertemperatur und erhitze schließlich 1 Std. zum Sieden. Man erhielt eine braunrote Lösung. Nach dem Erkalten zersetzte man mit n-H₂SO₄ und wusch die Ätherlösung zweimal mit Wasser, nachdem man durch Zugabe einer weiteren Menge Äther die ausgeschiedenen Kristalle gelöst hatte. Nach dem Abdampfen des Äthers blieb eine ölige Kristallmasse zurück. Sie wurde mit Methanol ausgezogen, wobei das Öl in Lösung ging. Der Rückstand wurde aus Essigester umkristallisiert. Gelborange Kristalle. Schmp. 155°. Ausbeute 2,4 g (= 26% d. Th.).



Absorptionsmaximum: $\lambda = 395 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 50\,000$) (in Äther)
 $285 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 9\,500$) (Fig. 3).

Mit SbCl₃ erhält man eine intensive Violettfärbung.

2. Unter Eiskühlung wurden 170 mg β -Jonon und 250 mg Mono- β -Jononoxalester in Äther mit 100 mg NaNH₂, suspendiert in Benzol, versetzt. Der anfangs auftretende Brei ging langsam in Lösung. Nach Stehen über Nacht wurde zersetzt und wie üblich aufgearbeitet. Der ölige Rückstand kristallisierte beim Verreiben mit

Methanol. Umkristallisiert aus Essigester wurden etwa 100 mg Kristalle vom Schmp. 155° erhalten, die mit dem obigen Tetraketon keine Depression ergaben.

Chinoxalinderivat vom C₂₈-Tetraketon. 100 mg Tetraketon und 50 mg o-Phenylendiamin wurden in 25 cem abs. Alkohol eine Stunde gekocht. Nach dem Eindampfen hinterblieb ein roter kristalliner Rückstand, der aus Alkohol umkristallisiert wurde. Fp. 157—158°. (Mit dem Ausgangsprodukt gaben die hellroten Nadeln eine Schmp.-Depression von 15°.)

C₃₁H₄₂O₂N₂ (510,69) Ber. C 79,96 H 8,29 N 5,49
Gef. ,, 79,67 ,, 8,06 ,, 5,32.

Absorptionsmaximum: $\lambda = 415 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 46 \text{ 500}$) (in Äther).
324 m μ ($\epsilon = 24 \text{ 500}$)

C₃₄-Tetraketon (X)

0,4 g gepulvertes Natrium wurden unter Äther mit 0,8 cem abs. Alkohol 2½ Stunden unter Stickstoff erhitzt. Dann kühlte man die Lösung mit Eis-Kochsalz und tropfte unter Umschütteln 4 g C₁₆-Keton und dann 1,2 g Oxalester hinzu. Die Reaktion setzte erst ein, wenn die Mischung auf Zimmertemperatur gekommen war. Nach ¼ Stunde erhitzte man 1 Stunde zum Sieden. Die braune Lösung wurde mit n-H₂SO₄ zersetzt. Die rote Ätherlösung wurde zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhielt einen roten kristallinen Rückstand, der mit Methanol ausgewaschen und aus Essigester umkristallisiert wurde.

Rote Nadeln, Schmp. 183—184°. Ausbeute 985 mg (= 22 % d. Th.).

C₃₁H₄₆O₄ (518,71) Ber. C 78,72 H 8,94
Gef. ,, 78,53 ,, 8,76.

Absorptionsmaximum: $\lambda = 420 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 63 \text{ 500}$) (in Äther)
285 m μ ($\epsilon = 17 \text{ 500}$) (Fig. 3).

Mit SbCl₃ intensiv blaugrüne Lösung in CHCl₃.

Chinoxalinderivat. 100 mg Tetraketon in 20 cem Benzol und 50 mg o-Phenylendiamin in 8 cem Alkohol + 1 cem Eisessig wurden 3 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Dann wurde auf 5 cem eingeeengt. Durch Anspritzen mit etwas Methanol erhielt man rote Nadeln, die aus Essigester umkristallisiert wurden, Schmp. 159 bis 160°.

C₄₀H₅₀O₂N₂ (590,82) Ber. C 81,31 H 8,53 N 4,74
Gef. ,, 81,35 ,, 8,68 ,, 4,83.

Absorptionsmaximum: $\lambda = 450 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 60 \text{ 000}$) (in Äther).
338 m μ ($\epsilon = 33 \text{ 500}$)

C₃₈-Tetraketon (XI)

Zu 200 mg NaNH₂, suspendiert in 2 cem Benzol, wurden unter Eiskühlung 1 cem C₁₈-Keton getropft, es wurde mit 5 cem Äther verdünnt und nach einigen Minuten wurden 0,28 cem Oxalester zugetropft. Unter Dunkelrotfärbung und stürmischer NH₃-Entwicklung setzte die Reaktion ein. Man kühlte weitere 10 Minuten mit Eis, ließ dann auf Zimmertemperatur kommen und erhitzte schließlich ¾ Stunden zum Sieden. Nach Erkalten wurde mit n-H₂SO₄ zersetzt und ausgeäthert. Die rote Ätherlösung wurde zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das dunkelrote Öl wurde mit Methanol ausgezogen. Der Rückstand wurde mit Essigester auf-

gekocht und nach dem Erkalten erhielt man einen feinpulverigen roten Niederschlag, der aus viel Essigester umkristallisiert wurde. Dunkelrote glänzende Kristalle, Schmp. 194° . Ausbeute 30 mg.

Die Substanz gab mit SbCl_3 in CHCl_3 eine intensiv blaugrüne Lösung. (Alle Reaktionen wurden unter Stickstoff ausgeführt.)



Absorptionsmaximum: $\lambda = 450 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 86 \text{ 000}$) (in Äther) (Fig. 3).

Synthesen in der Carotinoidreihe, II¹⁾

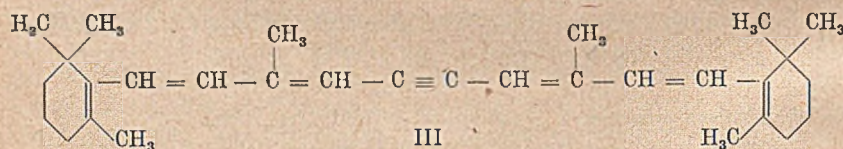
Über die Synthese eines Kohlenwasserstoffes $\text{C}_{30}\text{H}_{42}$

Von *Hans Herloff Inhoffen, Horst Pommer und Ferdinand Bohlmann*

(Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Braunschweig)

(Eingelaufen am 12. Juli 1948)

In der Reihe unserer Synthesen von Carotinoiden haben wir ausgehend vom sog. β - C_{14} -Aldehyd²⁾ folgenden Kohlenwasserstoff $\text{C}_{30}\text{H}_{42}$ dargestellt.



Der C_{14} -Aldehyd wurde nach der Vorschrift von Isler, Huber, Ronco und Kofler²⁾ dargestellt und durch mehrere gut kristallisierende Derivate weiter charakterisiert.

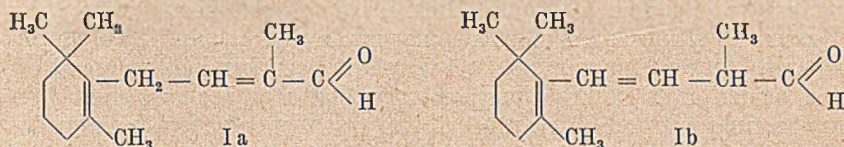
	Schmp.	U. V. Maximum
Semicarbazon	156°	265 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,54$)
Phenylsemicarbazon	184°	279 ,, (,, = 4,55)
Thiosemicarbazon	200°	299 ,, (,, = 4,58)
Dinitrophenylhydrazon	$164,5^{\circ}$	385 ,, (,, = 4,62)
Nitrophenylhydrazon	169°	405 ,, (,, = 4,55)

Ein Vergleich mit den von Heilbron²⁾ angegebenen Eigenschaften zeigt, daß unsere Schmelzpunkte allgemein etwas höher liegen. Durch

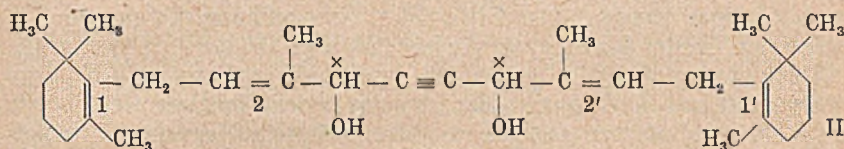
¹⁾ I. Mitteil. H. H. Inhoffen, F. Bohlmann, K. Bartram, A. 561 (1948).

²⁾ Ishikawa u. Matsuura, C. 108, II, 3452 (1937). — Heilbron, Soc. 1942, 727, 1946, 502. — Isler, Huber, Ronco und Kofler, Helv. 30, 1922 (1947).

Aufnahme des Ramanspektrums³⁾ wurde die von Heilbron angegebene Struktur Ia gestützt (vgl. dagegen Milas⁴⁾. Es fehlt die Linie bei 1720 cm^{-1} , die für eine isolierte Aldehydgruppe charakteristisch ist, während für die Konstitution Ia bei Konjugation mit der Aldehydgruppe die erwarteten Linien (1630 und 1680 cm^{-1}) klar herauskommen (vgl. Kohlrausch⁵⁾). Auf Grund des Ramanspektrums muß man also die Formulierung von Milas (Ib) ausschließen.



Durch Umsetzung zwischen β -C₁₄-Aldehyd und Acetylen-dimagnesiumbromid in ätherischer Lösung gelangten wir zu einem Acetylen-glykol von der Zusammensetzung C₃₀H₄₆O₂ (II).



Das Glykol II stellt ein Isomere ngemisch dar. Auf Grund der beiden asymmetrischen C-Atome (x) und der Doppelbindungen 2 und 2' wären 6 Isomere zu erwarten. Wir versuchten diese Isomeren möglichst weitgehend aufzutrennen. Durch mehrfaches Umkristallisieren aus Cyclohexan erhielten wir bei zahlreichen Ansätzen jeweils eine Fraktion vom Schmp. 153° (IIa). Aus den eingedunsteten Mutterlaugen ließ sich mit Petroläther ein weiteres Kristallinat isolieren, dessen Schmp. auch nach mehrfachem Umkristallisieren aus Petroläther ($30\text{--}50^\circ$) bei $120,5^\circ$ blieb (IIb). Durch Umlösen von IIa aus Essigsäureanhydrid erhielten wir Kristalle vom Schmp. 161° (IIc). Es zeigte sich jedoch, daß diese instabil waren und sich im Verlaufe mehrerer Wochen wieder in das Glykol IIa vom Schmp. 153° umlagerten. Durch erneute Behandlung mit Essigsäureanhydrid konnte diese Erscheinung wiederholt werden.

Es gelang nicht, die beiden sekundären Hydroxyle der isomeren Glykole in Estergruppen überzuführen; dieser Befund steht jedoch im Einklang mit analogen Befunden anderer Autoren⁶⁾. Alle 3 Kristall-

³⁾ Das Ramanspektrum wurde von Herrn Doz. Dr. H. Luther v. Inst. f. Chem. Technologie d. T. H. Braunschweig gemessen, wofür wir ihm an dieser Stelle unseren Dank sagen.

⁴⁾ Vitamins and Hormones, Vol. 5, S. 1—38.

⁵⁾ „Ramanspektroskopie“, Leipzig 1943.

⁶⁾ Deemer, Lutwak, Strong, Am. Chem. Soc. 70, 154, (1948).

fraktionen zeigten im Ultraviolett nur Endabsorption. Wir sehen darin einen weiteren Beweis für die Struktur des β -C₁₄-Aldehyds im Sinne von Heilbron.

Aus den drei Glykolfractionen C₃₀H₄₆O₂ erhielten wir durch Allylumlagerung und Wasserabspaltung einen Kohlenwasserstoff C₃₀H₄₂ (III).

Allylumlagerung und Wasserabspaltung gelangen mit p-Toluolsulfosäure und Jod in Toluol. Hierbei ist zu bemerken, daß sich die Wasserabspaltung bei dem Isomergemisch vom Schmp. 120,5° durch alleinige Anwendung von p-Toluolsulfosäure bewirken ließ, während bei den beiden anderen Fraktionen es vorteilhafter war, zuerst eine Allylumlagerung mit Jod durchzuführen und anschließend mit p-Toluolsulfosäure Wasser abzuspalten. Aus allen drei Glykol-Isomeren erhielten wir so den gleichen Kohlenwasserstoff C₃₀H₄₂ (III). Er kristallisiert in feinen gelben Nadeln vom Schmp. 102°. Die angegebenen Konstitutionen wurden durch Perhydrierung sowohl des Glykols (II) als auch des Kohlenwasserstoffs (III) erhärtet, wobei 6 bzw. 8 Mol Wasserstoff aufgenommen wurden. Das Ultraviolett-Absorptionsspektrum von III zeigte ein breites Maximum zwischen 350 und 370 m μ ⁷. Unser neuer Kohlenwasserstoff stellt den ersten synthetischen Carotinoid-Kohlenwasserstoff mit 30 C-Atomen dar, der das gleiche mittlere Gerüst von 10 Kohlenstoffatomen enthält wie das natürliche Carotin. Zwischen dieser Kette und den beiden Cyclohexylresten fehlt je eine Isoprengruppe.

Beschreibung der Versuche^{8,9)}

β -C₁₄-Aldehyd (I). C₁₄-Aldehyd wurde nach der Vorschrift von Isler, Huber, Ronco und Kofler²⁾ dargestellt. Sdp. 95 – 100°/0,01 mm.

Nach 2-maliger Destillation $n_D^{24} = 1,5116$, $D_4^{24} = 0,9493$. M_R ber. = 63,73, gef. 65,16.

Ramanaufnahme³⁾. Es wurde mit der grünen Hg-Linie bei 5467 Å 20 Stunden belichtet. Das Spektrum zeigte folgende Linien: 239 (1), 261 (2), 422 (4), 566 (3), 647 (2), 747 (1), 791 (1), 898 (1), 1174 (2), 1215 (2), 1627 (5), 1681 (5) cm⁻¹.

Semicarbazon (vgl. Heilbron²⁾). 0,1 g C₁₄-Aldehyd wurden mit 150 mg Semicarbazidchlorhydrat und 150 mg Natriumacetat in 1 cem 60proz. Alkohol 15 Min. auf dem Wasserbade erwärmt. Weiße Kristalle, die aus Methanol-Wasser umkristallisiert wurden. Die glänzenden weißen Blättchen schmolzen bei 155,5 – 156°. Mischschmp. mit β -Janon-semicarbazon (148°), starke Depression. Absorptionsmaximum $\lambda = 265$ m μ ($\epsilon = 35000$).⁹⁾

C ₁₅ H ₂₅ ON ₃ (263,3)	Ber. C 68,40	H 9,57	N 15,95
	Gef. ,, 68,02	,, 9,63	,, 16,00.

⁷⁾ Die Feinstruktur der U.V.-Absorptionsspektren konnte leider nicht erhalten werden, weil nur Aufnahmen mit Hilfe von Hg-Linien zur Verfügung standen.

⁸⁾ Alle Analysen wurden von Herrn Dr. A. Schoeller, Kronach, ausgeführt.

⁹⁾ Die U.V.-Spektren wurden von Herrn Dr. H. Dannenberg, Tübingen, gemessen.

Phenyl-semicarbazon²⁾. 0,1 g C₁₁-Aldehyd mit 150 mg Phenyl-semicarbazid-HCl und 150 mg Natriumacetat in 1 cem Alkohol 30 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Weiße Kristalle, umkristallisiert aus Methanol, Schmp. 184°. Absorptionsmaximum $\lambda = 279 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 35500$).

Thiosemicarbazon²⁾ 0,1 g C₁₁-Aldehyd in 1,2 cem Alkohol mit 0,07 g Thiosemicarbazid in 0,4 cem Wasser 2 Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Sofort weiße Nadeln, umkristallisiert aus Methanol. Schmp. 200°. Absorptionsmaximum $\lambda = 299 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 38000$).

p-Nitrophenylhydrazon: 0,1 g C₁₁-Aldehyd und 0,1 g p-Nitrophenylhydrazin in 5 cem Alkohol und 1 Tr. Eisessig 30 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Orange Kristalle, umkristallisiert aus Alkohol, Schmp. 168–169°. Absorptionsmaximum ca. 405 m μ ($\epsilon = 35500$).

C₂₀H₂₇O₂N₃ (341,42) Ber. C 70,35 H 7,97 N 12,30
Gef. ,, 70,40 ,, 7,86 ,, 12,08.

2,4-Dinitrophenylhydrazon²⁾ 0,1 g C₁₁-Aldehyd und 0,09 g Dinitrophenylhydrazin in 5 cem Alkohol und 0,1 cem HCl 2 Min. gekocht. Rote Blättchen aus Alkohol Schmp. 164,5°. Absorptionsmaximum $\lambda = 385 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 33500$).

Darstellung des Glykols C₃₀H₄₆O₂ (II)

Aus 27 g Äthylbromid und 6 g Magnesiumspänen in 300 cem abs. Äther wurde eine Grignardlösung hergestellt. In diese wurde bis zur Sättigung bei Zimmertemperatur ein lebhafter Strom reinen trockenen Acetylens eingeleitet (Dauer 8–10 Stunden). Nach dieser Zeit hatte sich das gebildete Acetylen-dimagnesiumbromid als dickes Öl am Boden abgesetzt. Nun wurde der überstehende Äther vorsichtig durch Stickstoff herausgedrückt, 2mal mit reinem abs. Äther nachgewaschen und schließlich 250 cem Äther zugesetzt. Unter ständigem Rühren wurden 17 g C₁₁-Aldehyd in 100 cem abs. Äther ziemlich schnell zugetropft, dabei wurde das Reaktionsgefäß mit Wasser gekühlt. Nach 12 Stunden wurde ebenfalls unter guter Kühlung mit 10proz. Schwefelsäure zersetzt. Dann wurde die Ätherlösung abgehoben und einmal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wurde der Äther abgedampft. Der Rückstand mit 200 cem Petroläther (Sdp. 40–50°) versetzt, wobei nach kurzer Zeit Kristallisation einsetzte, die durch 24-stündiges Stehen im Eisschrank (–10°) beendet wurde.

Rohausbente: 11 g weiße Kristalle.

Beim Abdampfen der Mutterlauge hinterblieb ein dickflüssiges Öl (5 g). Dieses Öl wurde mit 5 g Girard P in 100 cem abs. Alkohol¹⁰⁾ von Carbonyl-Anteilen befreit. Aus dem ätherlöslichen Teil konnte eine weitere Menge Glykol kristallisiert isoliert werden (etwa 0,5 g). Durch fraktionierte Kristallisation konnten aus dem Rohglykol drei Fraktionen erhalten werden.

IIa. weiße Nadeln, Schmp. 153° (aus Cyclohexan). Im U.V. nur Endabsorption.

C₃₀H₄₆O₂ (438,67) Ber. C 82,14 H 10,57
Gef. ,, 82,36 ,, 10,73.

IIb. weiße Nadeln, Schmp. 120,5° (aus Petroläther 30–50°). Nur Endabsorption im U.V.

Gef. C 81,90 H 10,49.

IIc. weiße Nadeln, Schmp. 161°, durch Umkristallisieren von IIa aus Essigsäureanhydrid. Nur Endabsorption im U.V.

Gef. C 81,83 H 10,49.

¹⁰⁾ P. Karrer und J. Benz, Helv. 31, 392 (1948).

Perhydrierung von IIa. 496,1 mg Substanz wurden mit 200 mg Platinoxid in 20 ccm Eisessig mit Wasserstoff geschüttelt. Nach Aufnahme von insgesamt 150,5 ccm H_2 (red.) blieb die Hydrierung stehen. Ber. für 6 Mol H_2 152,0 ccm.

Bromaddition an IIa. 51,6 mg Stbst. verbrauchten 103,1 mg Brom (in CCl_4). Ber. für 6 Mol Brom 112,7 mg.

Bestg. des aktiven H in IIa. 44,7 mg Stbst. gaben 4,6 ccm CH_4 (red.). Ber. für 2 OH 4,57 ccm.

Gleiche Bestg. am perhydrierten Glykol. Das nach der Hydrierung in Eisessig anfallende perhydrierte Glykol war teilweise acetyliert. Es wurde mit 5proz methyalk. KOH durch 2stündiges Kochen auf dem Wasserbad verseift. Nach üblicher Aufarbeitung durch Verdünnen und Ausäthern der wäßrigen Lösung sowie Neutralwaschen, Trocknen und Verdampfen der ätherischen Lösung wurde das zurückbleibende Öl im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Es hinterblieb eine nahezu feste Substanz. 63,1 mg, 36,6 mg Stbst.: 6,08 ccm, 3,87 ccm CH_4 (red.) ber. 6,26 ccm 3,65 ccm f. 2 akt. H. Sämtliche Glykole zeigten mit Antimontrichlorid eine rotviolette Färbung.

Der Kohlenwasserstoff $C_{30}H_{42}$

Aus dem Glykol IIa, Schmp. 153°. 500 mg C_{30} -Glykol (Schmp. 153°) wurden in 75 ccm abs. Toluol gelöst und die Lösung zum schwachen Sieden erhitzt. Nun wurden 3 mg Jod, in 2 ccm Toluol heiß gelöst, zugefügt. Nach 30 Min. wurden 5 mg p-Toluolsulfosäure, in 10 ccm Toluol gelöst, zur siedenden Lösung gegeben. Alsbald schlug die Farbe nach gelborange um. Nach weiteren 20 Min. Kochen ließen wir erkalten und fügten 300 ccm Petroläther (40—50°) hinzu. Die Lösung wurde mit einer Thiosulfatlösung ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen und nun mit 600 ccm 90proz. Methanol weiter ausgezogen. Dann wurde über Natriumsulfat getrocknet und i. V. eingedunstet. Es hinterblieb ein zähes, fast festes orangegefärbtes Öl. Dieses wurde in 5 ccm Isoamylalkohol heiß gelöst und nach Erkalten mit Methanol angespritzt. Es fielen gelbe Kristalle aus. Nun stellten wir 12 Stunden bei -10° in den Eisschrank und isolierten die Kristalle durch Absaugen und Waschen mit Methanol. Durch 2maliges Umkristallisieren aus abs. Äthylalkohol konnten 100 mg gelber Nadeln vom Schmp. 102° erhalten werden.

$C_{30}H_{42}$ (402,64) Ber. C 89,48 H 10,51
Gef. „ 89,05 „ 10,70.

2. Aus dem Glykol IIb, Schmp. 120,5°: 1 g C_{30} -Glykol wurde in 80 ccm Toluol in der Siedehitze mit 10 mg p-Toluolsulfosäure in Toluol versetzt. Schlagartige Gelbfärbung und Abscheidung von Wassertröpfchen. Wir erhitzen noch 30 Min. zum Sieden. Nach dem Abkühlen wurden 500 ccm Petroläther (40—50°) zugesetzt und mit insgesamt 1000 ccm 90proz. Methanol mehrmals ausgeschüttelt. Die Petrolätherlösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet und i. V. eingedunstet. Es hinterblieb ein fast festes, orangegefärbtes Öl. Dieses nahmen wir in 10 ccm heißem Isoamylalkohol auf und spritzten mit Methanol an. Nach Zugabe eines Impfkristalles des Kohlenwasserstoffs aus IIa fiel schlagartig ein gelber Kristallbrei aus. Die Kristallisation wurde im Eisschrank bei -10° beendet. Nach 2maligem Umkristallisieren erhielten wir große gelbe Nadeln vom Schmp. 102°. Der Mischschmp. mit dem Kohlenwasserstoff aus IIa ergab keine Depression.

Gef. C 88,88 H 10,52.

3. Aus dem Glykol IIc, Schmp. 161°: In gleicher Weise, wie bei dem Glykol IIa durchgeführt. Gelbe Nadeln aus abs. Alkohol Schmp. 102°, Mischschmp. mit dem Kohlenwasserstoff aus IIb ohne Depression.

Gef. C 88,83 H 10,52.

Die Analysen der Kohlenwasserstoffe zeigen alle etwas zu niedrige C-Werte; wir führen dies auf die große Sauerstoffempfindlichkeit des Stoffes zurück.

Perhydrierung des Kohlenwasserstoffs $C_{30}H_{42}$. 100,6 mg Sbst. wurden mit 50 mg PtO_2 in 20 ccm Eisessig mit H_2 geschüttelt. Nach Aufnahme von 44,93 ccm H_2 (red.) blieb die Hydrierung stehen. Ber. für 8 Mol H_2 44,80.

Mit $SbCl_3$ zeigte der Kohlenwasserstoff eine blaugüne Färbung. U.V.-Absorptionsmaximum 350 bis 370 $m\mu$ ($\epsilon = 65000^7$).

(Sämtliche Operationen wurden unter reinstem Stickstoff durchgeführt.)

Der Firma Hoffmann-La Roche, Basel, sind wir für die Überlassung von β - C_{14} -Aldehyd und β -Jonon zu Dank verpflichtet.

Synthetische Versuche in der Penicillin-Reihe (II)¹⁾

Versuche zum synthetischen Aufbau des Penicillin-Gerüsts

Von Oskar Süs

(Aus dem Hauptlaboratorium der Firma Kalle & Co. Akt.Ges.)

[Eingelaufen am 21. Mai 1948.]

Bei der milden Behandlung von Penicillin mit verd. Alkalien wird der β -Laktamring hydrolytisch aufgespalten unter Bildung einer Dicarbonsäure, der Penicilloinsäure²⁾. Unter der Einwirkung heißer verd. Mineralsäuren erleidet das Penicillin eine Spaltung in d-Penicillamin (β,β -Dimethylcystein), über dessen Synthese wir berichten konnten¹⁾, und — im Falle des Penicillins II (G) — Phenylacetylaminocetaldehyd²⁾, ein Decarboxylierungsprodukt der primär entstandenen α -Formylphenacetursäure (Penaldinsäure).

Ausgehend von dem dl-Penicillamin konnten für den synthetischen Aufbau des Gerüsts von Penicillin G (II) folgende Wege in Betracht gezogen werden:

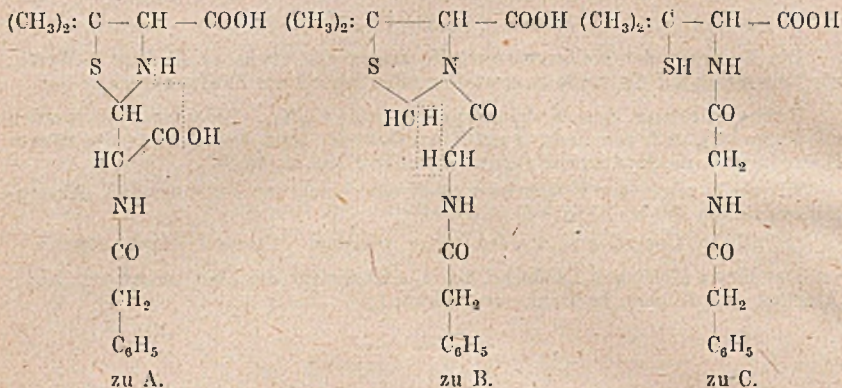
A) Nach der durch M. P. Schubert³⁾ bekannt gewordenen Synthese von Thiazolidinderivaten durch Kondensation von Aldehyden mit Cystein konnte versucht werden, die beim sauren Abbau des Penicillins erhaltenen Spaltprodukte, das Penicillamin und die α -Formylphenacetursäure (in Form beständiger Derivate) rückwärts wieder zu kondensieren

¹⁾ 1. Abh. A. 559, 92 (1948).

²⁾ Z. f. Naturforschung 1, 171 (1946).

³⁾ J. Biol. Chem. 114, 341 (1936).

und an der entstandenen Penicilloinsäure in sekundärer Reaktion den β -Laktamringschluß vorzunehmen. (Siehe Formel!)



B) In die durch Kondensation von Penicillamin mit Formaldehyd gewonnene 5,5-Dimethyl-Thiazolidin-4-carbonsäure führt man den Phenacetylrest ein und versucht an dem entstandenen Dipeptid den Vierringschluß durch Dehydrierung (s. Formel!).

C) Die Peptidgruppe wird von der α -ständigen Aminogruppe des Penicillamins her aufgebaut und in das N-Phenacetylpenicillamin (s. Formel!) das dem 5-Ring und dem 4-Ring gemeinsame Brückenkohlenstoffatom

- a) über eine Formylgruppe an der SH-Gruppe oder dem Methylkohlenstoffatom der Glycylgruppe,
- b) durch Kondensation mit einem Methanderivat mit 3 beweglichen Atomgruppen

eingeführt.

In der Erwartung größerer Schwierigkeiten beim Aufbau des β -Laktamrings wurden Versuche zur Synthese des Penicillin-Gerüsts nach den 3 aufgezeigten Wegen gleichzeitig in Angriff genommen.

Zum Aufbau der Penicilloinsäure nach Methode A war die Darstellung des bis dahin in der Literatur noch nicht beschriebenen α -Formylphenacetursäure-äthylesters (I) oder eines anderen Carbonsäurederivats erforderlich. Die von Erlenmeyer⁴⁾ zur Darstellung des α -Formylhippursäureesters durch Kondensation von Hippursäure-äthylester mit Ameisensäure-äthylester in Gegenwart von Natriumalkoholat gegebene Vorschrift führte bei ihrer Übertragung auf den Phenacetursäureester nicht zum Ziel⁵⁾. Eine glatte Umsetzung des Phenacetursäure-äthyl-

⁴⁾ A. 337, 251 (1904).

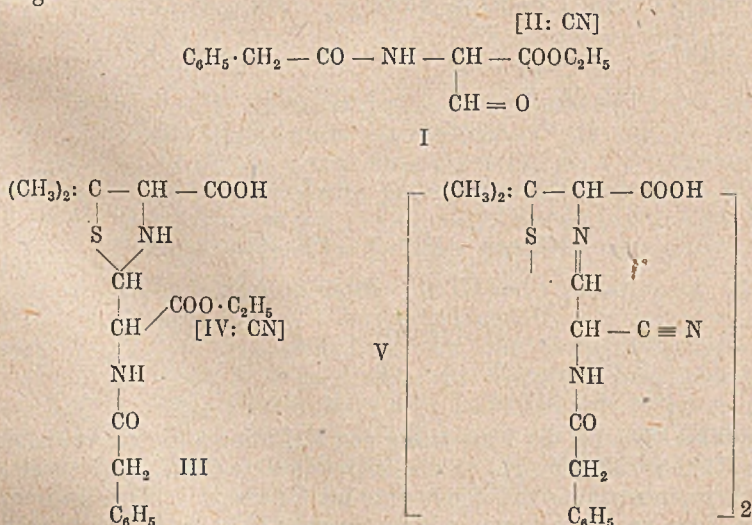
⁵⁾ In der Vorschrift von Erlenmeyer werden für das Gelingen der Reaktion besondere Anforderungen hinsichtlich der zu verwendenden Chemikalien gestellt. Nach seinen eigenen Angaben gelang die Darstellung erst nach vielen ergebnislosen Versuchen.

esters mit Ameisensäure-äthylester erzielten wir unter völligem Ausschluß von Alkohol, beim Arbeiten im indifferenten Lösungsmittel, in Gegenwart von metallischem Natrium nach der von Moffat und Mitarbeiter⁶⁾ für Esterkondensationen beschriebenen Methode⁷⁾.

Der so erhältliche α -Formylphenacetursäureester (I) stellt als Rohprodukt ein gelblichbraun gefärbtes, zähes Öl dar. Er ist nicht unzerstört destillierbar und verändert sich bei längerem Aufbewahren. Er gibt ein in schön braungelben Nadeln kristallisierendes Dinitrophenylhydrazon. Für die Kondensation mit Penicillamin wurde das jeweils frisch bereitete Rohprodukt verwendet.

In analoger Weise gelang die Darstellung des α -Formylphenacetursäure-nitrils (II), das durch sein in braunroten Nadeln kristallisierendes Dinitrophenylhydrazon charakterisiert werden konnte.

Die Umsetzung von I mit Penicillamin in alkoholischer Lösung und bei gew. Temperatur führte zu dem *Penicilloinsäure-monoäthylester* (III), wobei sich Piperidin als Kondensationsmittel bewährte. Der Ester fällt bei seiner Isolierung aus alkalischer Lösung durch schwaches Ansäuern zunächst als Syrup an und wird erst nach mehrmaligem Umfällen aus Bikarbonat-Lösung fest. Reinigungsversuche durch Kristallisation des Esters aus Lösungsmitteln blieben bis jetzt ohne Erfolg.



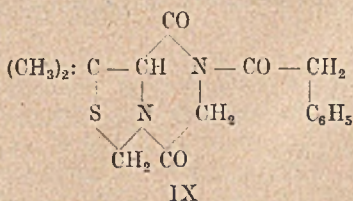
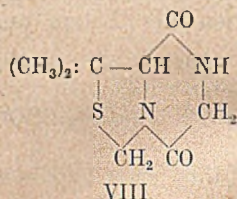
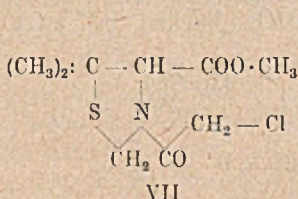
⁶⁾ J. chem. Soc. 1946, 451—454.

⁷⁾ Der sichere Beweis für den Eintritt der Formylgruppe in die α -Stellung wäre noch zu erbringen, doch ist wohl anzunehmen, daß die Methylengruppe des Phenylacetamid gelang die Einführung einer Formylgruppe unter den obigen Versuchsbedingungen in das α -ständige Kohlenstoffatom nicht.

Analog gelang die Herstellung des Penicilloinsäurenitrils (IV), das für den Vierringeschluß, bei Anwendung der für die Kondensation von Aminen mit Nitrilen zu Ketiminen bekannten Methoden, als besonders geeignet erscheint.

Die Kondensation von II mit dem Penicillamin-disulfid, durch milde Oxydation von Penicillamin leicht erhältlich, führte zu der Schiffsehen Base (V). Ihre Darstellung erwies sich als notwendig als Vergleichsmaterial für ein in seinen Eigenschaften von dem Penicillinsäure-nitril abweichendes Kondensationsprodukt aus gealtertem, in das Penicillamin-disulfid übergegangenes Penicillamin.

Für den Aufbau des Penicillingerüstes nach Methode B versuchten wir die Herstellung der 3-Phenacetyluryl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure. Penicillamin kondensiert sich analog dem Cystein mit Formaldehyd, wobei die 5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure (VI) entsteht⁸⁾. Die Einführung des Phenacetyluryl-Restes versuchten wir, nachdem die Darstellung des Phenacetylurylchlorids nicht gelang, nach einer von E. Fischer⁹⁾ gegebenen Methode zum Aufbau von Polypeptiden. Der durch Veresterung von VI dargestellte Methylester wurde als salzsaures Salz durch Erhitzen mit Chloracetylchlorid in Benzol in die Verbindung VII



übergeführt. Die bei der Umsetzung von VII mit wäßrigem Ammoniak in der Kälte erhältliche, gut kristallisierende Base (VIII) erwies sich als ein Diketopiperazinderivat. Sie konnte mit Phenacetylchlorid in Benzol in der Hitze zur Umsetzung gebracht werden¹⁰⁾. Die Aufspaltung des

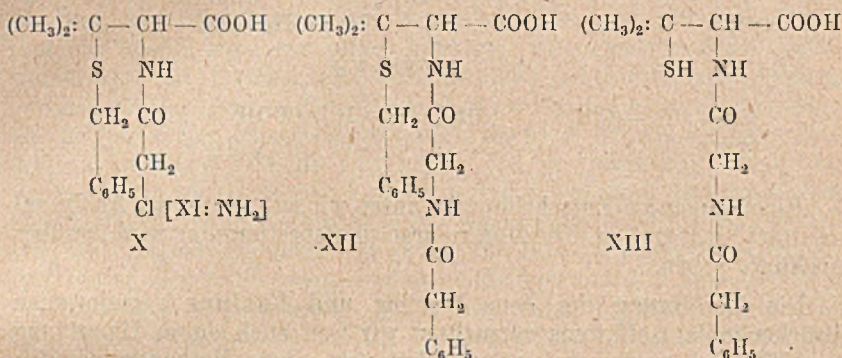
⁸⁾ S. auch Neher, Wettstein u. Mitarb., Helv. XXIX. (1946).

⁹⁾ B. 37, 2486 (1904).

¹⁰⁾ Die Diketopiperazin-Bildung konnten auch Neher, Wettstein u. Mitarb. beobachten bei einem Versuch zur Umsetzung der 5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure mit Glycylchlorid. L. c. S. 1877.

Diketopiperazinringes in Verbindung IX zur 3-Phenacetyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure gelang wider Erwarten nicht. Beim kurzen Erwärmen mit 1 Mol alkoholischer Natronlauge wird der Phenacetylrest abgespalten und VIII zurückgebildet.

Die Darstellung des *dl-N-Phenacetylpenicillamins* (Methode C) mußte ebenfalls unter Umgehung des nicht zugänglichen Phenacetylchlorids in mehreren Stufen vorgenommen werden. *S-Benzylpenicillamin* wurde mit Chloracetylchlorid in Verbindung X umgewandelt. Beim Erwärmen mit konz. Ammoniak wird das Chlor gegen die Amino-Gruppe ausgetauscht (XI).



Die Einführung des Phenacetylrestes in Verbindung XI gelingt gut, wobei das *S-Benzyl-N-phenacetylpenicillamin* (XII) entsteht. Die Abspaltung der Benzylgruppe wird analog der für die Überführung von Benzylpenicillamin in Penicillamin angegebenen Methode durch Reduktion mit metallischem Natrium in Gegenwart von flüssigem Ammoniak durchgeführt. Die Umsetzungen verlaufen durchweg sehr glatt.

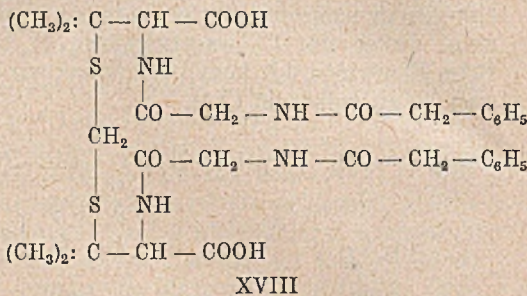
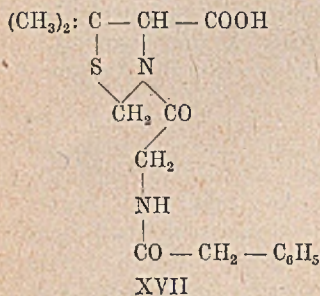
Das *N-Phenacetylpenicillamin* (XIII) steht erwartungsgemäß in seinen Eigenschaften dem *N-Acetylpenicillamin*¹¹⁾ sehr nahe und zeigt wie dieses noch die Eisenchloridreaktion. Die Sulfhydrylgruppe gibt die Reaktionen aliphatisch gebundener SH-Gruppen. Beim Behandeln mit schwachen Oxydationsmitteln oder Luftsauerstoff bildet sich das Disulfid (XIV). Die SH-Gruppe läßt sich acylieren. Bei der Umsetzung von XIII mit Acetylchlorid in wäßrig, sodaalkalischer Lösung entsteht das *S-Acetyl-N-phenacetylpenicillamin* (XV).

Beim kurzen Aufkochen von XIII mit Essigsäureanhydrid läßt sich mit guter Ausbeute ein schön kristallisierender Körper (XVI) isolieren, der nicht mehr die SH-Reaktion gibt und nicht mehr alkalilöslich ist. Er enthält 1 Mol Wasser weniger als das Ausgangsprodukt. Die SH-Gruppe und die Carboxylgruppe dürften dabei unter Abspaltung von Wasser in Reaktion getreten sein unter Ausbildung eines Vierlings

¹¹⁾ A. 559, 101 (1948).

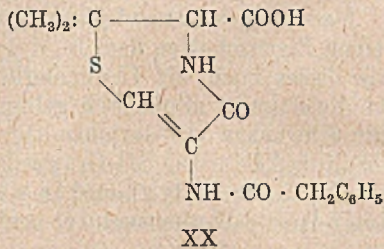
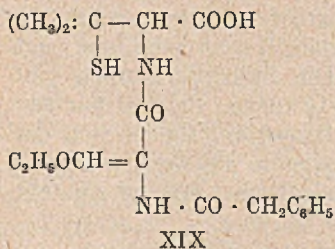
(β -Thiolaktongerings), doch steht der Konstitutionsbeweis noch aus¹²⁾. Die Formylierung der SH-Gruppe durch Umsetzung von XIII mit Ameisensäure-Essigsäureanhydrid unter milden Bedingungen gelang uns bis jetzt noch nicht.

Bei der Umsetzung von XIII mit Paraformaldehyd in Gegenwart von Phosphorsäure entsteht in guter Ausbeute ein Kondensationsprodukt, für das die Formeln XVII und XVIII in Betracht zu ziehen sind



Eine eindeutige Entscheidung konnten wir auf Grund der Analysenergebnisse nicht treffen. Die Molekulargewichtsbestimmung wird hierüber Auskunft geben.

Die Einführung des dem Vierring und Fünfring gemeinsamen Brückenkohlenstoffatoms versuchten wir nun auch durch Umsetzung von XIII mit Orthoameisensäureäthylester, einem Methanderivat mit 3 beweglichen Atomgruppen. In der Annahme, daß die Beweglichkeit der Wasserstoffatome an der Methylengruppe des Glycylrestes erhalten bleibt, versuchten wir, die Claisensche Reaktion¹³⁾ auf XIII zu übertragen in der Erwartung, zu XIX zu gelangen. Ein solcher Körper mit verkappter Aldehydgruppe konnte für den Thiazolidinringschluß geeignet sein.



¹²⁾ Verbindungen, die in ihren Eigenschaften diesem Körper sehr ähnlich sind, erhielten wir bei der Umsetzung von Alkyliden-Azlaktonen, z. B. dem Azlaktone aus Aceton und Hippursäure, sowie dem Azlaktone aus Benzaldehyd und Glykoll mit Thioessigsäure. Arbeiten zur Ermittlung der Konstitution dieser Körper sind im Gange.

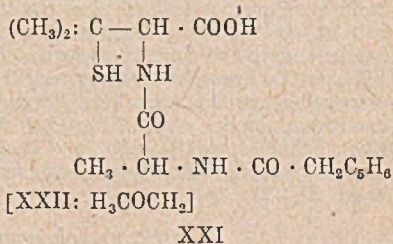
¹³⁾ B. 26, 2731 (1893); A. 297, 16—78 (1897).

Bei mäßiger Erwärmung von Phenacetyl-*penicillamin* mit einem geringen Überschuß von Orthoameisensäureäthylester tritt unter Abspaltung von Alkohol Reaktion ein. Das gelb gefärbte Reaktionsprodukt ist wie die Ausgangsverbindung in Natriumbicarbonat löslich. Die Carboxylgruppe ist demnach intakt geblieben. Die SH-Reaktion ist negativ, der Orthoameisensäureester muß mit der SH-Gruppe in Reaktion getreten sein. Die Gelbfärbung weist auf das Vorhandensein von Doppelbindungen, wahrscheinlich in konjugierter Anordnung, hin. Beim Abbau mit verd. Salzsäure in der Wärme läßt sich Phenylelessigsäure isolieren. Der Phenylelessigsäurerest in seiner amidartigen Bindung mit dem Glycylrest ist demnach erhalten geblieben. In der, nach Abtrennung der Phenylelessigsäure verbliebenen, sauren Flüssigkeit läßt sich das *Penicillamin* mit seiner kräftigen Eisenchloridreaktion nachweisen und mit Quecksilberchlorid die nach der Entphenacetylierung verbliebene Base abscheiden. Diese Base enthält noch das Grundgerüst des primären Kondensationsproduktes, denn sie ist wie letzteres gelb gefärbt. In Wasser ist die Verbindung XX in geringem Maße in der Kälte löslich, an Tierkohle wird sie aus der wäßrigen Lösung restlos absorbiert. Auch an Aluminiumoxyd wird sie rasch adsorbiert, so daß sich die chromatographische Methode für ihre Reinigung gut eignet. Auf Grund der Analysenergebnisse handelt es sich um eine mit dem *Penicillin* isomere Verbindung. Eine antibiotische Wirkung konnte nicht festgestellt werden. Die in XX wiedergegebene Konstitutionsformel erklärt den Reaktionsverlauf und die Eigenschaften dieser Verbindung am besten. Auch ihre Gelbfärbung vermag diese Formel, bei Annahme einer Isomerisation des Wasserstoffatoms an der Iminogruppe des *Penicillamins*, zu erklären. Der endgültige Konstitutionsbeweis steht noch aus. Die Möglichkeit einer Isomerisierung zum *Penicillin* soll in weiteren Versuchen geprüft werden.

Unter Verwendung der für die Darstellung von XIII angegebenen Methode haben wir Versuche zur Herstellung von Abkömmlingen des N-Phenacetyl-*penicillamins* mit Alkyl und Oxyalkylgruppen in der Methylengruppe des Glycylrestes unternommen.

Bei der Verwendung von α -Brompropionsäurechlorid und β -Methoxybrompropionsäurechlorid anstelle von Chloracetylchlorid gelangten wir zu den Verbindungen XXI u. XXII.

Inwieweit es möglich sein wird, die Alkylsubstituenten der Methylengruppe für den Ringschluß zum Thiazolidin umzubauen, soll anhand weiterer Versuche geprüft werden.



Versuche

Verbesserung der Darstellungsmethoden für das *dl*- β , β -Dimethylcystein
(Penicillamin)a) Aus dem 2,5,5-Trimethylthiazolin-4-Carbonsäureäthylester¹⁴⁾

Bei der Aufspaltung des Thiazolinringes läßt sich IBr durch HCl ersetzen.

25 g des Esters werden in 300 ccm Salzsäure (1,163 ~ 32proz.), aus der die Luft durch einen Stickstoffstrom verdrängt war, eingetragen und die Lösung wird etwa 12 Stunden unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Die salzsaure Lösung wird nach der Filtration mit Kohle i. V. bei 40° eingedampft. Es hinterbleibt ein heller Syrup von Penicillaminchlorhydrat. Durch Aufkochen mit der 2–3fachen Menge Azeton wird das Penicillamin in bekannter Weise in das schön kristallisierende Hydrochlorid der 2,2,5,5-Tetramethylthiazolidin-4-carbonsäure vom Fp. 191° übergeführt. Ausbeute 14 g.

b) Über die α -Acetamino- β , β -dimethylacrylsäure¹⁵⁾

Anstelle der umständlichen Reduktion des α -Nitro- β , β -dimethylacrylsäureäthylesters mit Aluminiumamalgam in Äther konnte die Zinkstaub-Eisessigreduktion in Anwendung gebracht werden. Bei gleichzeitiger Anwesenheit von Essigsäureanhydrid wird der während der Reduktion gebildete, wenig beständige Aminoester azetyliert. Der nach Verdampfen der Reduktionsflüssigkeit hinterbliebene α -Acetamino- β , β -dimethylacrylsäureäthylester konnte als Rohprodukt durch Verseifen mit verd. Natronlauge zur Säure verarbeitet werden.

100 g Nitroester werden in einem Gemisch von 400 ccm Essigsäureanhydrid und 300 ccm Eisessig gelöst und die Lösung durch Erhitzen im Wasserbad unter Rühren im Dreihalskolben auf etwa 85° gebracht. Beim langsamen Eintragen von Zinkstaub steigt die Temperatur bis gegen 102°. Die weitere Zugabe des Zinkstaubes erfolgt so, daß die Reaktionstemperatur zwischen 100 und 105° verbleibt. Die Wasserbadtemperatur soll gegen Ende der Reaktion 90–95° betragen. Für das Eintragen des Zinkstaubes werden etwa 2 Stunden benötigt. Nach dreistündigem Weitererhitzen ist die Reduktion beendet. Aus einer Probe der Lösung darf sich bei Zugabe von etwa der fünffachen Menge Wasser kein Nitroester am Boden des Gefäßes mehr absetzen. Die von dem Zinkstaub abgesaugte Reduktionsflüssigkeit wird i. V. bei 40–70° stark eingengt. Als Rückstand verbleibt ein gelbbraunes, dickes Öl von α -Acetamino- β , β -dimethylacrylsäureäthylester, vermischt mit Zinksalzen.

Verseifung des Rohesters. Der Rückstand wird mit 300 ccm 20proz. Natronlauge versetzt und die Flüssigkeit gut durchgeschüttelt. Es tritt Selbsterwärmung ein; die Temperatur steigt bis gegen 70° an; dabei tritt ein stark basischer ammoniakähnlicher Geruch auf. Nach etwa zweistündigem Erwärmen am gut siedenden Wasserbad ist die Verseifung beendet, die anfänglich an der Flüssigkeitsoberfläche vorhandene, ölige Schicht ist verschwunden. Nach starkem Abkühlen wird die alkalische Flüssigkeit schwach kongosauer gestellt. Nach einigem Reiben fällt die Säure in Form eines gelblichweißen, kristallinen Niederschlags aus. Das scharf abgesaugte und unter der Presse von der sauren Flüssigkeit befreite Rohprodukt zeigt nach dem Trocknen einen Schmp. von 190–193° und ist für die Umsetzung mit Benzylmerkaptan genügend rein. Eine Probe aus Wasser umkristallisiert schmilzt scharf bei 203°. Ausbeute 25–30 g.

 α -Formylphenacetursäure-äthylester (I)

In die Suspension von 3,75 g Natriumstaub in 75 ccm wasserfreiem Benzol werden unter Rühren und Ausschluß von Feuchtigkeit 10 g frisch destillierter Ameisensäureäthylester innerhalb von 5 Minuten gegeben. Nach $\frac{1}{4}$ Stunde Rühren trägt

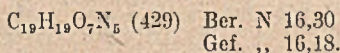
¹⁴⁾ A. 559, 97 (1948).

¹⁵⁾ A. 559, 98 (1948).

man bei etwa 0° das Gemisch von 28,75 g Phenacetursäure-äthylester in 75 ccm Benzol innerhalb von 15 Minuten portionsweise ein. Die anfänglich weiße, milchige Suspension nimmt langsam Gelbfärbung an, die sich nach gelbbraun vertieft. Nach einer Rührzeit von 10 Stunden bei 0° läßt man die Temperatur für 4 Stunden auf + 10° ansteigen. Anschließend bleibt der gut verschlossene Kolben 40 Stunden an einem kühlen Ort stehen.

Zu der Reaktionsmasse werden 50 ccm eiskaltes Wasser gegeben und die alkalisch-wäßrige Schicht von der Benzolschicht abgetrennt. Die wäßrige Schicht wird nochmals mit Äther durchgeschüttelt und unter starker Kühlung durch Zugabe von konz. Salzsäure angesäuert ($p_H \sim 4$). Der Formylester fällt in Form eines Öles aus und wird sofort in Äther aufgenommen. Nach nochmaligem Ausäthern der angesäuerten Flüssigkeit werden die vereinigten Ätherlösungen mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther i. V. abgezogen. Zur Entfernung von nicht umgesetztem Ameisensäureester ist kurzes Absaugen an der Hochvakuumpumpe bei 30–35° erforderlich. Der erhaltene Rohester stellt ein dickflüssiges, gelbbraunes Öl dar. Mit Eisenchlorid in alkoholischer Lösung gibt er eine Blauviolett-färbung. Ausbeute 16 g.

Dinitrophenylhydrazon. 0,75 g der Verbindung werden in 3 ccm Alkohol gelöst und die Lösung mit einer Auflösung von 0,5 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 30 ccm Alkohol und 2 ccm 32proz. Salzsäure versetzt. Das Dinitrophenylhydrazon kristallisiert nach kurzem Stehen in Form von gelbbraunen Nadeln aus. Schmp. 188° u. Zers.



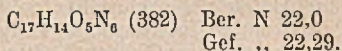
α -Formylphenacetursäurenitril (II)

Zu einer Suspension von 9 g Natriumstaub in 150 ccm wasserfreiem Benzol werden bei 0° unter Ausschluß von Feuchtigkeit langsam innerhalb von etwa 15 Minuten unter Rühren 28,8 g Ameisensäureäthylester gegeben. Dabei ist mäßiges Schäumen zu beobachten. Nach 1½stündigem Rühren bei 0° trägt man innerhalb von 30 Minuten 32,4 g Phenacetursäurenitril portionsweise ein. Nach ½stündigem Weiterrühren bei 0°, dann 1 Stunde bei Zimmertemperatur und zum Schluß 1 Stunde bei etwa 40° (Wasserbadtemperatur) färbt sich das Reaktionsgemisch zunehmend gelb. Ohne weiter zu erhitzen, setzt man das Rühren noch etwa 3 Stunden fort und läßt über Nacht stehen. Unmittelbar nach dem Eintragen des Nitrils bildet sich ein dicker Klumpen in der Flüssigkeit, der allmählich in Lösung geht.

Die stark gelb gefärbte, trübe Lösung wird in das gleiche Volumen Eiswasser gegossen und nach Zugabe von destilliertem Äther die wäbrig-alkalische Schicht abgetrennt. Die Äther-Benzollösung enthält nicht umgesetztes Phenacetursäurenitril, das wiedergewonnen werden kann. Aus der wäbrig alkalischen Flüssigkeit wird die Formylverbindung unter starker Kühlung durch Zugabe von 32proz. Salzsäure bis zur schwach sauren Reaktion ($p_H \sim 6$ bis 5) als dunkelbraunes Öl zur Abscheidung gebracht. Das Öl wird sofort in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung nach dem Trocknen mit Glaubersalz i. V. verdampft. Kurzes Erwärmen am Hochvakuum bei etwa 30° ist zur Entfernung von Resten von Ameisensäureester erforderlich. Das Reaktionsprodukt stellt ein braunes, zähflüssiges Öl dar. Mit Eisenchlorid in alkoholischer Lösung gibt es eine blauviolette Färbung. Ausbeute 8,5 g, entsprechend etwa 23% d. Th. Es verändert sich nach mehrtägigem Stehen, wobei die Eisenchloridreaktion zurückgeht.

2,4-Dinitrophenylhydrazon. 1,7 g Substanz werden in etwa 4 ccm Alkohol gelöst. Hierzu wird die noch heiße Lösung von 1,7 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin in etwa 50 ccm 90proz. Alkohol und 5 ccm 32proz. Salzsäure gegeben. Die Lösung färbt sich dunkler und nach dem Erkalten scheidet sich beim Reiben der Gefäßwand das Hydrazon als braunroter, kristalliner Niederschlag ab. Nach dem Stehen über Nacht vervollständigt sich die Abscheidung. Aus wenig Pyridin umkristallisiert, schmilzt das

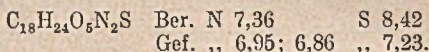
Hydrazon bei 174°. Für die Analyse wurde das Präparat i. V. bei 70° unter ständigem Absaugen des schwer zu entfernenden Pyridins getrocknet.



dl-Penicilloinsäuremonoäthylester (III)

15 g α -Formylphenacetursäureäthylester (frisch bereitet) werden in 10 ccm Alkohol gelöst und mit einer Auflösung von 9,25 g Penicillaminhydrochlorid in 50 ccm Alkohol versetzt; durch einen langsamen Stickstoffstrom wird die Luft verdrängt und dann 6 ccm Piperidin zugegeben. Nach etwa 48stündigem Stehen sind SH-Reaktion und Eisenchloridreaktion nur mehr schwach positiv, die Umsetzung kann als beendet angesehen werden.

Der Alkohol wird nun i. V. bei etwa 50° verdampft. Der klebrige, braungelbe Rückstand wird mit 40 ccm einer 10proz. Natriumbicarbonatlösung digeriert und die Lösung mit Äther durchgeschüttelt. Aus der abgetrennten, wäbrig-alkalischen Flüssigkeit scheidet sich der Penicilloinsäuremonoäthylester beim Ansäuern unter starker Kühlung in Form eines schwach gelblichgrün gefärbten, zähen Syrups ab, der sofort in Äther aufgenommen wird. Beim Ausziehen des Äthers mit 10proz. Natriumbicarbonatlösung und erneuter Fällung durch schwaches Ansäuern gewinnt man den Ester in Form eines bei sehr starker Kühlung glasig harten, fast farblosen Harzes, das nach dem Trocknen pulverisiert werden kann. Ausbeute 6–8 g. Der Schmp. liegt unscharf zwischen 60 und 68°. Bei 100° tritt Zersetzung ein. Bei Reinigungsversuchen durch Umkristallisation aus org. Lösungsmitteln hatten wir keinen Erfolg. In fast allen org. Lösungsmitteln, außer Petroläther, ist er leicht löslich.



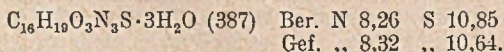
dl-Penicilloinsäurenitril (IV)

5,9 g frisch dargestelltes α -Formylphenacetursäurenitril (ca. 1/40 Mol, angenommen mit einer Reinheit von 80%) werden in 8 ccm Alkohol gelöst und mit einer alkoholischen Lösung von 4,6 g (1/40 Mol) frisch dargestelltem Penicillaminchlorhydrat versetzt. Durch die Lösung wird Stickstoff geleitet und dann werden 3 ccm Piperidin zugegeben. Die Lösung erwärmt sich schwach, wobei sich etwas Piperidinhydrochlorid abscheidet. Nach dreitägigem Stehen war die Eisenchloridreaktion und die SH-Reaktion nur mehr schwach.

Der Alkohol wird i. V. bei 30–35° abgedampft. Es hinterbleibt ein dunkelbrauner, zähflüssiger Rückstand, der mit 40 ccm einer 10-proz. Natriumbicarbonatlösung digeriert wird. Die nicht klare Bikarbonatlösung wird mit Äther durchgeschüttelt und geklärt. Unter starker Kühlung wird die Lösung durch Zugabe von etwa 18-proz. Salzsäure auf $p_{\text{H}} \sim 5$ gebracht. Das Kondensationsprodukt scheidet sich in Form eines grauen Niederschlages ab, von dem sofort abgesaugt wird. Ausbeute 2,2 g. Versuche, das Rohprodukt durch Kristallisation aus Lösungsmitteln zu reinigen, schlugen fehl. Durch Aufnehmen in Natriumbicarbonatlösung und Wiederausfällen mit verd. Salzsäure läßt sich das Penicilloinsäurenitril in Form eines grauweißen Pulvers isolieren. Schmp. 115–118° u. Z., bei 82° beg. Sinterung.

Es ist in etwa 30-proz. Salzsäure löslich. Bei einstündigem Erwärmen mit Salzsäure bei Wasserbadtemp. gibt eine neutralisierte Probe positive Eisenchloridreaktion, eine alkalisch gestellte Probe mit Nitroprussidnatrium positive SH-Reaktion.

Die für die Analysen bestimmten Proben wurden jeweils bei 45° über Ätznatron getrocknet. Die Substanz enthält noch schwer zu entfernendes Wasser, das etwa einem Kristallwassergehalt von 3 Mol entsprechen würde.



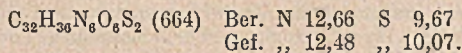
$\beta\beta\text{-}\beta',\beta'$ -Tetramethylcystin (Penicillamindisulfid)

2 g Penicillaminhydrochlorid werden in 20 ccm Wasser gelöst und 25 ccm 8-proz. Natronlauge zugegeben. Die Flüssigkeit muß phenolphthaleinalkalisch reagieren. Nach Zusatz von wenigen Tropfen Eisenchloridlösung (Violettblaufärbung) wurde so lange Luft durch die Lösung geleitet, bis keine SH-Reaktion mehr auftritt, wozu etwa 12 Std. erforderlich sind. Die Lösung wird mit verd. Salzsäure neutral gestellt und dann i. V. bei 40° zur Trockne verdampft. Aus wenig heißem Wasser umkristallisiert schmilzt das Disulfid bei 218° u. Z.

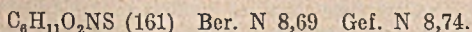
Kondensation des $\beta\beta\text{-}\beta',\beta'$ -Tetramethylcystins mit α -Formylphenacetursäurenitril (V)

0,5 g Penicillamindisulfid werden in 10 ccm Alkohol, dem einige Tropfen Wasser zugesetzt waren, gelöst. Sodann werden 0,3 g Piperin zugegeben und zur besseren Durchmischung ein schwacher Stickstoffstrom durch die Lösung geleitet. Nach etwa 20-stündigem Stehen waren die Eisenchloridreaktion und die SH-Reaktion vollkommen negativ.

Nach dem Verdampfen des Alkohols i. V. bei 30–35° wird der zähe Rückstand mit einer 10-proz. Natriumbikarbonatlösung digeriert und die tiefgelbe Lösung durch Ausschütteln mit Äther geklärt. Beim Ansäuern mit Salzs. bis zur schwach sauren Reaktion fällt das Kondensationsprodukt in Form eines stark gelbgefärbten Niederschlages aus. Das abgesaugte Produkt wird mehrmals mit Wasser gewaschen und nochmals umgefällt. Ausbeute 0,3 g. Schmp. unscharf bei 149–152° (Zers.), bei 82° beg. Sinterung. Für die Analyse wurde i. V. über Ätznatron bei 55° getrocknet.

*5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure³⁾8)*

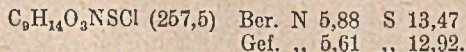
5 g Penicillaminchlorhydrat werden in 5 ccm Wasser gelöst und zu der Lösung 3,5 ccm einer 3-proz. Formaldehydlösung gegeben. Schwache Erwärmung. Nach längerem Stehen fällt die 5,5-Dimethylthiazolidincarbonsäure in Form einer dicken, weißen Kristallmasse aus. Durch Zugabe von 2,2 ccm Pyridin und innigem Durchmischen erhält man die freie Base. Nach dem Umkristallisieren aus wenig heißem Wasser schmilzt sie bei 211°.



Methylester (Hydrochlorid). 3,8 g der Säure werden in 150 ccm abs. Methylalkohol suspendiert und unter Kühlung im Kältegemisch mit trockenem HCl gesättigt. Anschließend wird die klare Lösung 2 Std. zum leichten Sieden erhitzt. Das Methanol wird i. V. bei 40° verdampft u. der Rückstand durch Lösen in wenig Methanol und Fällen mit Äther umkristallisiert. Ausbeute 4 g. Schmp. 165° u. Z.

3-Chloracetyl-5,5 dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäuremethylester (VII)

3,3 g Thiazolidincarbonsäuremethylesterchlorhydrat werden in 55 ccm trockenem Benzol suspendiert und 4,4 g Chloracetylchlorid zugegeben. Das Gemisch wird nun 6 Std. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Unter HCl-Entwicklung tritt vollkommene Lösung ein, wobei sich die Lösung dunkler färbt. Die über Kohle filtrierte Lösung wird i. V. bei 30–40° eingedampft. Das zurückgebliebene Öl erstarrt bei Zugabe von Wasser kristallin. Aus Methylalkohol-Wasser umkristallisiert, Schmp. 83° (bei 80° Sintern).



Diketopiperazin (VIII)

3,2 g von VII werden mit 64 ccm 24proz. Ammoniak 3 Stunden auf der Maschine geschüttelt. Dabei entsteht eine klare Lösung. Beim Reiben kristallisiert das Diketopiperazinderivat in langen, weißen Nadeln aus. Die Mutterlängen werden am Dampfbad eingeeengt, wobei eine zweite Kristallisation erhältlich ist. Beide Anteile werden aus Wasser umkristallisiert. Prismatische Nadeln, die teilweise zu sternförmigen Gebilden vereinigt sind. Schmp. 167°. Der Körper ist in verd. Säuren in der Kälte leicht löslich.

$C_8H_{12}O_2N_2S$ (201) Ber. N 13,93
Gef. ,, 13,93.

Phenacetylverbindung (IX)

0,6 g von VIII werden mit 10 ccm trockenem Benzol versetzt und das Gemisch nach Zugabe von 1,2 g Phenacetylchlorid 7 Stunden unter Rückflußkühlung gekocht. Nach dem Verdampfen des Benzols hinterbleibt ein ölgler Rückstand, der bei Zugabe von Wasser kristallin erstarrt. Nach dem Umkristallisieren aus viel heißem Methanol schmilzt der Körper bei 143°.

$C_{16}H_{18}O_3N_2S$ (318) Ber. N 8,80
Gef. ,, 8,46.

Verseifung. 0,64 g von IX (2/1000 Mol) wurden in 15 ccm Alkohol gelöst und 2 ccm (2/1000 Mol) n-NaOH zugegeben. Nach etwa 1½ Stunden Erwärmen im Wasserbad und Filtration mit Kohle wurde der Alkohol verdampft. Es hinterblieb ein etwas schmieriger Rückstand, der beim Verreiben mit Äther kristallin erstarrte. Aus viel Äther umkristallisiert, erwies sich das Verseifungsprodukt vom Schmp. 167° als identisch mit Körper VIII. Die abgespaltene Phenylelessigsäure konnte wegen der zu geringen Menge nicht isoliert werden.

N-Chloracetyl-S-benzyl-(d,l)-penicillamin (X)

In einem 3 l Dreihalskolben werden unter gutem Rühren und Eiskühlung zu einer Auflösung von 54 g S-Benzylpenicillamin in 200 ccm 8proz. NaOH und 1250 ccm Wasser 38 ccm Chloracetylchlorid tropfenweise zugegeben. Durch gleichzeitige Zugabe von einer weiteren Menge 8proz. NaOH ist Sorge zu tragen, daß die Reaktion stets alkalisch bleibt. Die Temperatur der Lösung wird auf 0° gehalten. Das Chloracetylchlorid wird innerhalb einer Stunde zugegeben. Nach Filtration wird Verb. X durch Zugabe von Salzsäure abgeschieden. Sie fällt zunächst klebrig an und erstarrt nach kurzem Stehen zu einer kristallinen Masse. Nach der Filtration wird die überschüssige Säure durch Waschen mit Wasser entfernt. Ausbeute 54 g. Eine aus Eisessig-Wasser umkristallisierte Probe schmilzt bei 134°.

$C_{14}H_{18}O_3NSCl$ (315,5) Ber. N 4,44 S 10,14
Gef. ,, 4,38 ,, 10,19.

N-Aminoacetyl-S-benzyl-(d,l)-penicillamin (XI)

54 g von X werden in einer Druckflasche mit 1000 ccm 24proz. Ammoniak 3½ Stunden bei 100° erhitzt. Die klare, gelbbraune Lösung wird am Dampfbad stark eingedampft. Das Ammoniumsalz von XI kristallisiert aus. Es ist in Wasser schwer löslich. Eine Umkristallisation ist für die weitere Umsetzung nicht erforderlich. In verd. Säuren ist es leicht löslich. Ausbeute 42,5 g. Schmp. 218° u. Zers.

N-Phenaceturyl-S-benzyl-(d,l)-penicillamin (XII)

42,1 g von XI werden in einem Dreihalskolben in 130 ccm 8proz. NaOH und 250 ccm Wasser gelöst. Zu der nicht ganz klaren, auf -2° abgekühlten Lösung

werden innerhalb von 20 Minuten 42,1 g Phenacetylchlorid gegeben. Gleichzeitig werden zur Aufrechterhaltung der alkalischen Reaktion 110 ccm 8proz. NaOH zugegeben. Die Temperatur der Lösung soll + 5° nicht übersteigen. Nach Zugabe von 500 ccm Wasser wird die milchige Suspension klar und nach etwa ½stündigem Nachrühren wird die Lösung unter Kühlung mit Salzsäure angesäuert. Das Reaktionsprodukt fällt als zähe, klebrige Masse aus, die bei etwa 5° durch Digerieren mit Wasser von überschüssiger Säure befreit werden kann. Bei starkem Abkühlen wird die Masse glashart und kann ohne Schwierigkeiten von den Gefäßwänden entfernt werden. Die freie Säure kristallisiert nicht.¹

Ammoniumsalz. Das erhaltene Produkt wird mit 50 ccm konz. Ammoniak gut verrieben. Nach vorübergehender Lösung erstarrt die Lösung zu einem dicken, rein weißen Kristallbrei des Ammoniumsalzes. Nach Zugabe und Verreiben mit etwa 200 ccm Aceton läßt sich das Salz besser filtrieren. Es wird vorsichtig am Dampfbad getrocknet. Ausbeute 49,9 g. Eine Probe aus heißem Wasser umkristallisiert schmilzt bei 185° u. Zers.

$C_{22}H_{29}O_4N_3S$ (431) Ber. N 9,74 S 7,42
Gef. ,, 9,56 ,, 7,55.

Methylester. In einem 5-l-Scheidetrichter werden 30 g des Ammoniumsalzes in 300 ccm Wasser suspendiert. Nach Zugabe von 2 l Äther werden 100 ccm 32proz. Salzsäure allmählich zugegeben. Die ausfallende freie Säure löst sich bei kräftigem und längerem Durchschütteln in dem vorgelegten Äther auf. Zu der Lösung wird eine Ätherlösung von Diazomethan aus 18 g Nitrosomethylharnstoff gegeben. Die Ätherlösung wird mit verd. Essigsäure und dann mit Natriumbicarbonatlösung durchgewaschen. Nach dem Trocknen mit Glaubersalz wird der Äther verdampft und der zu einer kristallinen Masse erstarrte Rückstand aus Alkohol-Wasser unkristallisiert. Ausbeute 25 g, Schmp. 104°.

N-Phenacetylpenicillamin (XIII)

Unter Kühlung mit Aceton-Kohlensäureschnee werden 48 g Ammoniumsalz von XII in 1 l flüssigem Ammoniak gelöst und innerhalb von 10–15 Minuten etwa 7 g metallisches Natrium in kleinen Stückchen allmählich eingetragen. Sobald die Blaufärbung der ammoniakalischen Lösung für etwa 20 Minuten bestehen bleibt, ist die Reduktion beendet. Durch Zugabe von wenig Ammoniumchlorid wird die Lösung entfärbt. Unter vorsichtigem Erwärmen bei 30° wird das Ammoniak durch einen Stickstoffstrom verdampft, der etwas klebrige hellbraune Rückstand in etwa 250 ccm Wasser aufgenommen und die wäßrige Lösung mit Äther ausgeschüttelt. Nach der Filtration mit Kohle wird sie unter starker Eiskühlung mit konz. Salzsäure angesäuert. Das zunächst syrupös ausfallende, zähe Produkt wird bei längerem Reiben und Stehen kristallin. Die überschüssige Säure wird durch Verreiben mit Wasser entfernt. Ausbeute 22,7 g.

Das Rohprodukt wird durch Umkristallisation aus etwa 70 ccm Methylalkohol und Fällen mit etwa 100 ccm Wasser gereinigt. Schmp. 145°.

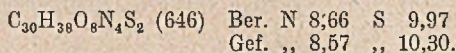
$C_{15}H_{20}O_4N_2S$ (324) Ber. N 8,66 S 9,87
Gef. ,, 8,78 ,, 10,28.

Disulfid-Verbindung (XIV)

1 g von XIII wird in 2 ccm 8proz. NaOH und etwas Wasser gelöst. Bei phenolphthalein-alkalischer Reaktion wird nach Zugabe von einigen Tropfen Eisenchloridlösung (Blaufärbung!) durch die Lösung ein Luftstrom bis zum Verschwinden der SH-Reaktion mit Nitroprussidnatrium geleitet, was nach etwa 24 Stunden der Fall ist. Von dem ausgefallenen Eisenoxydschlamm wird abgesaugt und das Disulfid durch Ansäuern der Lösung mit verd. Salzsäure abgeschieden. Das Disulfid fällt als weißer, käsiger Niederschlag, der beim Filtrieren dazu neigt, sich gummiartig

zusammenzuballen. Nach Filtration der eiskalten Suspension und Waschen mit eiskaltem Wasser wurde das Produkt im Exsiccator getrocknet. Das glasharte Produkt läßt sich dann gut pulverisieren.

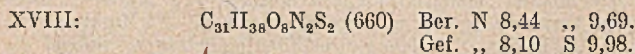
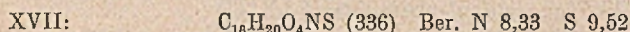
Für die Analyse wurde eine Probe nochmals umgefällt. Das Disulfid schmilzt unscharf. Bei 80° beginnende Sinterung, bei 128° Zersetzung. Eine Probe mit Zinkstaub in Gegenwart von 50proz. Essigsäure in der Wärme reduziert, gibt positive SH-Reaktion und Eisenchloridreaktion.



Umsetzung von N-Phenacetylpenicillamin mit Formaldehyd (XVII, XVIII)

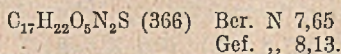
3,2 g von XIII (1/100 Mol) werden mit 1 g (3/100 Mol) Paraformaldehyd vermischt und unter starker Eiskühlung mit 1 cem Phosphorsäure (rein) verrieben. Nach dem Stehen über Nacht unter sauerstofffreiem Stickstoff hat sich eine trübe, doch homogene, viskose Lösung gebildet. Die SH-Reaktion und Eisenchloridreaktion sind negativ. Beim Verdünnen der Lösung mit Eiswasser fällt das Reaktionsprodukt aus. In 10proz. Sodalösung aufgenommen und mit Salzsäure unter starker Kühlung versetzt, fällt das Kondensationsprodukt als weißer, käsiger Niederschlag, der am Filter gummiartige Beschaffenheit annimmt und im Exsiccator über CaCl_2 getrocknet werden muß.

Der Schmp. des Produktes bleibt auch nach mehrmaligem Umfällen unscharf. Bei 118–120° tritt nach vorheriger Sinterung Zersetzung ein. Bei der Reduktion einer Probe mit Zinkstaub in Gegenwart von 50proz. Essigsäure unter Erwärmen konnte in der Reduktionsflüssigkeit weder SH-Reaktion noch Eisenchloridreaktion festgestellt werden.



S-Acetyl-N-phenacetylpenicillamin (XV)

0,8 g von XIII werden in 7 cem 10proz. Sodalösung aufgenommen und unter guter Kühlung 2,4 g Acetylchlorid und gleichzeitig, so daß die Lösung alkalisch bleibt, 30 cem Sodalösung zuge tropft. Nach etwa einstündigem Nachrühren ist die SH-Reaktion nur mehr schwach. Das Acetylierungsprodukt wird durch Zugabe von Salzsäure unter guter Kühlung ausgefällt. Der weiße, voluminöse Niederschlag wird in 10proz. Natriumbicarbonatlösung aufgenommen und mit Salzsäure wieder gefällt. Das im Exsiccator getrocknete Acetylierungsprodukt schmilzt unscharf bei 136° u. Zers.¹⁶⁾



Umsetzungen von N-Phenacetylpenicillamin mit Essigsäureanhydrid zu XVI

1 g von XIII wird in 4 cem Essigsäureanhydrid suspendiert und das Gemisch kurz während ½ Minute zum Sieden erhitzt. Dabei tritt geringer Geruch nach Schwefelwasserstoff auf. Die schwach gelb gefärbte Lösung wird in etwa das dreifache Volumen Wasser gegossen. Nach kurzem Stehen und Reiben kristallisiert das

¹⁶⁾ Bei kurzem Erwärmen am Wasserbad mit 8proz. NaOH wird die Acetylgruppe abgespalten und Körper XIII zurückgebildet.

Umsetzungsprodukt aus. Aus Alkohol umkristallisiert erscheint es in langen Nadeln vom Schmp. 143°.

$C_{15}H_{17}O_3N_2S$ (306) Ber. N 9,14 S 10,45
Gef. ,, 9,21; 9,46 ,, 11,35.

Kondensation von d,l-N-Phenacetylpenicillamin mit Orthoameisensäure-triäthylester XX

Das breiige Gemisch von 5 g d,l-N-Phenacetylpenicillamin mit 4 g Orthoameisensäure-triäthylester wird unter Rühren und stetem Durchleiten von O_2 -freiem Stickstoff im Ölbad auf 85–90° erwärmt. Nach etwa 30 Minuten ist langsam zunehmende Gelbfärbung des Gemisches zu beobachten. Nach etwa 45 Minuten wird das Ganze dünnflüssiger und hellbraun, nach 1 Stunde liegt eine klare, etwas viskose, braungefärbte Lösung vor. Es wird noch 15 Minuten bei abfallender Temperatur gerührt.

Das Reaktionsprodukt wird mit 30 ccm 10proz. Natriumbicarbonatlösung versetzt, worin es leicht (unter anfänglicher stärkerer CO_2 -Entwicklung, da starke Säure) löslich ist. Die bicarbonatische Lösung wird ausgeäthert, mit Aktivkohle versetzt, filtriert und dann unter starker Kühlung mittels Kältegemisch mit etwa 16proz. Salzsäure auf p_H 5–6 angesäuert. Dabei fällt das Reaktionsprodukt zunächst als zitronengelb gefärbtes Harz aus. Nach Dekantieren der Flüssigkeit wird mit Wasser gewaschen. Nach zweimaligem Umlösen aus 10proz. Bicarbonatlösung und Ansäuern mit 16proz. HCl unter gutem Kühlen und jeweiliger Behandlung mit Aktivkohle fällt das Reaktionsprodukt als zitronengelb gefärbte, kristalline Substanz aus. Ausbeute 2,0 g.

Es schmilzt unscharf bei 118° und zersetzt sich bei 130–132°. Sintern ab 74°.

$C_{16}H_{18}O_4N_2S$ (334) Ber. N 8,40 S 9,58
Gef. ,, 8,48; 8,37 ,, 10,29; 9,91.

Abbau von XX mit Salzsäure

1 g von XXI wurde mit 5 ccm etwa 30proz. Salzsäure im Wasserbad bei 80° 4 Stunden lang erwärmt. Das anfänglich ungelöste Produkt ging nach viertelstündigem Erwärmen in Lösung. Nach einiger Zeit trat Trübung ein. Beim Erkalten erschien die Phenyllessigsäure in großen durchsichtigen Platten. Nach dem Absaugen und Umkristallisieren aus Wasser schmolz sie bei 75° (Misch-Schmp.).

Das Filtrat wurde i. V. bei 40° eingeeengt. Dabei kristallisiert eine weitere Menge Phenyllessigsäure aus, die durch Ausäthern gewonnen werden konnte. Die völlig eingedampfte Flüssigkeit hinterließ ein braunes, viskoses Öl. Eine Probe des Rückstandes in Wasser gelöst gibt eine stark positive SH-Reaktion und Eisenchloridreaktion (Penicillamin!). Es wurde in Methylalkohol aufgenommen und mit einer methylalkoholischen Quecksilberacetatlösung versetzt. Dabei fiel ein gelblich gefärbter, käsiger Niederschlag aus. Er wurde in Methylalkohol suspendiert und durch Einleiten von H_2S das Quecksilber als Sulfid abgeschieden. Das Filtrat war schwach gelb gefärbt. Beim Einengen hinterblieb ein dickflüssiges, gelb gefärbtes, viskoses Öl, das in wenig H_2O aufgenommen wurde. Es hinterblieben geringe Mengen eines kristallinen, schwach gelb gefärbten Rückstandes. Das Filtrat wurde vorsichtig mit Bicarbonatlösung neutralisiert. Dabei trat eine gelbbraune Fällung auf, von der abgesaugt wurde. Der Rückstand war in Salzsäure löslich und gab keine SH- und Eisenchloridreaktion. Es handelte sich hierbei um die entphenacetylierte Base (Schmp. 98° u. Zers.). Das Filtrat enthielt Penicillamin, welches nach Eindampfen als viskoses Öl anfiel und starke SH- und Eisenchloridreaktion gab.

N-*α*-Brom-propionyl-S-benzylpenicillamin

22,4 g S-Benzylpenicillamin werden in 100 ccm 8proz. NaOH und 100 ccm Wasser gelöst und die Lösung auf –3° abgekühlt.

Zu der Lösung wurden unter weiterer Kühlung allmählich tropfenweise 27,8 g α -Brompropionylbromid zugegeben. Die Temperatur steigt langsam bis gegen 10° an. Das Reaktionsprodukt fällt bei noch alkalischer Reaktion als weißer Niederschlag aus, der immer dicker wird, während die alkalische Reaktion mehr und mehr zurückgeht. Nach der Filtration wird das Rohprodukt in verd. NaOH gelöst und mit Salzsäure wieder gefällt.

Reinigung durch Umkristallisation aus Eisessig-Wasser. Schmp. 132° u. Zers. Ausbeute 10 g.

$C_{15}H_{20}O_3BrSN$ (374)	Ber. N 3,73	S 8,56	Br 21,4
	Gef. ,, 3,74	,, 8,44; 9,09	,, 22,17.

N-(α -Aminopropionyl)-S-benzyl-dimethylcystein

10 g *N-(α -Brompropionyl)-S-benzyl-dimethylcystein* werden mit 200 ccm 24proz. Ammoniak 10 Stunden bei 100° in der Druckflasche erhitzt. Aus der stark eingengten, alkalischen Flüssigkeit kommt das Umsetzungsprodukt zunächst gallertig heraus und wird bei einigem Stehen grob kristallin. Zum Unterschied von dem Ausgangsmaterial ist es restlos in verdünnter Salzsäure löslich. Schmp. 118° .

$C_{15}H_{23}O_3N_2S$ (311)	Ber. N 9,00	S 10,29
	Gef. ,, 8,31	,, 9,91.

Umsetzung mit Phenacetylchlorid. 8,4 g Substanz werden in 25 ccm 8proz. NaOH und 50 ccm Wasser gelöst. Bei 0° werden gleichzeitig 8,2 g Phenacetylchlorid und 25 ccm NaOH zuge tropft. Die milchig trübe Lösung wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Das Reaktionsprodukt scheidet sich als zäher Sirup ab. Nach Abgießen der Flüssigkeit wird der Sirup mit wenig konz. Ammoniak angerieben. Es tritt vorübergehende Lösung ein, nach kurzem Stehen erstarrt die Flüssigkeit zu einem dicken Kristallbrei des Ammoniumsalzes von XXI. Das rohe Ammoniumsalz wurde in der für die Darstellung von Verbindung XIII angegebenen Weise mit Na in flüsigem Ammoniak entbenzyliert. Das *N-(α -Phenacetylaminopropionyl)-dimethylcystein* (XXI) schied sich in Form eines Öles ab, das auch nach längerem Stehen nicht kristallisierte. Die SH-Reaktion und die Eisenchloridreaktion sind stark positiv. Infolge Materialmangels konnte der Versuch vorläufig nicht wiederholt werden.

N-(α -Brom- β -methoxypropionyl)-S-benzyl-dimethylcystein

α -Brom- β -methoxypropionylchlorid. Die Säure wurde hergestellt nach der von Schrauth¹⁷⁾ für die Darstellung der *α -Brom- β -methoxy-isovaleriansäure* beschriebenen Methode, wobei Acrylsäuremethylester als Ausgangsmaterial diente. Das Chlorid siedet bei $68-71^\circ/15$ mm.

4 g *S-Benzyl- β , β -dimethylcystein* werden in 20 ccm 8proz. NaOH und 20 ccm Wasser gelöst. Unter Eiskühlung werden 5 g *α -Brom- β -methoxypropionsäurechlorid* zuge tropft. Die alkalische Reaktion wurde durch gleichzeitige Zugabe von 8proz. NaOH aufrecht erhalten. Beim Ansäuern fällt das Acylierungsprodukt zunächst ölig aus und wird bei einigem Reiben fest. Nach dem Umkristallisieren aus Methylalkohol/Wasser schmilzt es bei 108° .

$C_{16}H_{22}O_4NSBr$ (404)	Ber. N 3,46	S 7,92
	Gef. ,, 3,67	,, 8,37.

N-(α -Amino- β -methoxypropionyl)-S-benzyl-dimethylcystein

5 g der Brom-Verbindung werden mit 100 ccm Ammoniak 5 Stunden bei 90° erhitzt. Die Lösung wird mit Kohle filtriert und eingengt. Das Reaktionsprodukt hinterbleibt zumeist in Form eines sirupösen, säurelöslichen Rückstandes.

¹⁷⁾ B. 55, 2783 (1922).

N-(α -Phenacetyl-amino- β -methoxy-propionyl)-S-benzyl-dimethylcystein

1,3 g der vorhergehenden Verbindung werden in 5 cem 8proz. NaOH gelöst und 10 cem Wasser zugegeben. Sodann werden unter starker Eiskühlung 1,45 g Phenacetylchlorid und gleichzeitig 5 cem NaOH zusetztropft. Beim Ansäuern fällt das Produkt in Form eines Sirups aus. Beim Verreiben mit Ammoniak verwandelt sich das sirupöse Produkt in eine weiße, käsige Masse, von der abgesaugt wird. Aus wenig heißem Wasser umkristallisiert, schmilzt das Umsetzungsprodukt bei 165°.

Infolge Materialmangels konnte die Entbenzylierung des Ammoniumsalzes mit Na in flüssigem Ammoniak zu XXII nur in einem Vorversuch durchgeführt werden. Die Eisenchloridreaktion und die SH-Reaktion sind bei dem in kleinen Mengen erhaltenen entbenzylierten Produkten positiv.

Natrium-skatylsulfonat, ein Antagonist von Heteroauxin beim Wurzelwachstum

Von *Theodor Wieland, Edgar Fischer* und *Franz Moewus*

(Aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut für mediz. Forschung, Heidelberg)

Mit 1 Figur im Text

(Eingelaufen am 7. Juli 1948)

Im Gramin (β -Dimethylamino-3-methyl-indol = Skatyl-dimethylamin, I) ist die Dimethylaminogruppe besonders locker gebunden. Durch Quartärmachen des aliphatischen Stickstoffs wird die Labilisierung so weit getrieben, daß z. B. das quartäre Jodmethylat schon bei Zimmertemperatur unter Abspaltung von Trimethylammoniumjodid zerfällt und unter den Methylierungsbedingungen (Methyljodid in Äther) Tetramethylammoniumjodid auskristallisiert. Dieses Salz haben Th. Wieland und Chi Yi Hsing, die die Konstitution des Gramins ermittelt und die erste Synthese dieser Base ausgeführt haben¹⁾, sowie H. Kühn und O. Stein, denen man die einfachste Synthese des Gramins aus Indol, Formaldehyd und Dimethylamin verdankt²⁾, irrtümlicherweise für das Graminjodmethylat gehalten. J. Madinaveitia, der diesen Irrtum aufklärte, konnte zeigen, daß die alkalische Spaltung der quartären Graminsalze bei Anwesenheit von Alkoholen zu deren Skatyläthern führt, daß es also möglich ist den aktiven Wasserstoff eines Alkohols durch den Skatylrest zu ersetzen³⁾. Später haben die amerikanischen Arbeitskreise um N. F. Albertson⁴⁾ und H. R. Snyder⁵⁾ gefunden, daß es auch gelingt den an Kohlenstoff gebundenen Wasserstoff im Malonester oder in N-acylierten Aminomalon- oder Aminocyanessigestern mit Graminjodäthylat gegen den Skatylrest auszutauschen, was bei den zuletzt genannten Verbindungen in guten Ausbeuten zu

¹⁾ A. 526, 188 (1936).

²⁾ Ber. 70, 567 (1937).

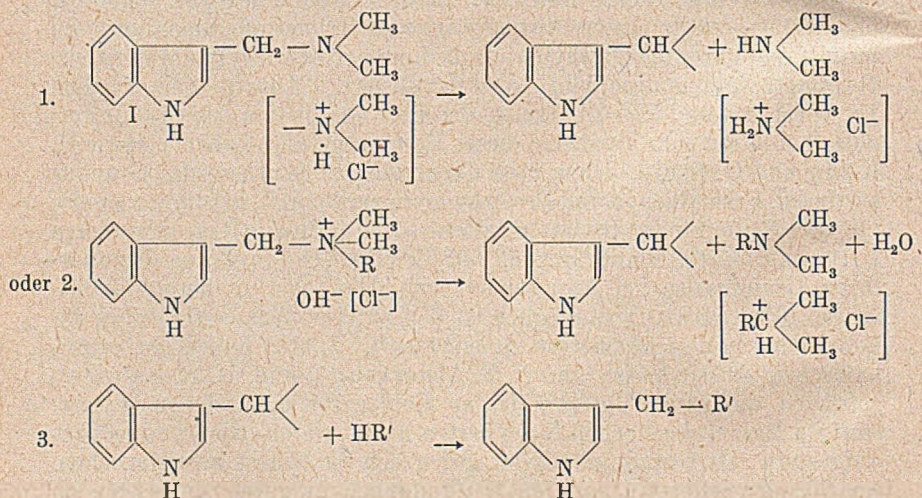
³⁾ Chem. Soc. 1937, 1927.

⁴⁾ Albertson und Tullar, Amer. Chem. Soc. 67, 502 (1945).

⁵⁾ Snyder, Smith und Stewart, ebenda 66, 200 (1944); Snyder und Smith, ebenda 66, 350 (1944).

Kondensationsprodukten führte, die sich zu d,l-Tryptophan verseifen ließen. Aber nicht nur die quartäre Base, sondern auch das tertiäre Gramin selbst läßt sich zur Skatylisierung verwenden. So gelingt es nach W. Sulzer und H. Andersag⁶⁾ Gramin mit Blausäure oder ihren Salzen in Indolyl-3-acetonitril überzuführen, was eine bequeme Synthese des Pflanzenwuchsstoffs Indolyl-3-essigsäure (Heteroauxin) bedeutet. 2 Jahre darauf setzten Snyder und Mitarb., wieder mit dem Ziel, Tryptophan auf einfache Weise zu gewinnen, Acetaminomalonester und Acetamino-cyanessigester mit Gramin und etwas gepulvertem Ätznatron in siedendem Xylol mit guter Ausbeute um⁷⁾. Auch Diäthylamino-3-methylindol reagiert in derselben Weise⁸⁾. Im Nitroessigester⁹⁾ und in Nitroparaffinen¹⁰⁾ findet man einen oder sogar beide Wasserstoffatome der nitrierten Methylgruppe zum Austausch gegen den Skatylrest des Gramins bereit.

Über den Mechanismus dieser Alkylierungsreaktion lassen sich verschiedene Hypothesen aufstellen, von denen uns folgende am einfachsten erscheint: Aus der tertiären oder quartären Base und aus ihren Salzen dissoziiert der aliphatische Stickstoff unter Mitnahme eines Methylenwasserstoffs ab (Gl. 1 bzw. Gl. 2). An den zurückbleibenden ungesättigten „Skatylidenrest“ lagert sich gleichzeitig HR' an (Gl. 3). Fehlt HR', so reagieren die ungesättigten Reste untereinander unter Bildung von Oligo- oder Polymeren unbekannter Konstitution.



⁶⁾ Sulzer und Andersag, C. 1943, I 567. DRP 722809.

⁷⁾ Howe, Zambito, Snyder und Tishler, Amer. Chem. Soc. 67, 38 (1945).

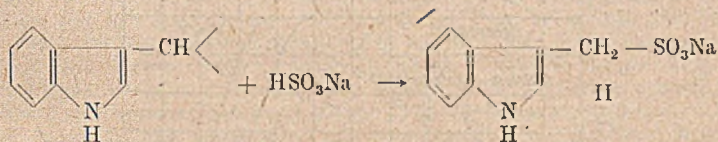
⁸⁾ Jackman u. Archer, ebenda 68, 2105 (1946); Hegedüs, Helv. chim. Acta 29, 1499 (1946).

⁹⁾ Lyttle u. Weisblat, ebenda 69, 2118 (1947).

¹⁰⁾ Snyder u. Katz, ebenda 69, 3140 (1947).

Wir konnten nämlich beim Erhitzen von Gramin im indifferenten Lösungsmittel (Xylol, Isoamyläther) Dimethylamin und in der Spaltlösung ein harziges, indol-haltiges Polymeres nachweisen. Ebenso bildete sich aus Gramin-hydrochlorid beim Kochen in Xylol Dimethylaminhydrochlorid und ein xylollösliches, braunes Harz, das positive Fichtenspanreaktion gab (Gl. 1).

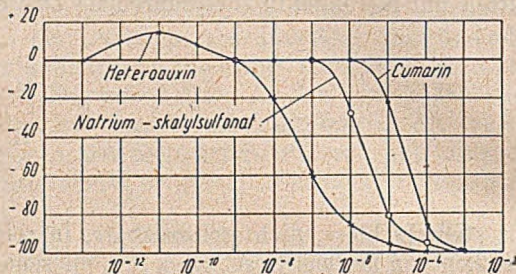
Zur Darstellung der *Skatylsulfonsäure*, die wir als Na-Salz (II) in kristallisierter Form erhalten konnten, wurde Gramin mit konz. Bisulfidlauge im Glasautoklaven mehrere Tage auf 100° erhitzt. Im Lauf der Zeit schied sich aus dem Ansatz eine dicke Kristallkruste aus, die aus dem gewünschten Na-Salz bestand, das jedoch mit Na-bisulfit verunreinigt war. Das in Wasser recht gut lösliche Salz ließ sich aus keinem der üblichen Lösungsmittel befriedigend umkristallisieren, zeigt aber, wie viele sulfonsauren Salze die Eigenschaft leichter Aussalzbareit, sodaß es durch Aussalzen mit NaBr und anschließendes Auswaschen des Fällungsmittels mit Methanol in analysenreinem Zustand gewonnen werden konnte.



Das Na-Salz stellt farblose, nicht schmelzbare, in reinem Zustand beständige Blättchen von herbem Geschmack dar, die schon in kleinster Menge die Speicheldrüsen zu starker Sekretion anregen. Seine wäßrige, etwas schäumende Lösung zersetzt sich beim Erhitzen über 100°; die Abspaltung von schwefliger Säure wird durch H- und OH-Ionen stark beschleunigt.

Zur Erhärtung der Konstitution wurden einige Reaktionen ausgeführt. Die Fichtenspanreaktion ist stark blauviolett, ebenso die Glyoxylsäurereaktion nach Hopkins-Cole, während die Farbreaktion mit p-Dimethylaminobenzaldehyd nur schwach gegeben wird, wie wir es auch beim Gramin beobachtet hatten¹⁾. Die α -Stellung am Indolring in unserem Produkt ist also unsubstituiert. Dasselbe gilt für den Indolstickstoff, da man mit Nitrit in saurer Lösung eine gelbe Sulfonsäure erhält, die als Na-Salz mit NaBr in schönen, gelben Kristallen ausgefallen werden kann und sich durch ihre Farbe, ihre positive Liebermannreaktion und ihre leichte Spaltbarkeit durch Mineralsäuren unter Entwicklung von nitrosen Gasen als Nitrosamin zu erkennen gab. Eine Zinkstaubdestillation lieferte Skatol, das als Pikrat identifiziert wurde. Außerdem erhielt man nach Kochen mit Cyanidlösung und anschließender Verseifung des Nitrils Indolessigsäure, die auf Grund ihrer empfindlichen Violettfärbung mit Eisenchlorid-Salzsäure nach Salkowski und Ellinger nachgewiesen wurde.

Wir haben das Na-Salz der neuen Sulfonsäure auf seine pflanzenphysiologische Wirkung im Kressewurzeltest¹¹⁾ geprüft. Dazu wurden Keimlinge der Gartenkresse (*Lepidium sativum*), sobald sie 5 mm lange Würzelchen hatten, auf Filtrierpapierscheiben gebracht, die mit der wäßrigen Versuchslösung in verschiedenen Konzentrationen getränkt waren. Nach 17stündiger Incubation in Petrischalen bei 27° im Dunkeln wurde die Wurzellänge im Vergleich zu der auf doppelt dest. Wasser erreichten gemessen. Es zeigte sich, daß bei einer Konzentration von 100 γ pro cem das Wurzelwachstum zu 95 % gehemmt war. Noch bei 1 γ pro cem war das Wachstum um 30 % geringer als das der Kontrollen. In Abb. 1 ist diese Wirkung im Vergleich zu jener des Blastocolins Cumarin¹²⁾ und der des Heteroauxins, das seine wachstumsfördernde Wirkung erst bei Konzentrationen von 10^{-4} bis 10^{-7} γ pro cem entfaltet, graphisch dargestellt.



Man sieht, daß die hemmende Wirkung des Cumarins durch Na-skatylsulfonat um eine Zehnerpotenz übertroffen wird. Bei Gegenwart von 10^{-6} γ Heteroauxin pro cem, die allein eine Förderung des Wurzelwachstums um 13 % bewirken, ruft 1 γ der Sulfosäure im cem, das ohne Wuchstoff zu 26 % hemmt, nur eine 12proz. Hemmung hervor. Berechnet wären $26 - 13 = 13\%$ Hemmung.

Sulfosäure und Carbonsäure wirken also antagonistisch.

Einen interessanten Effekt bewirkte unsere Substanz im Preßsaft von Kartoffeln. F. Skoog und K. V. Thimann¹³⁾ hatten gezeigt, daß Heteroauxin in verschiedenen Pflanzen (Wasserlinse, Tabak- und Tomatenblättern) in Bindung an hochmolekulare Substanzen, wahrscheinlich Proteine vorliegt. Später haben J. Bonner und S. Wildman, die aus Spinatblättern ein heteroauxinhaltiges Protein isoliert hatten, nach Heteroauxin-Zufuhr bei Haferkeimlingen eine Erhöhung des Gehalts an gebundenem Wuchsstoff festgestellt¹⁴⁾. F. Moewus konnte diese Konjugation im Preßsaft von Kartoffeln, also *in vitro* bestätigen¹⁵⁾,

¹¹⁾ Moewus, Naturw. im Druck.

¹²⁾ Kuhn, Jerchel, Moewus, Möller u. Lettré, Naturwiss. 31, 468 (1943).

¹³⁾ Skoog u. Thimann, Science, 92, 64 (1940); Am. J. Bot. 27, 951 (1940).

¹⁴⁾ Wildman u. Bonner, Arch. Biochem. 14, 381 (1947).

¹⁵⁾ Bonner u. Wildman, Sixth Growth Sympos. S. 51 (1947).

¹⁶⁾ Moewus, Ztschr. f. Naturforsch. 3b, 135 (1948).

indem er mit dem Kressewurzeltest zeigte, daß zum Preßsaft zugesetztes Heteroauxin (10 γ /cem) vollständig gebunden wird. Umgekehrt wurde der gebundene Wuchsstoff durch mehrstündige Incubation mit 0,5 % Pankreatin in Freiheit gesetzt. Dasselbe erreicht man durch Zusatz von 100 γ des Na-skatylsulfonats zu 1 cem des Kartoffelpreßsafts im Laufe mehrerer Stunden. Die Erklärung dafür kann in einer Verdrängung zu suchen sein, welche die Indoleessigsäure durch die analog gebaute Sulfonsäure am Protein erfährt. Es kann aber auch eine Hemmungswirkung auf ein Ferment vorliegen, das bei der Bindung des Wuchsstoffs an ein spezifisches Protein im Spiel ist.

Im Gegensatz zur Sulfonsäure kommt dem Cumarin die geschilderte Wirkung nicht zu.

Versuche

Na-Salz der Skatylsulfonsäure (II)

5 g Gramin wurden mit 100 cem Na-bisulfitlösung (d 1,34) und 100 cem 40proz. Methanol im Glasautoklaven auf 100° erwärmt. Nach 24 Stunden wurde vom ausgefallenen geringen Niederschlag abfiltriert und 4 Tage weiter auf 100° gehalten. Dann hatte sich ein weißer Krystallkuchen abgeschieden, der abgesaugt und mit Methanol und Aceton trocken gewaschen wurde. Ausbeute 3,8 g = 57 % d. Th. Zur Reinigung wurde in möglichst wenig Wasser gelöst, filtriert und durch Zusatz von festem gepulvertem NaBr ausgesalzen. Diese Operation wurde 3 mal wiederholt, das so erhaltene Salz wurde dann im Zentrifugenglas mit Methanol Bromid-frei gewaschen und schließlich auf der Nutsche trocken gesaugt. Zur Analyse wurde i. V. bei 56° getrocknet.

$C_9H_8O_3NSNa$ (233,2)

Ber. C 46,5 H 3,49 O 20,67 N 6,03 S 13,8 Na 9,9 (aus Sulfatasche ber.)
 Gef. „ 46,96 „ 3,73 „ 20,20 „ 6,05 „ 13,75 „ 8,3

Nach Abdampfen des Methanols und Versetzen mit festem NaBr ließ sich aus der Mutterlauge eine weitere kleine Menge des Salzes gewinnen.

Beim Versuch durch Ansäuern mit starker Salzsäure aus dem Na-salz die freie Sulfonsäure zu krystallisieren, trat alsbald unter Rotfärbung Zersetzung ein. Diese Unbeständigkeit beobachtet man auch mit verdünnten Mineralsäuren in der Hitze, wobei deutlich SO_2 nachgewiesen werden kann (Entfärbung von Jod-Stärke). Beim Kochen mit 2n Alkali wird nach kurzer Zeit Indolgeruch wahrnehmbar und die Lösung enthält dann Sulfit. Auf Zusatz von konzentrierter K-cyanidlösung zur wäßrigen Na-salzlösung fällt in der Kälte das schön kristallisierte K-Salz aus, beim Erhitzen entsteht das Nitril der Indol-3-essigsäure, das mit 30proz. KOH in der Hitze zu Indolylacetat verseift werden kann. Die konzentrierte wäßrige Lösung des Na-sulfonats, die etwa 5% enthält, gibt mit $BaCl_2$ eine Trübung, die sich beim Stehen vermehrt; mit $AgNO_3$ fällt sofort ein amorphes, gelbes, lichtempfindliches Silbersalz.

Zinkstaubdestillation. 200 mg des Na-salzes werden, mit der 20fachen Menge Zinkstaub gemischt, im Supremaxrohr im Wasserstoffstrom auf 300–400° erhitzt. Das vor der Zinkstaubschicht bald erstarrende Destillat wurde mit dem Spatel herausgekratzt und in wenig Benzol gelöst. Beim Versetzen mit einer benzolischen Pikrinsäurelösung tritt zunächst Farbumschlag nach rot und darauf Kristallisation des roten *Skatolpikrats* ein. Schmp. 165–168°, Mischschmp. ohne Depression.

Nitrosamin. 0,5 g Na-Salz in 25 cem Wasser mit 0,3 g $NaNO_2$ versetzen und unter Eiskühlung verd. Schwefelsäure bis zum Umschlag von Kongo zusetzen. Die tiefgelbe Lösung wurde nach 10 Min. mit Sodalösung genau neutralisiert und mit

festem NaBr versetzt. Gelber, kristalliner Niederschlag, der abgesaugt und aus wenig Methanol umkristallisiert wurde. Gelbe Nadeln, die leicht in Wasser und Methanol löslich sind.

$C_9H_7N_4O_3SNa$, CH_3OH (294,2) Ber. N 9,52 Gef. N 8,83

Das Nitrosamin färbt sich schon nach einigen Stunden braun und spaltet in mineral-saurer Lösung sofort Stickoxyd ab. Seine Alkali- und Erdalkalisalze, sowie das Cu-salz sind in Wasser leicht löslich.

Über eine neue Klasse von spasmolytisch und analgetisch wirkenden Verbindungen, I

Von *Max Bockmühl* und *Gustav Ehrhart*

(Aus dem Pharmazeutisch-Wissenschaftlichen Laboratorium der Farbwerke Hoechst)

Pharmakologische Untersuchungen von O. Schaumann

[Eingelaufen am 22. Juli 1948]

Die künstliche Gewinnung schmerzstillender Wirkstoffe gilt von jeher als eines der wichtigsten Kapitel der Arzneimittelsynthese. Richtungsgebend war und ist hierbei im besonderen Maße das Morphinmodell, das man auf den einfachsten konstitutiven Ausdruck zurückzuführen sich bemühte. Auf Grund der im Jahre 1881 von Vongerichten und Schrötter gemachten Beobachtung, wonach durch Destillation von Morphinum mit Zinkstaub *Phenanthren* entsteht, glaubte man diesem Kohlenwasserstoff eine besondere Bedeutung für die Morphinwirkung beimessen zu sollen, eine Vorstellung, die sich bis in die neueste Zeit erhalten hat. Man benutzte also das Phenanthren als Ausgang für die in diese Richtung zielenden Versuche. Ein Erfolg ist diesen Bestrebungen nicht beschieden gewesen. Erst in der neuesten Zeit hat man Alkamine in der Phenanthrenreihe mit angeblich analgetischer Wirksamkeit synthetisiert. Daneben berücksichtigte man, daß das Morphin nicht auf dem Phenanthrengerüst als solchem, sondern seiner teilweise hydrierten Form aufgebaut ist. Auch dieser Umstand fand seinen Niederschlag in entsprechenden Arbeiten.

In der folgenden Zeit haben nun zahlreiche Forscher und Forschungskreise neben dem Phenanthren andere „Urformen“ der Morphinmolekel ihren Synthesen zugrunde gelegt, wie die Isocholinstruktur, β -Phenylalkamine, das Dibenzfuran, Diphenyläther, Tetrahydro-naphthalin, Diphenyläthan, Phenylcyclohexen- und hexan etc. Grewe¹⁾ hat das wichtigste Schrifttum dieser Arbeiten in seiner Publikation zusammengestellt, auf welche wir zur Vermeidung von Wiederholungen verweisen. Über den Wirkungscharakter dieser Verbindungen können wir uns kein eigenes Urteil erlauben. Lediglich das α - β -Diphenyläthyl-

¹⁾ Ang. Chem. 1947, S. 194.

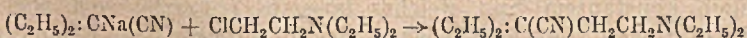
amin und das β -Oxy- α - β -diphenyläthyl(amin²) haben wir untersucht, konnten aber bei ihnen pharmakologische Eigenschaften im Sinne einer eindeutigen Morphin-Wirkung nicht feststellen.

In der vorliegenden Abhandlung bringen wir eine Fortsetzung der Arbeiten unseres Werkes, welche seinerzeit ihren Anfang mit der Gewinnung spasmolytisch wirksamer Verbindungen nahmen und welchen das im Jahre 1939 von Eisleb und Schaumann aufgefundene morphiumartig wirkende Dolantin zugrunde liegt. Bei der neben diesen Arbeiten von uns s. Z. gewählten zweiten Forschungsrichtung handelt es sich weniger um die Nachbildung irgendeines Strukturgliedes der Morphiummolekel, vielmehr ist bei der neuen, im folgenden geschilderten Klasse von Verbindungen lediglich der Umstand von Beachtung, daß diese ebenso wie das Morphin und Dolantin ein *quartäres C-Atom* tragen. Das Vorhandensein eines solchen quartären C-Atoms in der Morphinstruktur hat bei den Synthesen der neueren Literatur bereits starke Beachtung gefunden³). Auf die Bedeutung dieser Tatsache kommen wir am Schluß unserer Ausführungen nochmals zurück.

Unser Arbeitsprogramm bestand nun in der Synthese von Verbindungen der Formel R_1RCXY .

In dieser Grundformel bedeuten R und R_1 aromatische Kerne, die auch miteinander verbunden sein können (Fluoren), X eine basische Seitenkette, Y eine Carbonylgruppe in Form einer Aldehyd-, Keton-, Acyloxy-, Ester- oder Säureamid-Gruppe.

In der *aliphatischen* Reihe sind derartige Reaktionen zum ersten Male durch unser Laboratorium im Jahre 1917 ausgeführt worden. Damals kondensierten wir Diäthylacetonitril-natrium mit Chloräthyl-diäthylamin



in der Hoffnung, nach Überführen der erhaltenen basischen Nitrile⁴) in die zugehörigen Amide zu spritzbaren Schlafmitteln zu gelangen. Diese Hoffnung erfüllte sich nicht, da die erhaltenen Amide keinen hypnophoren Charakter zeigen. Die Übertragung des obigen Vorganges auf Diarylacetonitrile mußte aussichtsvoll scheinen, da das α -C-Atom hier ungleich „saurer“ ist als bei den aliphatischen Nitrilen, zumal die Verknüpfung der Chlorbase mit Benzylcyanid bereits durchgeführt ist⁵). Der Versuch zeigte, daß sich die Verknüpfung des aromatischen Nitrils mit der Chlorbase sehr glatt unter Bildung des α, α -Diphenyl- γ -diäthylaminobuttersäurenitrils $(C_6H_5)_2C(CN)CH_2CH_2N(C_2H_5)_2$ vollzieht. Als Verknüpfungsreagenz wurde in wenigen Fällen Natrium, sonst immer Natriumamid oder auch Phenylnatrium verwendet. Die

²) Nature 1943, S. 614.

³) Grewe, l. c.

⁴) Siehe dazu auch Ziegler, A. 495, 109, sowie DRP. 622 875.

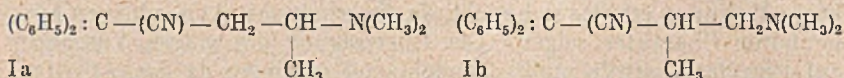
⁵) Eisleb, Ber. 74, 1441 (1941).

Reaktion wurde stets in benzolischer Lösung durchgeführt. Die Nitrile dienten der Herstellung von *Ketonen* durch Grignardierung und der Gewinnung der entsprechenden *Säureamide*. Zur Gewinnung der basischen *Ester* der oben gekennzeichneten Art gingen wir meist nicht von den Nitrilen, sondern der Einfachheit halber direkt von den korrespondierenden Estern aus, da es sich gezeigt hatte, daß auch diese mit den Chlorbasen in gewünschtem Sinne zu reagieren vermögen. Als halogenwasserstoffbindendes Mittel diente Phenylnatrium bzw. Diäthylacetonitrilnatrium (siehe unter „Ester“).

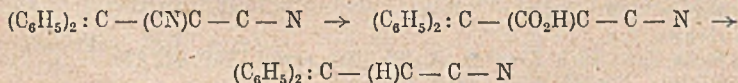
Die *Amide* wurden ausschließlich aus den Nitrilen gewonnen, und zwar die primären durch direkte Aufrichtung der CN-Gruppe mittelst alkohol. Kalilauge, die sekundären und tertiären über die aus den Nitrilen durch energische Verseifung erhaltenen Säuren. Diese basischen Säuren lassen sich mit Phosphorpentachlorid leicht in die Chlorhydrate der Säurechloride überführen, welche in Wasser gelöst sich sehr leicht wieder verseifen, während sie mit Aminbasen die zugehörigen Amide geben und mit katalytisch erregtem Wasserstoff in die entsprechenden Aldehyde überführbar sind.

Nitrile

Die Verknüpfung der Diarylacetonitrile mit *gradlinigen* Chlorbasen geschieht stets in eindeutigen Sinne; außer den erwarteten basischen Nitrilen konnten keine Nebenprodukte aufgefunden werden. Dagegen ist der Verknüpfungsvorgang bei Chlorbasen mit verzweigter Seitenkette komplizierter. Z. B. erhielt man aus Diphenylacetonitril und 1-Dimethylamino-2-chlorpropan mit Natriumamid zwar ein Reaktionsprodukt von ziemlich konstantem Sp., welches langsam erstarrte, sich aber in zwei Fraktionen von verschiedenem Schmp. zerlegen ließ. Beide Stoffe zeigten die gleiche chemische Zusammensetzung. Wie die weitere Untersuchung ergab, handelt es sich um Stellungsisomere Ia und Ib.

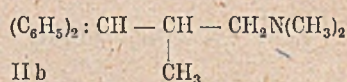
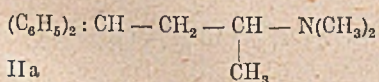


Der Konstitutionsbeweis konnte auf folgende Weise geführt werden: Oben wurde ausgeführt, daß sich die Nitrile unter heftigen Bedingungen zu den entsprechenden Säuren verseifen lassen. Diese Säuren spalten beim trockenen Erhitzen auf höhere Temperatur CO_2 ab und gehen in guter Ausbeute in die α, α -Diphenyl- γ -aminopropanbasen (im Folgenden kurz „*Diphenylbasen*“ genannt)

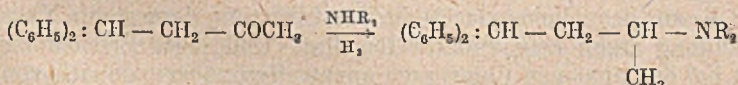


über. Auf diese Weise wird also aus den Nitrilbasen der Cyanrest herausgespalten. Diese „Diphenylbasen“ lassen sich auch aus Diphenylmethan darstellen. Letzteres wird mit Phenylnatrium nach Bockmühl und Ehrhart⁶⁾ zu Diphenylmethannatrium umgesetzt, welches mit Chlorbasen in die „Diphenylbasen“ übergeführt wird. Die Abspaltung des Cyanrestes läßt sich, wie gefunden wurde, wesentlich vereinfachen durch Verwendung von Natriumamid. Kocht man die Nitrilbasen nämlich in benzolischer Lösung mit überschüssigem Natriumamid einige Stunden, so spaltet sich die Cyangruppe unter Bildung der „Diphenylbasen“ — häufig mit sehr guter Ausbeute — ab. Hierbei verbindet sich das CN mit dem Natriumamid unter Bildung von Cyanamidnatrium, das als Ag-Salz isoliert werden konnte. Die Haftfestigkeit des CN-Radikals, welche ihren Ausdruck in seiner mehr oder minder leichten Abspaltbarkeit mit Natriumamid findet, wird in besonderem Maße durch die Art der basischen Seitenkette bestimmt. Während der Abbau bei unverzweigter Kette leicht und glatt erfolgt, ist die Auflockerung des CN bei einer Verzweigung stark zurückgedrängt, und zwar dann, wenn die Verzweigung in unmittelbarer Nähe des Zentral-C-Atoms steht. In diesem Falle muß man bei der Abspaltung höher siedende Lösungsmittel anwenden.

Infolge dieses Abbaues der Nitrilbasen zu den „Diphenylbasen“ konnte ihre Konstitution bewiesen werden. Den aus den Nitrilbasen Ia und Ib durch Abbau entstandenen Produkten mußten die „Diphenylbasen“ 1,1-Diphenyl-3-dimethylaminobutan und 1,1-Diphenyl-2-methyl-3-dimethylaminopropan (IIa und IIb)



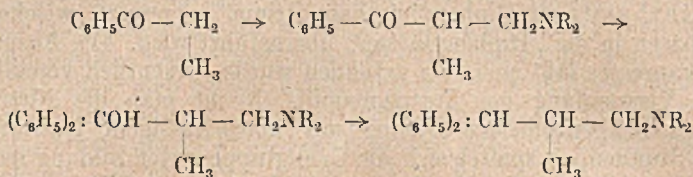
entsprechen. War deren Konstitution festgelegt, so war damit auch der Aufbau der Nitrilbasen erkannt. Zur Bestimmung der „Diphenylbasen“ gingen wir einerseits von Benzhydrylacetone aus, welches in Gegenwart von sekundären Aminen katalytisch hydriert wurde:



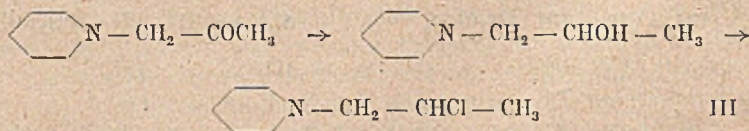
Die entstandenen Basen erwiesen sich als identisch mit Verbindungen der einen Isomerenreihe der beiden „Diphenylbasen“. Zur Gewinnung von Verbindungen der anderen Isomerenreihe unterwarfen wir Propio-

⁶⁾ Siehe Runge, Organo-Metallverbindungen (1944) S. 25.

phenon der Mannichschen Reaktion, grignardierten das Reaktionsprodukt und hydrierten die hierbei entstandene Carbinolbase



Die erhaltenen Basen waren identisch mit Verbindungen der anderen Isomerenreihe der beiden „Diphenylbasen“. Damit war auch die Konstitution der *Nitrilbasen* sichergestellt und gezeigt, daß bei der Kondensation des Diphenylacetonitrils mit den verzweigten Chlorbasen eine Wanderung einer Methylgruppe erfolgt sein muß, will man nicht annehmen, daß der Grund für die Isomerie bereits in den verwendeten Chlorbasen zu suchen war. Dies war schon deswegen nicht auszuschließen, weil wir die Chlorbasen aus α -Propylenchlorhydrin dargestellt hatten, welches aus Propylen durch Anlagerung von unterchloriger Säure gewonnen wird. Es war also nicht von der Hand zu weisen, daß das Chlorhydrin nicht reines α -Produkt war, sondern auch noch von der β -Verbindung enthielt⁷⁾. Auch lag die Möglichkeit vor, daß das aus α -Chlorhydrin mit der sekundären Base intermediär entstandene Propylenoxyd bei weiterer Einwirkung der Base beide isomere Alkamine bildet. Um sicher zu gehen, stellten wir uns die β -Chlorbasen z. B. aus Piperidinoaceton her:

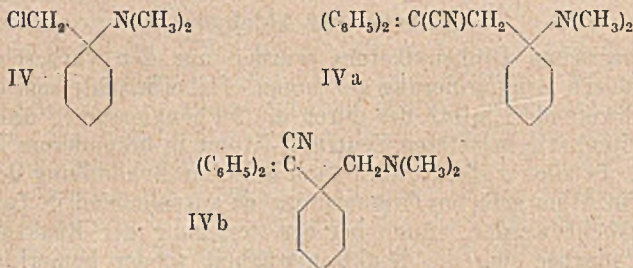


Aber auch diese Chlorbase, die absolut einheitlich sein mußte, gab bei der Umsetzung mit Diphenylacetonitril *beide* Nitrilbasen. Damit war bewiesen, daß die Isomerisierung bei dem Verknüpfungsprozeß erfolgt. Die Art des HCl-bindenden Mittels spielt hierbei keine Rolle, denn auch die aus dem Diphenylacetonitril mit Natrium dargestellte Natriumverbindung ergab kein anderes Resultat. Und diese Erscheinung ist auch bei den analogen Chlorbasen anzutreffen, mögen sie sich von aliphatischen Aminen, von Piperidin, Pyrrolidin oder Morpholin oder anderen Basen ableiten⁸⁾. Diese immer wieder beobachtete Gabelung

⁷⁾ Siehe Beilstein I (180).

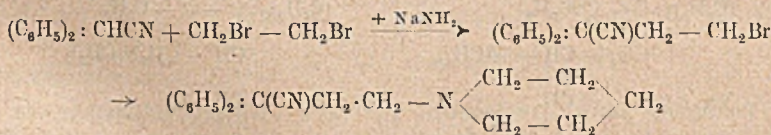
⁸⁾ Neuerdings haben sich auch andere Arbeitskreise mit diesem Problem befaßt und unsere Auffassung bestätigt; siehe Everett M. Schultz u. Mitarb., Am. Chem. Soc. **69**, 2454 (1947); **70**, 48, 76 (1948). Auf Einzelheiten der von uns gemachten Beobachtungen kommen wir in einer späteren Publikation zurück.

der Reaktion bei verzweigten Chlorbasen erstreckt sich offenbar sogar auf cyclische Vertreter. Denn auch das 1-Chlormethyl-1-dimethylamino-cyclohexan (IV), also ebenfalls ein verzweigtes 1,2-Chloramin, führte zu 2 Nitrilbasen, welche sinngemäß als IV a und IV b

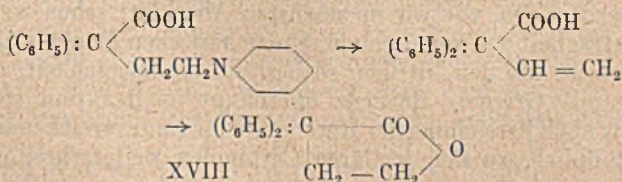


aufzufassen sind. Auch diese beiden Nitrilbasen konnten mit Natriumamid in die zugehörigen „Diphenylbasen“ übergeführt werden, allerdings erst bei stark erhöhter Temperatur (Paraffinöl bei 180°).

Auf Grund dieser Resultate kann es keinem Zweifel unterliegen, daß die Bildung der basischen Nitrile mit einem Umlagerungsvorgang an dem basischen Radikal verknüpft ist. Diese Gabelung der Reaktion tritt nicht nur bei den 1-Chlor-2-aminen, sondern auch bei den 2-Chlor-1-aminen auf. Übrigens lassen sich die Nitrile auch durch Kondensation von Diphenyl-acetonitril mit Alkylen-dibromiden in Gegenwart von Natriumamid und Austausch des zweiten Bromatoms gegen Amine gewinnen, z. B.



Die nach obigem Verfahren gewonnenen Nitrile sind stabile Verbindungen, welche sich i. V. unzersetzt destillieren und, wie bemerkt, durch bruske Mittel verseifen lassen. Bei der oben erwähnten Decarboxylierung wurde anhand der Diphenylpiperidinoäthyllessigsäure festgestellt, daß sich hierbei zu etwa 15% das *α,α*-Diphenyl-*γ*-butyrolakton bildet, welches durch Abspaltung von Piperidin über die Diphenylvinyllessigsäure entstanden zu denken ist:

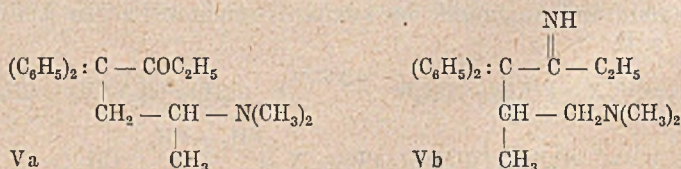


Durch Erhitzen dieses Laktons mit Piperidin lagert sich die Base wieder an, aber nicht, wie man erwarten sollte, an die Carbonylgruppe unter Bildung des Diphenyloxäthylpiperidids, vielmehr bildet sich die Diphenylpiperidinoäthyllessigsäure zurück.

Ketone und Aldehyde

Die basischen Diphenylketone wurden aus den vorbeschriebenen Nitrilen durch Grignardierung gewonnen. Dabei machte sich der reaktionserschwerende Einfluß des durch die 2 Phenylgruppen und die basische Seitenkette belasteten Zentral-C-Atoms in besonderem Maße bemerkbar. In allen Fällen mußte nach erfolgter Behandlung des Nitrils mit dem in Äther gelösten Grignardreagenz anschließend in Toluol oder Xylol gekocht werden. Auch bei der Zerlegung der Reaktionsmasse mit HCl machte sich die Reaktionsträgheit wieder bemerkbar. Obgleich die Zersetzung häufig in der Hitze unter Wegkochung des Lösungsmittels vorgenommen wurde, war die Spaltung in mehreren Fällen nur bis zum Ketimid erfolgt, so daß dieses noch gesondert zerlegt werden mußte, manchmal sogar unter Druckanwendung.

Diese Erscheinung tritt vornehmlich bei *verzweigten* Seitenketten auf. Wir greifen als Beispiel die Reaktion von Ia und Ib mit C_2H_5MgBr heraus. Trotz energischer Zersetzung konnte nur das 2-Dimethylamino-4,4-diphenylheptanon(5) (Va) unmittelbar isoliert werden, während das Isomere in Form des Ketimids (Vb) gefaßt wurde,

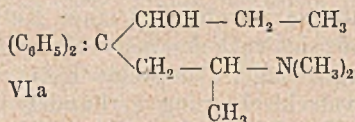
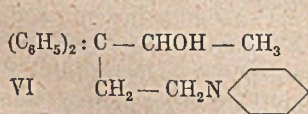


welches erst durch Erhitzen mit HCl im Rohr in das zugehörige Keton überging. Also auch hier wieder die Reaktionserschwerung besonders dann, wenn sich die Verzweigung in der unmittelbaren Nachbarschaft des Zentral-C-Atoms befindet.

Eine weitere Steigerung der Reaktionsträgheit der basischen Nitrile gegenüber Grignardreagenz zeigt sich bei *verzweigten* Alkylmagnesiumhalogeniden. Hier gelang die Umsetzung selbst unter massiven Bedingungen nicht mehr oder kaum. Indessen konnte hier ein Ausweg gefunden werden: Da, wie wir im nächsten Abschnitt sehen werden, die Reaktionsträgheit den korrespondierenden basischen *Estern* in ähnlichem Maße eigen ist wie den Nitrilen, so bestand die Möglichkeit, daß, falls die Ester mit Grignard-Reagenz überhaupt in Reaktion treten, die Umsetzung nach Erreichung der Ketonstufe ihr Ende erreichen und nicht, wie meist üblich, zu den tertiären Carbinolen weiterschreiten würde.

Diese Annahme bestätigte sich. Selbst bei Anwendung des 3—4fachen mol. Überschusses an Grignardreagenz konnten nur die Ketone, keine tertiären Carbinole, gefaßt werden. Nach dieser Methodik wurde eine Reihe von Ketonen erhalten (siehe experimenteller Teil). Wir haben weiter untersucht, wie sich die Carbonsäuren dieser Reihe, ihre Chloride und Amide gegenüber Grignardreagenz verhalten. Es zeigte sich, daß in allen untersuchten Fällen die erwarteten Ketone entstehen, so daß also die mehrgestaltige Ketonsynthese nach Grignard, von graduellen Unterschieden und der Notwendigkeit brüsker Reaktionsbedingungen abgesehen, auch für unsere Reihe Geltung behält. Die basischen Diphenylketone sind stabile Substanzen, welche i. V. unzersetzt destillieren und meist gut kristallisierende Salze bilden. In einigen Fällen fallen diese bereits bei der Zerlegung der Einwirkungsprodukte von Grignardreagenz auf die Nitrile mit HCl in öliger oder fester Form (als Chlorhydrat) aus.

Die mehrfach erwähnte Reaktionsträgheit der bas. Diphenylabkömmlinge äußert sich darin, daß die Ketone kaum mit Ketonreagenzien reagieren. Dagegen gelingt die Reduktion der Ketogruppe zum Alkohol, u. zw. bei den unverzweigten mit katalyt. erregtem Wasserstoff, bei den verzweigten dagegen mit Natrium und Alkohol. So konnten z. B. das 1-Piperidino-3,3-diphenylpentanol(4) (VI) und 2-Dimethylamino-4,4-diphenylheptanol(5) (VIa)



erhalten werden.

In pharmakologischer Beziehung interessieren diese basischen Alkohole *im Gegensatz zu ihren Es'ern* nicht, da, wie weiter unten gezeigt wird, die den basischen Diphenylketonen zukommende Wirkung an eine ziemlich eng begrenzte Molekülstruktur gebunden ist und oft durch geringfügige Änderung der Molekel stark abgeschwächt wird oder verloren geht.

Eine orientierende pharmakologische Untersuchung einiger Ketone der besprochenen Konstitution zeigte nämlich, daß wir es hier mit zum Teil ganz ausgezeichnet analgetisch wirkenden Substanzen zu tun haben. Und zwar ist der morphinartige Wirkungshabitus, gemessen an den üblichen pharmakolog. Testen, ein ganz ähnlicher wie der der *Dolantin*-Gruppe. Auch die in der Morphin-Reihe von Straub-Herrmann festgestellte Reaktion an weißen Mäusen (katatonische S-förmige Schwanzhaltung über dem Rücken), die bereits bei der *Dolantin*-Gruppe⁹⁾

⁹⁾ Schaumann, Arch. exp. Path. u. Pharmakol. 196, 109.

beschrieben wurde, finden wir hier wieder. Gegenüber der stark ausgeprägten zentralanalgetischen Eigenschaft tritt die Bedeutung der daneben auftretenden, am Nerven- und Gefäßmuskelpreparat festgestellten spasmenlösenden Wirkung in den Hintergrund und soll hier unbeachtet bleiben oder nur in den Tabellen kurz notiert werden.

In weiterer Verfolgung unserer Problemstellung war jetzt die Strukturspezifität der bas. Diphenylketone näher festzustellen. Es ergab sich also die Aufgabe, Variationen an der basischen Seitenkette, der Ketonseitenkette und am Zentral-C-Atom vorzunehmen.

a) Basische Seitenkette (s. Tab. I A)

Es zeigte sich, daß die Art des Aminrestes die pharmakologische Wirkung nicht sehr modifiziert: Dialkylamine, Piperidin, Pyrrolidin lassen den gleichen oder ähnlichen, innerhalb solcher Reihen zu erwartenden Effekt erkennen¹⁰⁾ (s. Tab. I A und B).

Auch das Morpholinradikal zeigt kein abweichendes Verhalten. Dieser Wirkungskonstanz in der homologen Reihe gegenüber überrascht das völlige Absinken der Wirkung bei dem 1-Methylbenzylamido-3,3-diphenylhexanon(4) mit dem spasmolytisch wirkenden Benzylradikal am Stickstoff (10691).


Weiter konnte an einem reichen, z. T. in der Tabelle aufgeführten Untersuchungsmaterial festgestellt werden, daß die günstigsten Wirkungsverhältnisse offenbar bei einer Kette mit 2 C-Atomen liegen. Jedenfalls läßt sich nach den in der Reihe der zugehörigen Ester gemachten Erfahrungen folgern, daß eine *Kettenverlängerung* mit bedeutender Wirkungsverschlechterung verbunden ist. Eine *Kettenverkürzung* wurde durch Kondensation von Diphenylacetonitril mit CH_2O und $\text{NH}(\text{CH}_3)_2$ angestrebt. Das erhaltene Nitril (VII) $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C}(\text{CN})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ließ sich indessen nicht mit Grignardreagenz umsetzen, da ein Teil unangegriffen blieb, während bei einem anderen, größeren Teil die $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -Gruppe wieder abgespalten wurde unter Regenerierung des Diphenylacetonitrils (siehe dazu auch den korrespondierenden Ester, Seite 65).

Der günstige Einfluß der 2-Kohlenstoffkette zeigt sich besonders im Falle einer Verzweigung durch eine Methylgruppe. Interessant ist hierbei der Einfluß ihrer Haftstelle. Man beachte, daß eine in β -Stellung zum Zentral-C-Atom stehende Methylgruppe stets eine Wirkungssteigerung gegenüber der Grundsubstanz bringt (10600 > 10581, 10805 > 10495, 10819 > 10636, 10820 > 10582), während das analgetische Potential der α -Isomeren, welche die β -Isomeren in ihrem Effekt in keinem Falle erreichen, manchmal unter das der unverzweigten Derivate sinkt (vgl. 10704 > 10581). Berücksichtigt man noch, daß eine

¹⁰⁾ Als pharmakologische Vergleichssubstanz diente das *1-Methyl-4-phenyl-4-carbäthoxyypiperidin* (Dolantin).

Verzweigung durch Äthyl bereits die Wirkung zerstört (11341), so sieht man, wie konstitutionsbedingt das pharmakodynamische Bild in dieser Körperklasse ist. Demgegenüber kann es nicht überraschen, wenn Verbindungen, in denen einzelne Glieder der basischen Seitenkette zu einem Ring angeordnet sind (10965, 11288, 11381) nur ein negatives Resultat erkennen lassen. Ergänzend sei noch bemerkt, daß ein *quartäres N-Atom* die Wirkung völlig zerstört (11355), was im Hinblick auf die anders gearteten physikalisch-chemischen und pharmakologischen Eigenschaften der quartären Ammoniumverbindungen nicht überraschend ist.

b) Ketonseitenkette (s. Tab. I B)

Wie ein Vergleich der Äthylketone der Tab. I A mit den Ketonhomologen der Tab. I B zeigt, steigt die Wirkung von den Methylketonen an und erreicht bereits bei den Äthylketonen ihr Optimum, während *Propyl* (10504) stark absinkt, merkwürdigerweise im Gegensatz zu *Allyl*, welches wieder einen stark eutherapeutischen Einfluß verrät (11183). Auch die *verzweigten* Alkyle zeigen ein unterschiedliches Verhalten: Die Isopropylgruppe (11151) wirkt nachteilig, die *Isobutyl*gruppe (11156) dagegen vorteilhaft. Auffallend ist das Ergebnis, wenn man die homologe Ketonreihe hinabschreitend bis Alkyl = H, also zum Aldehyd (VIII) $(C_6H_5)_2:C:(CHO)CH_2CH_2N$  gelangt.

Dieser zeigt wieder einen ausgesprochen eutherapeutischen Effekt.

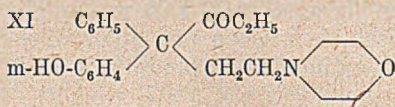
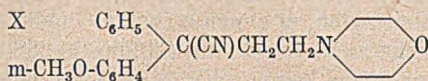
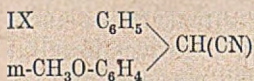
In der Reihe der *aromatischen* Ketone waren keine Treffer zu finden: Die Phenylketone (10505, 10515) verblassen in der Wirkung stark, das Benzylketon (10657) sinkt auf Null herab.

Bemerkenswert ist auch der schon erwähnte Umstand, daß die hohe Wirkungskapazität der Ketone durch Hydrierung der Carbonyl- zur Alkoholgruppe völlig verloren geht (10639), bei Veresterung aber wieder hergestellt wird.

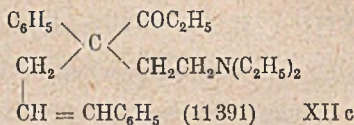
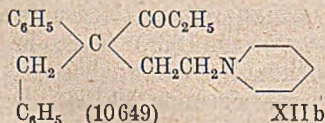
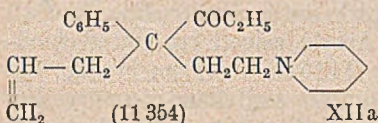
e) Die Kohlenwasserstoffreste des Zentral-C-Atoms (s. Tab. I C)

Die diese Fragestellung betreffende Untersuchung hat eine ziemlich strenge Strukturspezifität für die Erzeugung einer analgetischen Wirkung erkennen lassen. Das Optimum der Wirkung liegt ohne Ausnahme bei den Phenylradikalen. Bereits der Ersatz von Phenyl durch Tolyll führt zu starker Wirkungseinbuße. Gleiches gilt für Chlorphenyl. Selbst ein phenolisches OH (10802) und Methoxyl (10800) wirkt stark abschwächend, obgleich man im Hinblick auf den phenolischen Charakter des Morphins eher einen eutherapeutischen Effekt erwarten konnte. Zur Gewinnung derartiger phenolischer Ketone gingen wir von den ent-

sprechenden Phenolmethyläthern aus, die zum Schluß der Synthese entmethyliert wurden, z. B.



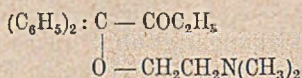
Ebenso interessierte die Frage nach dem Wirkungsbild, wenn eines der beiden Phenyle durch eine aliphatische Kette vom Zentral-C-Atom getrennt ist oder durch Allyl ersetzt ist. Es wurden daher einige Stichversuche gemacht und nach dem oben skizzierten Reaktionsschema folgende Verbindungen dargestellt:



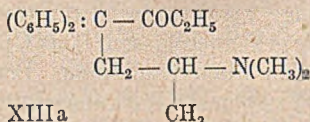
Wie man aus der Tabelle ersieht, führt dieser Weg zu analgetisch unwirksamen Verbindungen.

Überblickt man das bis jetzt vorliegende Untersuchungsmaterial, so kommt man zu dem Ergebnis, daß die Gewinnung stark analgetisch wirkender Verbindungen der obigen Struktur von der Intaktheit der bigeminierten Phenylkerne abhängt.

Diese unmodifizierte Phenylstruktur ist indessen nur *Vorbedingung* und gilt nur für den erwähnten Konstitutionstyp. Eine andere Gestaltung des Zentral-C-Atoms, z. B. die Fixierung des bas. Radikals über eine O-Brücke (11245) löscht die Wirkung aus (XIII).



XIII



XIII a

Solche Substanzen haben wir gewonnen ausgehend vom Benzylsäureäthylester durch Veräthern der OH-Gruppe mittelst Chlorbasen und Natriumamid und Umsetzung der entstandenen Ätherester mit

Grignardreagenz. Die Substanzen zeigen keine analgetische Wirkung mehr, sondern sind Spasmolytica¹¹⁾.

Wie aus dem Formelbild zu ersehen ist, besitzen unsere das Optimum an analgetischer Wirkung darstellenden Diphenylketone mit einer verzweigten Seitenkette ein asymmetrisches C-Atom. Im Hinblick auf das häufig stark unterschiedliche physiologische Verhalten optischer Antipoden unternahmen wir auch im Hinblick auf diese Frage einige orientierende Versuche. Wir greifen das Keton 10820 (XIIIa) heraus. Der mit Weinsäure erhaltene Linksantipode schied sich in wohl definierter Form ab. Die tierexperimentelle Untersuchung der in Form des Chlorhydrates verwendeten Substanz ergab eine 1½fach stärkere Wirkung gegenüber der Razemverbindung, so daß der Rechtsantipode als um den gleichen Betrag schwächer wirksam anzusehen ist¹²⁾.

Ester

Die sich von der eingangs aufgestellten Grundformel ableitenden basischen Diphenylester wurden, wie schon bemerkt, nur zum kleinsten Teil aus den Nitrilen über die Säuren hergestellt. In den meisten Fällen gelang die Einführung des basischen Restes unmittelbar in die Ester der Diphenyllessigsäure.

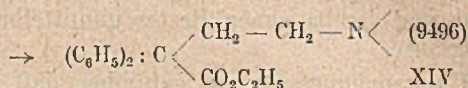
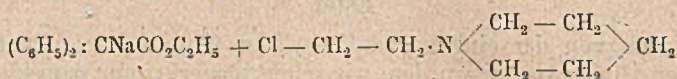
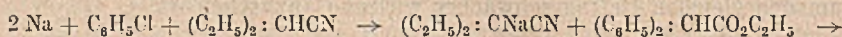
In früheren Untersuchungen wurde gefunden, daß man in glatter Reaktion unter bestimmten Bedingungen aus Chlorbenzol und Natrium Phenylnatrium darstellen kann und daß sich dieses Phenylnatrium sehr gut dazu eignet, das Natrium auf andere Verbindungen mit aktivierten Wasserstoffatomen zu übertragen. So gelang es z. B. damals mit Hilfe von Phenylnatrium aus Diäthylacetonitril Diäthylacetonitrilnatrium unter Rückbildung von Benzol darzustellen, und daraus durch Einwirkung von Alkylhalogeniden tertiäre Nitrile zu gewinnen¹³⁾. Die Übertragung von Natrium mit Hilfe von Phenylnatrium auf andere Verbindungen wurde an vielen Beispielen studiert, die Ergebnisse sind bis jetzt ausschließlich in der Patentliteratur niedergelegt. Oft ist es nun zweckmäßig, zur Natriumverschiebung nicht das außerordentlich reaktionsfähige Phenylnatrium zu verwenden, besonders dann nicht, wenn man beabsichtigt, die Natriumverbindung einer Substanz herzustellen, die außer einem aktiven Wasserstoffatom noch andere reaktionsfähige Gruppen enthält, welche z. B. mit Phenylnatrium sehr leicht Additionsreaktionen eingehen können. Man schaltet dann eine Ver-

¹¹⁾ FP. Nr. 880 393 der Ciba AG, in welchem die Verbindung auf andere Weise erhalten wird.

¹²⁾ Von den bisher beschriebenen Substanzen wurde das 1,1-Dimethylamino-3,3-diphenylhexanon(4) im Jahre 1947 als Codein-Ersatz unter dem Namen TICARDA-HÜSTENTROPFEN in den Handel gebracht, während das 2-Dimethylamino-4,4-diphenylheptanon(5) demnächst als Morphin-Ersatzmittel auf den Arzneimittelmarkt kommen soll.

¹³⁾ DRP. 622 875.

bindung dazwischen, bei der diese Reaktionsfähigkeit schon weitgehend gemindert ist und da hat sich z. B. gerade das Diäthylacetnitrilnatrium, wenn es sich darum handelt, das am Esterradikal stehende Wasserstoffatom durch Natrium zu ersetzen, sehr gut bewährt. Praktisch verläuft dieser Vorgang recht einfach. Man isoliert keine Zwischenstufen, sondern es werden Natrium, Chlorbenzol und Diäthylacetnitril aufeinander einwirken gelassen und dann der Ester zugesetzt. Es gelingt so mit guter Ausbeute aus Diphenylessigester das Diphenylessigesternatrium herzustellen und daraus durch Einwirkung von Halogenbasen wie z. B. Piperidinoäthylchlorid, Piperidinoäthylidiphenylessigester zu gewinnen. Der gesamte Reaktionsablauf wird durch dieses Formelbild veranschaulicht:



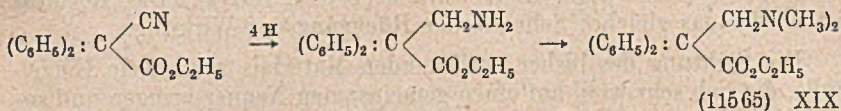
Trotz dieser verschiedenen Zwischenstufen werden bei dieser Reaktion leicht 80 % der Theorie und mehr erreicht.

Die tierexperimentelle Untersuchung ergab, daß auch den basischen *Estern* der genannten Struktur eine sehr gute analgetische Wirkung zukommt, welche hier und da die der korrespondierenden Ketone erreicht, wenngleich das Gesamtbild zu Gunsten der Ketone entscheidet. Es ergab sich also auch hier zwangsläufig die Aufgabe einer umfangreichen Variation. Diese Veränderungen erstreckten sich wiederum auf die basische Seitenkette und die Kohlenwasserstoffreste des Zentral-C-Atoms und ferner auf das Esterradikal.

a) Basische Seitenkette (s. Tab. II A)

Auch in der Esterreihe erwies sich die Art des Aminrestes, soweit es sich um Dialkylamin, Piperidin, Morpholin und Pyrrolidin handelt, abgesehen von wenigen Ausnahmen, von geringer Bedeutung; wichtiger dagegen ist wieder die Länge der Seitenkette. Das Optimum liegt auch hier bei der 2 C-Zahl, denn die dreigliedrige geradlinige Kette läßt einen starken Abfall der Wirkung erkennen (10061). Das gleiche gilt für den Fall, daß die beiden C-Atome mit dem Stickstoff heterozyklisch angeordnet sind und ferner, daß das Zentral-C-Atom mit dem Basenradikal

nur durch ein einziges C-Atom verknüpft ist (10496, 11565). Letztere Verbindung wurde nach folgender Reaktion hergestellt:



Bei dem Versuch, den basischen Ester durch Grignardierung mit $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$ in das zugehörige Keton überzuführen, wurde zum größten Teil ein nicht basisches Produkt erhalten, dessen Analysenzahlen auf das 1,1-Diphenyl-butanon(2) schließen lassen. Demnach ist durch die Grignardierung zwar die Estergruppe in die Ketongruppe übergeführt, aber gleichzeitig auch der basische Rest zum großen Teil aus der Molekel herausgespalten worden.

Ergänzend haben wir noch einen basischen Ester, in dem der Aminrest direkt am Zentral-C-Atom steht, den Diphenyl-dimethylaminoessigsäuremethylester (9773) dargestellt, der wegen der schlechten Wasserlöslichkeit seiner Salze in Tributylphosphat untersucht wurde. Analgetische Eigenschaften kommen der Verbindung nicht zu. Demnach ist auch bei den basischen Estern die Struktur $:\text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{N}$ für die Wirkung entscheidend. Bestehen hier also ähnliche Verhältnisse wie bei den basischen Ketonen, so befremdet der geringere Wirkungseffekt bei den Verbindungen mit verzweigter Kette (10275, 10334, analog XIV). An wie enge Grenzen der Molekülstruktur manchmal die Wirkung gebunden ist, sieht man wieder an der unwirksamen Piperidinoäthylverbindung 10455, die sich von der gut wirkenden Grundsubstanz (9496) nur durch ein Mehr von 2 Alkylgruppen im Piperidinring unterscheidet.

b) Esterradikal (s. Tab. II B)

Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, liegt das Wirkungsoptimum bei den niedrigen Alkylen (Methyl, Äthyl, Isopropyl), während Aralkyl und Phenyl verschlechternd wirken.

c) Die Kohlenwasserstoffreste des Zentral-C-Atoms (s. Tabelle IIC)

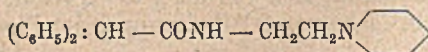
Wie in der Ketonreihe stellen auch in der Esterreihe die am Zentral-C-Atom haftenden Radikale einen der wichtigsten Faktoren für das Zustandekommen der analgetischen Wirkung dar. Die Verhältnisse, die wir dort aufgezeichnet haben, gelten auch für die Esterreihe. Demnach gilt auch hier wieder, soweit das vorhandene Tatsachenmaterial eine Beurteilung zuläßt, das Postulat von der Intaktheit der Phenylkerne: Alkoxyll schwächt stark ab, Zusammenkoppeln der Phenylkerne (Fluoren) wirkt ebenfalls ungünstig oder löscht die Wirkung aus (9604, 9599). Weiter wurde in der Esterreihe versucht, die Phenylkerne zu hydrieren, um den Einfluß der hierdurch geänderten Struktur auf das

pharmakologische Bild kennenzulernen. Die Hydrierung wurde mit der Substanz 9496 (XIV) vermittelt Platin durchgeführt, wobei stufenweise beide Phenylkerne aufhydriert wurden (10543, 10544). Das Resultat ist wieder das gleiche: Sehr starker Rückgang der Wirkung.

Die Sichtung des bisher vorliegenden Materials zeigt viele Einzelfälle, die sich sehr wohl auf einen gemeinsamen Nenner bringen und somit eine Gesetzmäßigkeit erkennen lassen, wenn auch hier und da noch Lücken festgestellt wurden. Man darf eben nicht vergessen, daß unser eingangs formuliertes Grundmolekül eine Vielheit von variablen, sich gegenseitig beeinflussenden Merkmalen aufweist. Infolge der hierdurch verursachten Schwierigkeit mußte zwangsläufig manche Einzelfrage noch zurückgestellt werden.

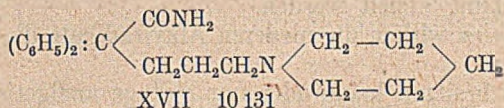
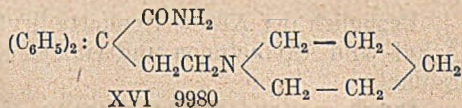
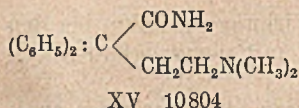
Amide

Die Gewinnung der obiger Grundformel entsprechenden Amide geschah zum Teil durch Aufspaltung der zugehörigen Nitrile, zum Teil über die entsprechenden Säuren, die ihrerseits entweder aus den Nitrilen oder den Estern durch Verseifung hergestellt waren. Dagegen gelingt es nicht, die Einführung der basischen Seitenkette in Diarylacetamide zu bewerkstelligen. Wie ein Versuch zeigte, reagiert Chloräthylpiperidin mit Diphenylacetamid unter Verwendung von NaNH_2 in anderem Sinne, es entsteht *Diphenyläthylpiperidinoacetamid*:

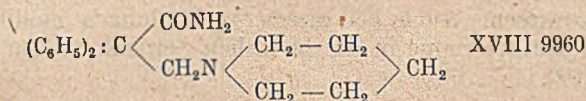


Die pharmakologische Untersuchung zahlreicher Vertreter dieser Klasse ergab ein interessantes Bild: Obgleich in der Amidreihe die gleichen basischen Seitenketten gewählt und die gleichen Veränderungen am Zentral-C-Atom wie bei den Ketonen und Estern vorgenommen wurden, konnte wie bei den Amidinen der Dolantinreihe bei keiner der zahlreichen Substanzen eine tiefere analgetische Wirkung festgestellt werden. So zeigten sie weder eine Beeinflussung der Schmerzreaktion an der Maus nach der Methode von Haffner, noch das „Schwanzphänomen“, noch den Amsler-Test¹⁴⁾. Es sind zwar in wenigen Fällen Anzeichen einer solchen Wirkung vorhanden, doch tritt diese fast völlig zurück gegenüber einer anderen pharmakologischen Eigenschaft: Die Substanzen sind Krampflöser und übertreffen in dieser Beziehung die basischen Ketone und Ester — wenigstens in einigen Vertretern — sehr erheblich, und zwar äußert sich diese überragende spasmenlösende Wirkung weniger am Muskel als am Gefäßpräparat. Sie entspricht demnach weniger dem Papaverin als dem Atropincharakter. Z. B. wirkt das Amid 10804 (XV)

¹⁴⁾ Siehe dazu Schaumann l. c.



15mal stärker krampflösend als das entsprechende Methylketon. Die Verbindung 9980 (XVI) ist 100—200mal wirksamer als das analog konstituierte Äthylketon (10495). Auch das Amid mit *verlängerter* Seitenkette (10131) zeigt noch sehr gute Wirkung ($\frac{1}{2}$ von 9980). Und ebenso ist die Wirkung der Substanz mit *verkürzter* Seitenkette (XVIII, 9960)



beachtlich ($\frac{1}{4}$ von 9980).

Diese erhöhte, selektiv pharmakodynamische Eigenschaft kommt in-
dessen nur den primären Amiden zu, während die sekundären und ter-
tiären auf Grund unserer bisherigen Versuche ohne pharmakologisches
Interesse sind. Im übrigen scheinen für das Zustandekommen der
krampflösenden Eigenschaft, was das Zentral-C-Atom anbelangt, ähn-
liche Voraussetzungen zu gelten, wie wir das bei den Ketonen und Estern
bezüglich der Analgesie gesehen haben. Wenn trotz der Erfüllung dieser
Bedingung das Gesamtergebnis ein einheitliches Bild vermissen läßt,
so ist doch das starke Hervortreten der spasmolytischen Wirkung be-
sonders bei der Piperidinverbindung durchaus beachtlich.

Zusammenfassung

Für das Zustandekommen einer zentralanalgetischen Wirkung der
in dieser Arbeit beschriebenen basischen, von der Diphenylelessigsäure
sich ableitenden Verbindungen sind folgende strukturelle Merkmale
maßgebend:

Das Zentral-C-Atom muß 2 bigeminierte Phenylgruppen tragen.
Substitution in den Phenylkernen oder Ersatz von Phenyl durch andere
Radikale wie Benzyl, Cyclohexyl, Allyl usw. schwächt die Wirkung ab
oder hebt sie auf.

Das Wirkungsoptimum liegt bei einer 2-gliedrigen basischen Seiten-
kette, welche durch Methyl verzweigt sein kann, während die Art des
basischen Radikals nicht ausschlaggebend ist.

Bezüglich der *Ketonseitenkette* liegt das Wirkungsoptimum bei den Äthyl- und Allylketonen und einigen Ketonen mit verzweigtem Alkylradikal.

Durch optische Spaltung konnte eine weitere Steigerung der analgetischen Wirkung erzielt werden.


Bei den *Estern* wirken die niederen Alkylradikale der Estergruppen am günstigsten.

Die *Amide* besitzen keine oder nur geringe analgetische Wirkung. Dagegen trifft man bei einigen Vertretern eine starke neurotrope, spasmolytische Wirkung an, deren Intensität die Wirkung der Ketone und Ester weit übertrifft. Hierbei kann die Länge der basischen Seitenkette variieren. Von den basischen Radikalen wirkt Piperidin am günstigsten.

Ergänzend sei noch auf die ausgeprägte neurotrope und muskulo-trope spasmolytische Wirksamkeit der Seite 54 erwähnten „Diphenylbasen“ hingewiesen. Auch bei diesen Verbindungen modifiziert die Stellung der Methylgruppe in der basischen Seitenkette den Grad der Wirksamkeit¹⁵⁾.

Schlußwort

Zum Schluß soll noch die Frage der Abhängigkeit der Wirkung obiger Substanzen von ihrem chemischen Modell kurz gestreift werden. Wir erwähnten schon, daß die einzelnen Forscher ihre Synthesen nach verschiedenen Teilgebieten der Morphinmolekel ausrichteten, entsprechend dem Grundgerüst, welchem sie einen besonderen Anteil an der Wirkung beizumessen glaubten. Bei den in dieser Arbeit beschriebenen Verbindungen, welche das Morphinum an Wirkungsstärke teils erreichen, teils sogar übertreffen, sind solche Deduktionen nicht mehr möglich. Sie würden hier völlig abwegig sein, da kein Merkmal der beschriebenen Diphenylderivate mit einem solchen der Morphinformel zur Deckung gebracht werden kann, mit einer einzigen Ausnahme, dem *quartären C-Atom*. Welche Rolle und welche Bedeutung diesem Umstand beizumessen ist, läßt sich nach dem bis jetzt vorliegenden fremden und eigenen Material z. Z. noch nicht übersehen. Jedenfalls muß es auffallen, daß sowohl die beschriebenen Diphenylderivate als auch Vertreter der Dolantinreihe dieses dem Morphinum eigene Merkmal aufweisen. Es sei in diesem Zusammenhang erlaubt, auf die ausschlaggebende Bedeutung des quartären C-Atoms bei den Schlafmitteln der Barbitursäure- und Hydantoin-Reihe hinzuweisen¹⁶⁾, wengleich bei den pharmakodynamisch anders gearteten Analgetics die Liganden andere sein müssen als bei den Schlafmitteln. Selbstredend kann es sich bei

¹⁵⁾ Das 1,1-Diphenyl-3-piperidinopropan (C_8H_8)₂:CH—CH₂CH₂N  ist der Hauptbestandteil des im Handel befindlichen Asthmamittels ASPASAN.

¹⁶⁾ Siehe auch G. Ehrhart, Med. u. Chemie, B. II, 1934, S. 356.

dem quartären C-Atom nur um eine der Grundbedingungen für das Auftreten der erwähnten pharmakologischen Wirkung handeln. Die Wirkungsabhängigkeit morphinartig wirkender Substanzen von ihrer chemischen Struktur ist damit keineswegs erschöpft.

Den Herren Dr. E. Bartholomäus, Dr. L. Stein, Dr. W. Bestian, H. Ott und R. Haas sind wir für ihre Mitarbeit zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil¹⁷⁾

Nitrile

γ-Piperidino-*α,α*-diphenylbuttersäurenitril

a) 5 g Natriumamid werden unter 100 ccm Benzol fein gepulvert und dann eine Lösung von 20 g Diphenylacetoneitril in wenig Benzol zutropfen gelassen. Die Temperatur steigt langsam bis gegen 35° an; nachdem sie wieder abgefallen ist, werden 15 g Piperidinoäthylchlorid, in wenig Benzol gelöst, zutropfen gelassen. Die Temperatur steigt dabei auf etwa 50°. Anschließend wird noch 3—4 Stunden unter Rühren bei 50° gehalten, dann wird mit Wasser versetzt, die Benzolschicht abgetrennt und mit verd. Salzsäure ausgeschüttelt. Das Chlorhydrat scheidet sich dabei als dickes Öl ab, das nach kurzer Zeit kristallin erstarrt. Es wird abgesaugt, mit wenig Wasser und Äther gewaschen. Dann wird das Chlorhydrat in verd. Natronlauge aufgenommen und die freie Base mit Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und der Äther abdestilliert. Es hinterbleiben 23 g Substanz, die sehr bald zu einer weißen Kristallmasse erstarren. Schmp. 76°.

$C_{21}H_{24}N_2$ (304) 0,1 g Sbst.: 3,25 ccm 1/10 n HCl, ber. 3,28 ccm.

b) 25 g fein gepulvertes Natriumamid werden mit 200 ccm Benzol übergossen und 96,5 g Diphenylacetoneitril in Portionen so eingetragen, daß die Temperatur auf 35—40° gehalten werden kann. Wenn die Reaktion abgeklungen ist (nach 1 Stunde), werden 103,5 g Äthylbromid bei 25—30° eingetropft und dann wird noch drei Stunden nachgerührt. Hierauf wird mit Wasser versetzt, mit 150 ccm 2 n-Salzsäure angesäuert, die benzolische Lösung abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet, das Benzol abdestilliert und der Rückstand noch i. V. erhitzt. Es hinterbleiben 140 g eines dicken, braunen Öles. Diese werden in 70 ccm Methylalkohol gelöst, woraus beim Abkühlen 120,5 g *Brom-äthyl*diphenylacetoneitril vom Schmp. 66—67° auskristallisieren. Diese werden mit 240 ccm Piperidin übergossen, 2 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt und noch eine Stunde im Ölbad gekocht. Beim Verdünnen mit 2 l Wasser scheidet sich ein Öl ab, das bald kristallin erstarrt. Man saugt ab, wäscht mit Wasser, löst in verd. Salzsäure und filtriert blank. Dann wird mit Natronlauge alkalisch gemacht, wobei sich das *γ*-Piperidino-*α,α*-diphenylbuttersäurenitril zuerst ölig abscheidet, aber sehr schnell kristallin erstarrt. Erhalten 100 g, Schmp. 75—76°.

γ-Dimethylamino-*α,α*-diphenylvaleriansäurenitril (Ia)

γ-Dimethylamino-*β*-methyl-*α,α*-diphenylbuttersäurenitril (Ib)

12 g Natriumamid und 48 g Diphenylacetoneitril werden — wie oben beschrieben — umgesetzt und 31 g 1-Dimethylamino-2-chlorpropan zutropft, wobei die Temperatur auf 35—40° gehalten wird, und schließlich noch eine Stunde unter Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung wie unter a) ergibt 58 g eines zähen Öles vom Sdp. 222—225°/17 mm, das ein Gemisch der beiden stellungsisomeren Nitrile darstellt. Zu ihrer Trennung wird dieses Gemisch in 160 ccm Petroläther gelöst. Nach einigen Tagen kristalli-

¹⁷⁾ Die beschriebenen Verfahren bilden den Gegenstand zahlreicher In- und Auslandpatente und Patentanmeldungen.

sieren daraus große, derbe Kristalle der Verbindung Ia (18 g) vom Schmp. 90°. Aus wenig Methylalkohol umgelöst schmilzt es bei 91–92°.

$C_{19}H_{22}N_2$ (278) 0,1 g Sbst.: 3,60 ccm 1/10 n-HCl, ber. 3,59 ccm.

Die Petroläthermutterlauge wird bis zur eben kongosäuren Reaktion mit alkoh. Salzsäure versetzt, wobei sich das Chlorhydrat von Ib abscheidet; aus Alkohol umgelöst zeigt es den Schmp. 226–227°. Erhalten 19,5 g. Daraus läßt sich mit Pottaschelösung die Base gewinnen, die aus wenig Petroläther umgelöst den Schmp. 69 bis 70° zeigt.

$C_{19}H_{22}N_2$ (278) 0,1 g Sbst.: 3,65 ccm 1/10 n-HCl, ber. 3,59 ccm.

Entsprechend erhält man mit 1-Piperidino-2-chlorpropan: γ -Piperidino- α , α -diphenylvaleriansäurenitril, Schmp. 83,5°.

$C_{22}H_{26}N_2$ (318) 0,1 g Sbst.: 3,08 ccm 1/10 n-HCl, ber. 3,14 ccm.

γ -Piperidino- β -methyl- α , α -diphenylbuttersäurenitril, Schmp. 106–106,5°

0,1 g Sbst.: 3,10 ccm 1/10 n-HCl, ber. 3,14 ccm.

Mit 1-Morpholino-2-chlorpropan γ -Morpholino- α , α -diphenylvaleriansäurenitril, Schmp. 106°

$C_{21}H_{24}N_2O$ (320) 0,1 g Sbst.: 3,10 ccm 1/10 n-HCl, ber. 3,12 ccm.

γ -Morpholino- β -methyl- α , α -diphenylbuttersäurenitril, Schmp. 138°

0,1 g Sbst.: 3,15 ccm 1/10 n-HCl, ber. 3,12 ccm.

Mit 1-Chlormethyl-1-dimethylaminocyclohexan 1-Dimethylamino-1-cyclopentyl-3,3-diphenylbuttersäurenitril, Schmp. 83–85° (IVa)

$C_{23}H_{28}N_2$ (332) Ber. N 8,43
Gef. „ 8,32, 8,22.

1-Dimethylamino-2-cyclohexyl-3,3-diphenylbuttersäurenitril, Schmp. 107–108° (IVb)

Ber. N 8,43
Gef. „ 8,41, 8,38.

Das 1-Dimethylamino-2-chlorpropan wurde folgendermaßen hergestellt: 350 g 47proz. wäßrige Dimethylaminlösung werden mit 190 ccm Wasser und 190 ccm konz. Natronlauge gemischt und dazu unter Rühren bei 40° eine Lösung von 283 g 1-Chlorpropanol(2) in 250 ccm Natronlauge und noch 200 g festes Ätznatron eingetragen. Die sich abscheidende Ölschicht wird abgehoben, mit Ätznatron getrocknet und i. V. destilliert. Sdp.₉₀ 70°. Erhalten 185 g 1-Dimethylaminopropanol (2).

Zu einer Lösung von 270 g Thionylchlorid in 500 ccm Benzol werden bei 40° unter Rühren 185 g Dimethylaminopropanol eingetropt und noch eine Stunde auf dem Dampfbad erhitzt. Der erkaltete Salzbrei wird abgesaugt und mehrmals mit Aceton gewaschen. Erhalten 200 g. Diese Menge wird in wenig Wasser gelöst, mit 80 ccm konz. Natronlauge versetzt, das sich abscheidende Öl abgehoben, mit Natriumsulfat getrocknet und i. V. destilliert. Sdp.₁₁₀ 60–63°. Erhalten 110 g 1-Dimethylamino(2)chlorpropan.

$C_5H_{12}NCl$ (121,5) 0,1 g Sbst.: 8,30 ccm 1/10 n-HCl, ber. 8,23 ccm.

Entsprechend können dargestellt werden:

1-Morpholino(2)chlorpropan	Sdp. ₂₀ 99–100°
1-Diäthylamino(2)chlorpropan	Sdp. ₁₇ 55°
1-Piperidino(2)chlorpropan	Sdp. ₁₃ 80–81°
1-Pyrrolidino(2)chlorpropan	Sdp. ₁₉ 72–73°

Aus Chloraceton werden die beschriebenen Chlorbasen folgendermaßen erhalten: 92 g Chloraceton werden in 400 ccm Benzol gelöst und 170 g Piperidin zugefügt. Es scheidet sich Piperidinchlorhydrat ab, von dem abgesaugt wird. Das Filtrat wird vom Benzol befreit und das Piperidino-aceton i. V. destilliert. Sdp.₁₃ 78–80°. Erhalten 97 g.

97 g Piperidino-aceton werden in Alkohol mit Nickelkatalysator bei 80–100° hydriert. Das erhaltene Piperidino-propanol zeigt den Sdp.₁₆ 83–84°. Erhalten 85 g.

82 g Piperidinopropanol werden wie oben beschrieben mit 80 g Thionylchlorid in 500 ccm Benzol umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhält man 96 g 1-Piperidino-(2)chlorpropan (III).

1-Chlor-2-dimethylaminopropan	Sdp. ₁₁₀ 73–74°
1-Chlor-2-piperidinopropan	Sdp. ₇ 72–73°
1-Chlormethyl-1-dimethylaminocyclohexan	Sdp. ₂₅ 106–108°

1,1-Diphenyl-2-piperidinobutan und 1,1-Diphenyl-2-methyl-3-piperidinopropan

10 g γ -Piperidino- α , α -diphenylvaleriansäurenitril (Schmp. 83,5°) werden in 40 ccm Benzol gelöst, 10 g fein gepulvertes Natriumamid zugegeben und 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Dann wird vom Salz abgesaugt, das Filtrat vom Benzol befreit, der Rückstand in wenig Alkohol gelöst, mit alkoholischer Salzsäure eben sauer gestellt und mit Äther bis zur beginnenden Trübung versetzt. Nach einigen Stunden wird der erhaltene dicke Kristallbrei abgesaugt und mit Äther gewaschen. Erhalten 9,8 g 1,1-Diphenyl-3-piperidinobutan-chlorhydrat, Schmp. 214–215°.

C ₂₁ H ₂₇ N·HCl (329,5)	Ber. N 4,24	HCl 11,07
	Gef. ,, 4,52	,, 11,04.

1,1-Diphenyl-3-dimethylaminobutan-bromhydrat. Schmp. 162–162,5° (IIa):

C ₁₈ H ₂₃ N·HBr (334)	Ber. HBr 24,25
	Gef. ,, 24,20.

1,1-Diphenyl-3-morpholinobutan-chlorhydrat, Schmp. 198–199°:

C ₂₀ H ₂₅ ON·HCl (331,5)	Ber. N 4,22	HCl 11,01
	Gef. ,, 4,02; 4,22	,, 10,95.

3 g γ -Piperidino- β -methyl- α , α -diphenylbuttersäurenitril (Schmp. 106–106,5°) werden in 15 ccm Benzol gelöst, mit 3 g Natriumamid versetzt und wie oben weiter behandelt. Man erhält 2,55 g 1,1-Diphenyl-2-methyl-3-piperidinopropan-chlorhydrat, Schmp. 206–208°.

C ₂₁ H ₂₇ N·HCl (329,5)	Ber. N 4,24	HCl 11,07
	Gef. ,, 4,36; 4,25	,, 11,15.

1,1-Diphenyl-2-methyl-3-dimethylaminopropan-bromhydrat, Schmp. 161–162°:

C ₁₈ H ₂₃ N·HBr (334)	Ber. HBr 24,25
	Gef. ,, 24,12.

1,1-Diphenyl-2-methyl-3-morpholinopropan-chlorhydrat, Schmp. 228–229°:

C ₂₀ H ₂₅ ON·HCl (331,5)	Ber. N 4,22	HCl 11,01
	Gef. ,, 4,16; 4,03	,, 10,93.

1,1-Diphenyl-3-piperidino-butan

19 g 1,1-Diphenylbutanon(3) (Benzhydriylaceton) werden mit 19 g Piperidin in 450 ccm Alkohol mit Nickelkatalysator bei 125° und 50–60 at Wasserstoffdruck hydriert. Vom Nickelkatalysator wird abgesaugt, der Alkohol abdestilliert und der Rückstand in 200 ccm 2 n-HCl gelöst. Beim Abkühlen scheidet sich nach einiger Zeit das Chlorhydrat vom Schmp. 213–214° aus. Mischprobe mit der oben dargestellten Substanz ergibt keine Depression.

Wird die Hydrierung mit Dimethylamin durchgeführt, so erhält man das 1,1-Diphenyl-3-dimethylaminobutan vom Sdp.₁₂ 180–182° und das Chlorhydrat vom Schmp. 115–116°. Bromhydrat Schmp. 162° (IIa).

1,1-Diphenyl-2-methyl-3-piperidino-propan

10 g 1,1-Diphenyl-2-methyl-3-piperidino-propanol(1) (erhalten aus 1-Phenyl-2-methyl-3-piperidino-propanon mit Phenylmagnesiumbromid¹⁸⁾ werden in 40 ccm Thionylchlorid eingetragen und bis zum Sieden auf dem Dampfbad erwärmt. Alsdann wird sofort das überschüssige Thionylchlorid i. V. abdestilliert und der verbleibende Rückstand mit Aceton angerührt. Das kristallisierte Produkt wird abgesaugt, mit Aceton gewaschen, dann in 300 ccm Alkohol gelöst und mit Palladium und Wasserstoff hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme saugt man vom Katalysator ab und entfernt den Alkohol i. V. Der erhaltene Rückstand wird in wenig Aceton aufgenommen und mit Essigester versetzt, wobei das Chlorhydrat auskristallisiert. Schmp. 206–208°.

1,1-Diphenyl-2-methyl-3-dimethylaminopropan-bromhydrat (IIb). Schmp. 161 bis 162°.

Das *α,α*-Diphenyl- γ -piperidinopropan läßt sich (wie S. 55 angegeben) auch folgendermaßen gewinnen:

Zu 101 g Natrium (Draht) in 150 ccm Benzol läßt man eine Mischung von 235 g Chlorbenzol und 336 g Diphenylmethan so eintropfen, daß die Temperatur auf 40–45° gehalten werden kann. Nach 7–8 Stunden ist die Reaktion beendet. Nun läßt man unter Kühlung bei 30–40° 240 g Piperidino-äthylchlorid zutropfen und kocht zum Schluß noch 1 Stunde unter Rückfluß. Man erhält 245 g Base, Sdp.₁₁ 228–232°. Das Chlorhydrat zeigt aus Alkohol und Äther den Schmp. 214°.

$C_{20}H_{25}N \cdot HCl$ (315,5) Ber. N 4,43 HCl 11,57
Gef. „ 4,38 „ 11,58.

Diphenylpiperidino-äthyllessigsäure und α,α-Diphenyl- γ -buttersäurelacton

10 g Diphenylpiperidino-äthyllessigsäureäthylester werden mit 50 g 25proz. alkohol. Kalilauge eine Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser verdünnt, wobei eine klare Lösung entsteht. Dann wird mit 15 ccm konz. Salzsäure eben sauer gestellt und i. V. zur Trockne gebracht. Der Rückstand wird mit abs. Alkohol ausgezogen, wobei nach dem Abdestillieren des Alkohols 9 g der Säure zurückbleiben. Beim Erhitzen auf 230° schmilzt sie unter CO₂-Entwicklung und bildet eine klare Schmelze, die bei 208–212°/10 mm siedet. Erhalten 6,9 g. Das Destillat wird mit alkohol. Salzsäure aufgenommen, wobei klare Lösung eintritt; nach dem Versetzen mit Äther bis zur Trübung kristallisieren 6 g *α,α*-Diphenyl- γ -piperidino-propan-chlorhydrat vom Schmp. 214–215° aus. Das Filtrat wird auf ein kleines Volumen eingengt, wobei das *α,α*-Diphenyl- γ -buttersäurelacton auskristallisiert. Aus Alkohol umgelöst zeigt es den Schmp. 80–81°.

$C_{18}H_{14}O_2$ (238) Ber. C 80,67 H 5,88
Gef. „ 80,45 „ 6,10.

Ketone und Aldehyde

1-Dimethylamino-3,3-diphenylhexanon(4)

Zu einer Grignard-Lösung aus 192 g Magnesium, 1 l Äther abs. und 900 g Brom-äthyl werden 1410 g γ -Dimethylamino-*α,α*-diphenylbuttersäurenitril, in 1400 ccm Toluol gelöst, portionsweise zugegeben. Nach Abklingen der Reaktion wird noch eine Stunde unter Abdestillieren des Äthers auf dem Dampfbad erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird dann in eine Mischung von 1600 ccm konz. Salzsäure und 2,5 l Wasser eingetragen, wobei heftige Reaktion stattfindet. Es bilden sich zwei Schichten, die

¹⁸⁾ Mannich u. Lammaring, B. 55, 3510–26 (1923).

obere erstarrt nach einiger Zeit zu einer derben Kristallmasse. Man saugt ab, wäscht mit 1 l 2 n-HCl und 1 l Essigester und zerlegt das entstandene Bromhydrat mit Natronlauge und nimmt die abgeschiedene Base mit Chloroform auf. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms hinterbleiben 1300 g der Base, die mit alkohol. HCl ins Chlorhydrat übergeführt werden. Schmp. 174—175°.

$C_{20}H_{25}ON \cdot HCl$ (331,5)	Ber. C 72,39	H 7,83	N 4,22	HCl 11,01
	Gef. ,, 72,25	,, 7,74	,, 4,20	,, 11,19.

2-Dimethylamino-4,4-diphenylheptanon(5) (Va, 10 820)

Zu einer Grignard-Lösung aus 1,5 g Magnesium, 15 ccm Äther abs. und 7 g Bromäthyl werden 10 g γ -Dimethylamino- α,α -diphenyl-valeriansäurenitril, in 20 ccm Toluol gelöst, zugegeben. Der Äther wird abdestilliert und der Rückstand im Ölbad 3 Stunden auf 135—140° erhitzt. Dann wird in 60 ccm 2 norm. Salzsäure eingetragen und noch eine halbe Stunde auf dem Dampfbad erhitzt. Es bilden sich drei Schichten aus, wovon die untere abgetrennt und, wie oben, in die Ketonbase übergeführt wird. Das Chlorhydrat zeigt aus Alkohol umgelöst den Schmp. 231°, die Base aus Methanol umgelöst schmilzt bei 78—79°.

$C_{21}H_{27}ON \cdot HCl$ (345,5)	Ber. N 4,05	HCl 10,56
	Gef. ,, 3,98	,, 10,72.

1-Dimethylamino-2-methyl-3,3-diphenylhexanon(4)-HCl (Vb, 11259) Schmp. 151—153°

$C_{31}H_{37}ON \cdot HCl + \frac{1}{2} H_2O$ (354,5)	Ber. N 3,9	HCl 10,29
	Gef. ,, 4,09	,, 10,09.

2-Morpholino-4-diphenylheptanon(5)-HCl (10 600) Schmp. 223—224°

$C_{23}H_{29}O_2N \cdot HCl$ (387,5)	Ber. C 71,22	H 7,74	N 3,61	HCl 9,42
	Gef. ,, 70,86	,, 7,58	,, 3,71; 3,61	,, 9,41; 9,11.

1-Morpholino-3,3-diphenylhexanon(4)-HCl (10 581) Schmp. 231—233°

$C_{22}H_{27}O_2N \cdot HCl$ (373,5)	Ber. N 3,75	Gef. N 4,16; 4,12.
--------------------------------------	-------------	--------------------

1(Methyl-benzylamino)-3,3-diphenylhexanon(4)-HCl (10 691) Schmp. 142—143°

$C_{26}H_{29}ON \cdot HCl$ (407,5)	Ber. N 3,44	HCl 8,95
	Gef. ,, 3,47; 3,39	,, 8,73.

2-Piperidino-4,4-diphenylheptanon(5)-HCl (10 805) Schmp. 189°

$C_{24}H_{31}ON \cdot HCl$ (385,5)	Ber. N 3,64	HCl 9,48
	Gef. ,, 3,58; 3,56	,, 9,58.

1-Piperidino-3,3-diphenylhexanon(4)-HCl (10 495) Schmp. 181—182°

$C_{23}H_{29}ON \cdot HCl$ (371,5)	Ber. N 3,77	HCl 9,82
	Gef. ,, 3,78	,, 9,78.

2-Pyrrolidino-4,4-diphenylheptanon(5)-HCl (10 819) Schmp. 192—194°

$C_{23}H_{29}ON \cdot HCl$ (371,5)	Ber. N 3,77	HCl 9,82
	Gef. ,, 3,95	,, 10,02.

1-Pyrrolidino-3,3-diphenylhexanon(4)-phosphat (10 636) Schmp. 172—173°

$C_{22}H_{27}ON \cdot H_3PO_4$ (419)	Ber. N 3,34	H_3PO_4 23,4
	Gef. ,, 3,56	,, 23,80; 23,65.

1-Morpholino-2-methyl-3,3-diphenylhexanon(4)-HCl (10 704) Schmp. 217—218°

$C_{23}H_{29}O_2N \cdot HCl$ (387,5) Ber. N 3,61 HCl 9,42
Gef. ,, 3,53 ,, 9,41.

1-Dimethylamino-3,3-diphenylheptanon(4) (10 504) Sdp.₁₀ 210—212°

$C_{21}H_{27}ON$ (309) Ber. C 81,60 H 8,75 N 4,54
Gef. ,, 81,76 ,, 8,89 ,, 4,68.

1-Dimethylamino-3,3-diphenyl-4-phenylbutanon(4)-HCl (10 505) Schmp. 221—222°

$C_{24}H_{25}ON \cdot HCl$ (375,5) Ber. N 3,70 HCl 9,62
Gef. ,, 3,90 ,, 9,63.

1-Morpholino-3,3-diphenyl-4-phenylbutanon(4)-HCl (10 515) Schmp. 194—195°

$C_{26}H_{27}O_2N \cdot HCl$ (421,5) Ber. N 3,32 HCl 8,66
Gef. ,, 3,22 ,, 8,44.

1-Morpholino-3,3-diphenyl-5-phenylpentanon(4)-HCl (10 657) Schmp. 101—103°

$C_{27}H_{29}O_2N \cdot HCl + 2 H_2O$ (471,5) Ber. N 2,96 HCl 7,74
Gef. ,, 2,80; 2,85 ,, 7,62.

1-Piperidino-3,3-diphenyl-5-methylhexanon(4)

Zu einer Grignardlösung aus 4 g Magnesium, 75 ccm Äther und 20 g Isopropylbromid werden 45 g γ -Piperidino- α,α -diphenylbuttersäureäthylester gegeben. Man setzt 50 ccm Xylol zu, destilliert den Äther ab und kocht noch 4 Stunden im Ölbad unter Rückfluß. Nach dem üblichen Aufarbeiten erhält man die Base vom Sdp.₃ 202 bis 204°. Das Chlorhydrat zeigt den Schmp. 181—182°.

$C_{24}H_{31}ON \cdot HCl$ (385,5) Ber. N 3,63 HCl 9,46
Gef. ,, 3,66 ,, 9,50.

Aus Allylmagnesiumbromid und γ -Piperidino- α,α -diphenylbuttersäureäthylester wird das *1-Piperidino-3,3-diphenylheptanon(4)-chlorhydrat* (11 183) erhalten. Schmp. 178°.

$C_{24}H_{29}ON \cdot HCl$ (383,5) Ber. HCl 9,51 Gef. HCl 9,49.

1-Piperidino-3,3-diphenyl-6-methylheptanon(4)-HCl (11 156) Schmp. 173—174° (mit Isobutylmagnesiumbromid)

$C_{25}H_{33}ON \cdot HCl$ (399,5) Ber. N 3,54 HCl 9,13
Gef. ,, 3,32 ,, 9,41.

1-Piperidino-3,3-diphenyl-5-methylhexanon(4)-HCl Schmp. 181—182° (mit Isopropylmagnesiumbromid)

$C_{24}H_{31}ON \cdot HCl$ (385,5) Ber. N 3,63 HCl 9,46
Gef. ,, 3,66 ,, 9,50.

1-Piperidino-3-phenyl-3-benzylhexanon(4)-HCl (XIIb)

Zu einer Grignardlösung aus 4,2 g Magnesium, 50 ccm Äther und 19,4 g Äthylbromid werden 28 g Phenyl-benzyl-piperidino-äthylacetonitril zugesetzt und nach Zugabe von 50 ccm Toluol und Abdestillieren des Äthers 8 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Beim Aufarbeiten erhält man die Base vom Schmp. 92—93°. Das Chlorhydrat aus Alkohol umgelöst zeigt den Schmp. 218—219°.

$C_{24}H_{31}ON \cdot HCl$ (385,5) Ber. N 3,63 HCl 9,49
Gef. ,, 3,92 ,, 9,53.

1-Piperidino-3-phenyl-3-allylhexanon(4)-HCl, (XIIa) Schmp. 183°

$C_{20}H_{29}ON \cdot HCl$ (335,5) Ber. HCl 10,28 Gef. HCl 10,75.

1-Diäthylamino-3-phenyl-3-cinnamylhexanon(4)-HCl (XIIc) Schmp. 130–131°

$C_{23}H_{33}ON$ (363) Ber. N 3,86 Gef. N 3,89; 4,03.

1-Piperidino-3,3-diphenyl-pentanol(4) (VI)

54 g 1-Piperidino-3,3-diphenylpentanon(4) werden in Alkohol mit Nickelkatalysator bei 150° von 60–80 at Wasserstoff hydriert. Dann wird vom Katalysator abgesaugt und die Lösung i. V. vom Alkohol befreit; der Rückstand, ein dicker Sirup, wird bis zur kongosauren Reaktion mit alkoh. Salzsäure und die erhaltene, klare Lösung mit abs. Äther bis zur beginnenden Trübung versetzt. Es scheidet sich bald ein dicker Kristallbrei ab. Man saugt ab, löst nochmals in 45 ccm Alkohol, versetzt mit 90 ccm Äther und wiederholt diese Operation nochmals. Man erhält 42 g Chlorhydrat vom Schmp. 208–209°.

$C_{22}H_{29}ON \cdot HCl$ (359,5) Ber. C 73,43 H 8,35 N 3,90 HCl 10,17
Gef. ,, 73,23 ,, 8,46 ,, 4,14 ,, 10,24.

2-Dimethylamino-4,4-diphenyl-5-acetoxyheptan

10 g 2-Dimethylamino-4,4-diphenylheptanon(5) werden in 150 ccm n-Propylalkohol gelöst und 10 g Natrium zugegeben. Die Lösung gerät ins Sieden; wenn alles Natrium verbraucht ist, wird mit Wasser versetzt, Benzol zugegeben, der wäßrige Anteil abgetrennt, der benzolische Anteil nochmals mit Wasser gewaschen, Benzol abdestilliert und der Rückstand, der kristallin erstarrt, aus wenig n-Propylalkohol umgelöst. Das 2-Dimethylamino-4,4-diphenylheptanol(5) VIa zeigt den Schmp. 126–127°. Davon werden 2 g zur Acetylierung mit 10 ccm Essigsäureanhydrid 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abdestillieren des Essigsäureanhydrids wird der Rückstand in Äther gelöst, mit Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und der Äther abdestilliert. Der Rückstand, der kristallin erstarrt, wird aus wenig n-Propylalkohol umgelöst. Schmp. 130–130,5°.

$C_{23}H_{31}O_2N$ (353) Ber. C 78,20 H 8,78 N 3,97
Gef. ,, 78,06 ,, 8,86 ,, 3,83; 3,73.

Das Chlorhydrat schmilzt bei 154–155°.

 α -Diphenyl- β -dimethylamino-propionsäurenitril (VII)

Diphenylacetonitril wurde mit einem Überschuß von Formaldehyd und Dimethylamin (je 5 Mol) in alkohol. Lösung 18 Stunden gekocht. Nach dem Entfernen des Alkohols wurde der Rückstand durch Lösen in verd. Salzsäure und Ausfällen der Base mit Soda gereinigt. Zersp. des Chlorhydrates etwa 160°.

$C_{17}H_{18}N_2 \cdot HCl$ (286,5) Ber. Cl 12,39 Gef. Cl 12,20.

 γ -Piperidino- α,α -diphenyl-butyrinaldehyd (VIII, 11 192)

20 g γ -Piperidino- α,α -diphenylbuttersäurechlorid-chlorhydrat werden mit 300 ccm reinem Benzol versetzt und unter Durchleiten von Wasserstoff bei 50° mit Palladiumkatalysator solange hydriert, bis die Salzsäureentwicklung fast zum Stillstand kommt. Vom Palladium wird abgesaugt, das Filtrat vom Benzol befreit, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, die Base mit Natronlauge abgeschieden und mit Äther ausgeschüttelt. Sdp.₈ bei 230°. Das Chlorhydrat zeigt den Schmp. 157–158°.

$C_{21}H_{26}ON \cdot HCl$ (343,5) Ber. N 4,07 HCl 10,62
Gef. ,, 3,81 ,, 9,97.

1-Morpholino-3-phenyl-3-methoxyphenylbutanon(4) (X. u. XI, 10800 u. 10802)

205 g *m*-Methoxybenzylchlorid werden in 400 ccm Methylalkohol mit einer Lösung von 100 g Cyankali in 200 ccm Wasser und 20 g Jodkali vier Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung ergibt 169 g *m*-Methoxybenzylcyanid vom Sdp.₁₀ 143–145°.

65,2 g *m*-Methoxybenzylcyanid werden auf 105–110° erhitzt und unter Rühren 24 ccm Brom eingetroppt, und noch eine Stunde bei dieser Temperatur gehalten. Dann wird abgekühlt, mit 250 ccm Benzol versetzt und bei 5–10° 58,5 g Aluminiumchlorid eingetragen und schließlich noch eine Stunde auf 60° erwärmt. Man bringt auf Eis, trennt die Benzollösung ab, wäscht mit Wasser und verd. Natronlauge, destilliert das Benzol ab und destilliert schließlich den Rückstand i. V., Sdp.₁₀ 175°. Erhalten 60,5 g, die bald in der Vorlage erstarren. Nach dem Umlösen aus Methanol 1:1 erhält man das *Phenyl-m-methoxyphenylmorpholinoäthylacetonitril* vom Schmp. 56–57° (IX).

45 g dieses Nitrils werden in 150 ccm Benzol gelöst, 10 g Natriumamid zugesetzt und nach Beendigung der Reaktion 30 g Morpholinöthylchlorid zugeetroppt und schließlich noch eine halbe Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man das *Phenyl-m-methoxyphenylmorpholinoäthylacetonitril* in einer Ausbeute von 53 g; Schmp. 67–68°.

Zu einer Grignard-Lösung aus 7,2 g Magnesium, 100 ccm Äther und 53 g Bromäthyl werden 50 g des oben dargestellten Nitrils zugegeben und — wie oben schon beschrieben — weiterbehandelt und aufgearbeitet. Die erhaltene Base (X) wird in alkohol. Salzsäure gelöst und bis zur beginnenden Trübung mit Äther versetzt. Das ausgefallene Chlorhydrat wird nochmals aus Alkohol und Äther umgelöst. Erhalten 42 g, Schmp. 201–202°.

$C_{23}H_{26}O_3N \cdot HCl$ (403,5)	Ber. N 3,47	HCl 9,05
	Gef. „ 3,49	„ 9,08.

1-Morpholino-3-phenyl-3-m-oxyphephenylbutanon(4)-HCl (XI)

erhält man aus der Methoxyverbindung in üblicher Weise mit Aluminiumchlorid in Nitrobenzol. Es zeigt den Schmp. 103–104°.

$C_{22}H_{27}O_3N \cdot HCl$ (389,5)	Ber. N 3,59	HCl 9,36
	Gef. „ 3,55	„ 9,17.

l-2-Dimethylamino-4,4-diphenylheptanon(5) (XIIIa, 10820)

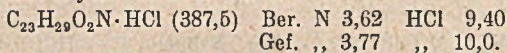
198 g der *d,l*-Base werden in 900 ccm norm. Propylalkohol gelöst und 100,5 g Weinsäure zugegeben. Aus der klaren Lösung kristallisieren nach längerem Stehen, besonders leicht beim Animpfen, 110 g des Tartrats der *l*-Base aus. Man löst in Wasser, scheidet die Base mit Natronlauge ab und äthert aus. Nach dem Abdestillieren des Äthers wird der basische Rückstand mit alkoholischer Salzsäure in das Chlorhydrat übergeführt. Nach dem Umlösen aus Alkohol 1:4 erhält man 55 g Chlorhydrat vom Schmp. 241° u. $[\alpha_D^{20}] = -150^\circ$.

Ester

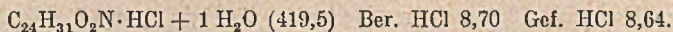
γ-Piperidino-α,α-diphenylbuttersäureäthylester (XIV, 9496)

Zu 46 g Natrium (in Pulver- oder Drahtform) in 300 ccm Benzol läßt man unter Rühren eine Mischung von 97 g Diäthylacetonitril und 112 g Chlorbenzol so zutropfen, daß sich die Temperatur bei 35–40° hält. Nach etwa 5 Stunden ist die Reaktion beendet. Dann werden 180 g Diphenylessigester eingetragen und dabei die Temperatur durch Kühlen auf etwa 40° gehalten. Man rührt einige Stunden und erwärmt schließlich noch eine halbe Stunde auf 60°, kühlt dann wieder auf 10–20° ab, läßt nun 110 g Piperidinoäthylchlorid eintropfen, wobei die Temperatur 40° nicht übersteigen soll. Nach 2 Stunden ist die Reaktion beendet, dann wird noch 1 Stunde unter Rückfluß

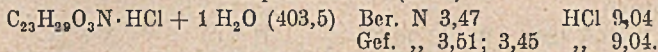
gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 212 g Ester (XIV) vom Sdp.₉ 235—240°. Das Chlorhydrat schmilzt bei 176—177°.



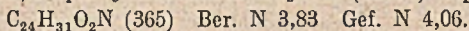
Verwendet man an Stelle von Piperidinoäthylchlorid Piperidinopropylchlorid, so erhält man *δ*-Piperidino-*α,α*-diphenylvaleriansäureäthylester-HCl (10061) Schmp. 67 bis 69°.



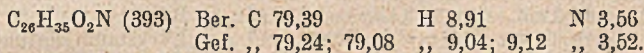
γ-Morpholino-*α,α*-diphenylvaleriansäureäthylester-HCl (10275)
Schmp. 182—183° (Zers.)



γ-Piperidino-*α,α*-diphenylvaleriansäureäthylester (10334) Sdp.₂ 195—197°



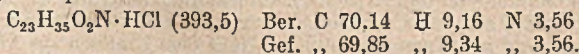
γ-(2-Methyl-5-äthylpiperidino)-*α,α*-diphenylbuttersäureäthylester (10455) Sdp.₈ 243 bis 245°



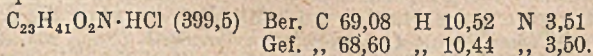
Das angewandte 2-Methyl-5-äthylpiperidinoäthylchlorid wurde folgendermaßen dargestellt: 100 g 2-Methyl-5-äthylpiperidin wurden mit 90 g konz. Natronlauge gemischt und bei 36° unter Rühren 63,5 g Äthylenchlorhydrin in 160 ccm H₂O langsam einlaufen gelassen. Dann werden noch 250 ccm konz. Natronlauge zugegeben, mit Benzol ausgezogen, Benzol abdestilliert, Rückstand i. V. destilliert. Die Alkoholbase siedet bei 107—108°/8 mm. Die Chlorbase (aus dem Alkohol und Thionylchlorid dargestellt) siedet bei 7 mm bei 97—98°.

γ-Piperidino-*α*-phenyl-*α*-cyclohexylbuttersäureäthylester und *γ*-Piperidino-*α,α*-dicyclohexylbuttersäureäthylester (10543 u. 10544)

30 g *γ*-Piperidino-*α,α*-diphenylbuttersäureäthylester werden in 300 ccm Eisessig gelöst, 1,5 g Platinoxid zugegeben und bei 50° mit Wasserstoff geschüttelt. Nachdem 5,2 l Wasserstoff aufgenommen sind, wird der Versuch unterbrochen, $\frac{1}{4}$ der Lösung herausgenommen und der Eisessig i. V. abdestilliert. Der Rückstand wird in 40 ccm Aceton gelöst und mit Äther bis zur eben beginnenden Trübung versetzt. Die ausgeschiedene kristalline Abscheidung wird nach einigen Stunden abgesaugt, mit Aceton-Äther gewaschen und nochmals aus 200 ccm Essigester umkristallisiert. Erhalten 4 g Chlorhydrat, Schmp. 167—168°.



Die restlichen $\frac{3}{4}$ der obigen Eisessiglösung werden bei 50° mit Wasserstoff weiter geschüttelt. Nach etwa 30 Stunden waren 4 l Wasserstoff aufgenommen und die Reaktion war zum Stillstand gekommen. Man saugt vom Katalysator ab, destilliert den Eisessig i. V. ab und nimmt den Rückstand in 50 ccm Alkohol auf. Die klare Lösung wird mit 400 ccm Äther versetzt, daraus kristallisieren nach einigen Stunden 17 g des Chlorhydrats der durchhydrierten Base. Nach wiederholtem Umlösen zeigt es den Schmp. 175°.



Morpholinoäthyl-fluorencarbonsäureäthylester-HCl

2,8 g Na, 7 g Chlorbenzol, 5,6 g Diäthylacetnitril und 100 ccm Benzol werden wie oben beschrieben umgesetzt, 12 g Fluoren-carbonsäureester zugesetzt, und 7,3 g

Morpholinoäthylchlorid zerfließen gelassen. Bei der Aufarbeitung erhält man 7,2 g des Esters vom Sdp., 227–230°. Das Chlorhydrat mit Alkohol und Äther (1:6) umgelöst, zeigt den Schmp. 185–186°.

$C_{22}H_{25}O_3N \cdot HCl$ (387,5) Ber. N 3,62 HCl 9,42
Gef. ,, 3,57; 3,64 ,, 9,44.

β-Dimethylamino-α,α-diphenylpropionsäureäthylester (XIX, 11565)

210 g Chlorbenzol, 290 g Diphenylacetonitril, 700 ccm Benzol u. 95 g Natrium werden wie oben beschrieben bei 35–40° umgesetzt, darnach unter Eiskühlung 210 g Chlorkohlensäureäthylester eingetroppt und dann noch 1 Stunde auf 80° erwärmt. Die Aufarbeitung ergibt 230 g *Diphenylcyanessigsäureäthylester*, Schmp. 58–59° (aus Methanol).

$C_{17}H_{15}O_2N$ (265) Ber. C 76,95 H 5,69 N 5,28
Gef. ,, 76,80; 76,99 ,, 5,68; 5,78 ,, 5,44; 5,37.

66,2 g Diphenylcyanessigester in 250 ccm Methanol werden mit Raney-Nickel bei 105–110° und 80 atü mit Wasserstoff hydriert. Es werden erhalten 62 g *β-Amino-α,α-diphenylpropionsäureäthylester*.

53,8 g dieser Verbindung, 44 ccm 30proz. Formalin und 43 ccm 85proz. Ameisensäure werden bis zur Beendigung der Kohlensäureentwicklung auf dem Dampfbad erwärmt, dann wird mit Ammoniak alkalisch gestellt, die Base in Äther aufgenommen, getrocknet, filtriert, der Äther abdestilliert und der Rückstand destilliert. Das Reaktionsprodukt (XXII) zeigt den Sdp., 140–144°, Schmp. 48–49°.

$C_{18}H_{23}O_2N$ (297) Ber. C 76,72 H 7,84 N 4,71
Gef. ,, 76,68; 76,57 ,, 7,81; 7,85 ,, 5,15; 5,12.

Das Chlorhydrat schmilzt bei 117–120°.

$C_{19}H_{23}O_2N \cdot HCl$ (333,5) Ber. HCl 10,64 Gef. HCl 10,75.

Amide

γ-Piperidino-α,α-diphenylbuttersäureamid (XVI, 9980)

a) 17,5 g *γ-Piperidino-α,α-diphenylbuttersäurenitril* werden mit einer Lösung von 35 g Ätzkali in 2 ccm Wasser und 70 ccm Alkohol 6 Stunden unter Rückfluß auf dem Drahtnetz gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser versetzt, von dem abgeschiedenen weißen Kristallbrei abgesaugt und mit Wasser bis zum Verschwinden der alkalischen Reaktion gewaschen. Aus Alkohol umkristallisiert, schmilzt das Amid bei 186–187°. Erhalten 15 g. Das Chlorhydrat schmilzt bei 220°.

$C_{21}H_{26}ON_2 \cdot HCl$ (358,5) Ber. N 7,81 HCl 10,18
Gef. ,, 7,60 ,, 10,02.

b) 30 g *γ-Piperidino-α,α-diphenylbuttersäurechlorhydrat* werden in 120 ccm Wasser gelöst, in 200 ccm konz. Ammoniak eingegossen, der erhaltene weiße Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach dem Umlösen aus Alkohol erhält man 23,5 g *γ-Piperidino-α,α-diphenylbuttersäureamid*, Schmp. 186–187°, *γ-Dimethylamino-α,α-diphenylbuttersäureamid-HCl* (XV, 10804) Schmp. 169–170°.

$C_{18}H_{22}ON_2 \cdot HCl$ (318,5) Ber. N 8,80 HCl 11,45
Gef. ,, 8,87; 8,65 ,, 11,40.

δ-Piperidino-α,α-diphenylvaleriansäureamid (10131, XVII)

5 g Natriumamid, 19,3 g Diphenylacetonitril, 100 ccm Benzol und 41 g Piperidino-propylbromid werden einige Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung ergibt 5,5 g *δ-Piperidino-α,α-diphenylvaleriansäurenitril* (Sdp., 234–235°); diese werden zu 7 g Ätzkali in 30 ccm Alkohol gegeben und 25 Stunden unter Rückfluß gekocht. Man erhält 4 g *Amid*, Sdp., 243–245°. Chlorhydrat aus abs. Alkohol umgelöst, Schmp. 175–176°.

$C_{22}H_{28}ON_2 \cdot HCl$ (372,5) Ber. HCl 9,39 Gef. HCl 10,06.

Pharmakologische Tabellen

Die spasmolytische und analgetische Wirkung der Verbindungen wurde von Dr. O. Schaumann gemäß der beim Dolantin von ihm befolgten Methodik geprüft¹⁹⁾. Die gefundenen Werte beziehen sich in allen Fällen auf jeweils Dolantin = 1,

L = Lentin, Ba = Bariumchlorid, Hi = Histamin, Analg = Analgesie.

Die Verbindungen wurden stets in Form ihrer Salze, meist der Chlorhydrate, geprüft.

Tabelle I: Ketone

A. Variation der basischen Seitenkette

	Spasmolyse			Analg.
	L	Ba	Hi	
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CO - CH_2 \cdot CH_3 \\ CH_2 - CH - N \begin{cases} CH_2 - CH_2 \\ CH_2 - CH_2 \end{cases} \end{cases} \begin{matrix} 10600 \\ \\ \\ O \end{matrix}$	$\frac{1}{6}$	5	$\frac{1}{5}$	10
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CO - CH_2 \cdot CH_2 \\ CH_2 - CH_2 - N \begin{cases} CH_2 - CH_2 \\ CH_2 - CH_2 \end{cases} \end{cases} \begin{matrix} 10581 \\ \\ \\ O \end{matrix}$	$\frac{1}{10}$	1	$\frac{1}{20}$	ca. 5
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CO - CH_2 \cdot CH_3 \\ CH_2 - CH - N \begin{cases} CH_2 - CH_2 \\ CH_2 - CH_2 \end{cases} \end{cases} \begin{matrix} 10805 \\ \\ \\ CH_2 \end{matrix}$	$\frac{1}{2}$	2	$\frac{1}{3}$	7
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CO - CH_2 \cdot CH_3 \\ CH_2 - CH_2 - N \begin{cases} CH_2 - CH_2 \\ CH_2 - CH_2 \end{cases} \end{cases} \begin{matrix} 10636 \\ \\ \\ \end{matrix}$	$\frac{3}{2}$	$\frac{5}{2}$	$\frac{3}{4}$	2
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CO - CH_2 \cdot CH_3 \\ CH_2 - CH - N \begin{cases} CH_3^{20) \\ CH_3 \end{cases} \end{cases} \begin{matrix} 10820 \\ (Va) \end{matrix}$	$\frac{1}{2}$	1	$\frac{1}{5}$	5—10
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CO - CH_2 \cdot CH_3 \\ CH_2 - CH_2 - N \begin{cases} CH_3 \\ CH_3 \end{cases} \end{cases} \begin{matrix} 10582 \\ \\ \\ \end{matrix}$	$\frac{1}{3}$	1	$\frac{1}{2}$	3

¹⁹⁾ Siehe Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 196, 109 (1940).

²⁰⁾ Linksverbindung analgetisch etwa $\frac{1}{2}$ mal stärker.

	Spasmolyse			Anal.
	L	Ba	Hi	
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CO - CH_2 \cdot CH_3 \\ CH - CH_2 - N \begin{cases} CH_2 - CH_2 \\ CH_2 - CH_2 \end{cases} \\ \\ CH_3 \end{cases} \begin{matrix} 10704 \\ O \end{matrix}$	$1/15$	$5/3$	$1/15$	$3/4-1$
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CO - CH_2 \cdot CH_3 \\ CH_2 - CH_2 - N \begin{cases} CH_2 - CH_2 \\ CH_2 - CH_2 \end{cases} \end{cases} \begin{matrix} 10581 \\ O \end{matrix}$	$1/10$	1	$1/20$	5
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CO - CH_2 \cdot CH_3 \\ CH_2 - CH - N(CH_3)_2 \\ \\ C_2H_5 \end{cases} \begin{matrix} 11341 \\ \end{matrix}$	$1/4$	4	$1/10$	0
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CO - CH_2 \cdot CH_3 \\ CH_2 - CH - N \begin{cases} CH_3 \\ CH_3 \\ CH_3 \\ Cl \end{cases} \\ \\ CH_3 \end{cases} \begin{matrix} 11355 \\ \end{matrix}$	$1/2$	$1/2$	$1/8$	0
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CO - CH_2 \cdot CH_3 \\ CH_2CH_2 - N \begin{cases} CH_2 - CH_2 \\ CH_2 - CH_2 \end{cases} \end{cases} \begin{matrix} 10495 \\ CH_2 \end{matrix}$	2	3	$1/6$	3
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CO - CH_2 \cdot CH_3 \\ CH_2 \cdot CH - N \begin{cases} CH_2 - CH_2 \\ CH_2 - CH_2 \end{cases} \\ \\ CH_3 \end{cases} \begin{matrix} 10819 \\ \end{matrix}$	1	10	$1/2$	5-10
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CO - CH_2 \cdot CH_3 \\ CH_2 - CH_2 - N \begin{cases} CH_3 \\ CH_2C_6H_5 \end{cases} \end{cases} \begin{matrix} 10691 \\ \end{matrix}$	$1/10$	2	$1/6$	0
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CO - CH_2 \cdot CH_3 \\ CH - CH - N \begin{cases} CH_3 \\ CH_3 \end{cases} \\ \quad \\ CH_2 \quad CH_2 \\ \quad \\ CH_2 - CH_2 \end{cases} \begin{matrix} 10965 \\ \end{matrix}$	$5/2$	$5/3$	$1/8$	0
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CO - CH_2 \cdot CH_3 \\ CH_2 - CH - N \begin{cases} CH_3 \\ CH_2 \\ CH_2 \end{cases} \\ \quad \\ CH_2 \quad CH_2 \\ \quad \\ CH_2 - CH_2 \end{cases} \begin{matrix} 11288 \\ \end{matrix}$	$2/3$	2	$1/4$	0

	Spasmolyse			Analg.	
	L	Ba	Hi		
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CO - CH_2 \cdot CH_3 \\ CH_2 - CH \\ \\ CH_2 \end{cases} \begin{matrix} N \begin{cases} CH_3 \\ CH_2 \\ \\ CH_2 \end{cases} \end{matrix}$	11381	1	$\frac{3}{2}$	$\frac{1}{3}$	0

B. Variation der Ketonseitenkette

$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} COCH_3 \\ CH_2 \cdot CH_2N(CH_3)_2 \end{cases}$	10516	2	5	1	$\frac{1}{2}$
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} COCH_3 \\ CH_2 \cdot CH_2N(C_2H_5)_2 \end{cases}$	10520	6	2	$\frac{1}{6}$	$\frac{1}{4} - \frac{1}{2}$
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} COCH_3 \\ CH_2 \cdot CH_2N \begin{cases} CH_2 - CH_2 \\ CH_2 - CH_2 \end{cases} O \end{cases}$	10633	$\frac{1}{20}$	$\frac{1}{3}$	$\frac{1}{20}$	$\frac{1}{2} - \frac{3}{4}$
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CO \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_3 \\ CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(CH_3)_2 \end{cases}$	10504	$\frac{1}{2}$	3	1	$\frac{1}{2} - \frac{1}{4}$
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CO \cdot CH_2 \cdot CH = CH_2 \\ CH_2 - CH_2 - N \begin{cases} CH_2 - CH_2 \\ CH_2 - CH_2 \end{cases} CH_2 \end{cases}$	11183	$\frac{3}{4}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{6}$	2—3
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CO - CH(CH_3)_2 \\ CH_2 - CH_2 - N \begin{cases} CH_2 - CH_2 \\ CH_2 - CH_2 \end{cases} CH_2 \end{cases}$	11151	1	3	1	$\frac{1}{4}$
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CO - CH_2 - CH(CH_3)_2 \\ CH_2 - CH_2 - N \begin{cases} CH_2 - CH_2 \\ CH_2 - CH_2 \end{cases} CH_2 \end{cases}$	11156	$\frac{2}{3}$	1	$\frac{1}{5}$	2
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CO - C_6H_5 \\ CH_2 - CH_2N(CH_3)_2 \end{cases}$	10505	$\frac{1}{2}$	4	$\frac{1}{2}$	$< \frac{1}{5}$
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CO - C_6H_5 \\ CH_2 - CH_2 - N \begin{cases} CH_2 - CH_2 \\ CH_2 - CH_2 \end{cases} O \end{cases}$	10515	$\frac{1}{15}$	1	$\frac{1}{6}$	$< \frac{1}{5}$

	Spasmolyse			Analg.	
	L	Ba	Hi		
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CO - CH_2 - C_6H_5 \\ CH_2 - CH_2 - N \begin{cases} CH_2 - CH_2 \\ CH_2 - CH_2 \end{cases} \end{cases} O$	10657	1/4	1	1/20	0
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CHOCH_3 \\ CH_2 - CH_2 - N \begin{cases} CH_2 - CH_2 \\ CH_2 - CH_2 \end{cases} \end{cases} CH_2$	10639 (VI)	1/4	1/5	1/25	0
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} H \\ CO \\ CH_2 - CH_2 - N \begin{cases} CH_2 - CH_2 \\ CH_2 - CH_2 \end{cases} \end{cases} CH_2$	11192 (VIII)	2/3	1	1	3

C. Variation am Zentral-C-Atom

$C_6H_5 \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} C \begin{cases} COC_2H_5 \\ CH_2 \cdot CH_2 \cdot N \begin{cases} CH_2 - CH_2 \\ CH_2 - CH_2 \end{cases} \end{cases} CH_2$ $CH_2 \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} C \begin{cases} COC_2H_5 \\ CH_2 \cdot CH_2 \cdot N \begin{cases} CH_2 - CH_2 \\ CH_2 - CH_2 \end{cases} \end{cases} CH_2$ $CH = CH_2$	11354 (XIIa)	1/2	1/2	1/10	0
$C_6H_5 \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} C \begin{cases} COC_2H_5 \\ CH_2 \cdot CH_2 \cdot N \begin{cases} CH_2 - CH_2 \\ CH_2 - CH_2 \end{cases} \end{cases} CH_2$ $CH_2 \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} C \begin{cases} COC_2H_5 \\ CH_2 \cdot CH_2 \cdot N \begin{cases} CH_2 - CH_2 \\ CH_2 - CH_2 \end{cases} \end{cases} CH_2$ C_6H_5	10649 (XII b)	2/5	2	1/3	0
$C_6H_5 \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} C \begin{cases} COC_2H_5 \\ CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(C_2H_5)_2 \end{cases}$ $CH_2 \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} C \begin{cases} COC_2H_5 \\ CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(C_2H_5)_2 \end{cases}$ $CH = CH - C_6H_5$	11391 (XII c)	1/6	2	2/3	0
$C_6H_5 \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} C \begin{cases} COCH_2CH_3 \\ CH_2 \cdot CH_2 \cdot N \begin{cases} CH_2 - CH_2 \\ CH_2 - CH_2 \end{cases} \end{cases} O$ $m-CH_2OC_6H_4$	10800	1/2	1/3	1/30	<1/6
$C_6H_5 \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} C \begin{cases} COCH_2CH_3 \\ CH_2 \cdot CH_2 \cdot N \begin{cases} CH_2 - CH_2 \\ CH_2 - CH_2 \end{cases} \end{cases} O$ $m-HOC_6H_4$	10802 (XI)	1/4	1/3	1/30	<1/5
$(p-C_6H_4Cl)_2 : C \begin{cases} COCH_2CH_3 \\ CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(CH_3)_2 \end{cases}$	11033	1/4	2	1/6	0
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CO \cdot CH_2 \cdot CH_3 \\ O \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(CH_3)_2 \end{cases}$	11245	1/4	3/2	1/8	0

Tabelle II: Ester
A. Variation der basischen Seitenkette

	Spasmolyse			Analg.
	L	Ba	Hi	
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CO_2C_2H_5 \\ CH_2CH_2 - N \begin{cases} CH_2 - CH_2 \\ CH_2 - CH_2 \end{cases} \end{cases} \begin{matrix} 9496 \text{ (XIV)} \\ CH_2 \end{matrix}$	1	3	1	1/2
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CO_2C_2H_5 \\ CH_2 - CH_2 - CH_2 - N \begin{cases} CH_2 - CH_2 \\ CH_2 - CH_2 \end{cases} \end{cases} \begin{matrix} 10061 \\ CH_2 \end{matrix}$	1/2	2	1/5	<1/4
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CO_2C_2H_5 \\ CH_2 \cdot NH_2 \end{cases} \quad 10496$	1/6	2	1/10	<1/5
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CO_2C_2H_5 \\ CH_2 \cdot N(CH_3)_2 \end{cases} \quad 11565$	1/13	3/8	1/10	<1/5
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CO_2C_2H_5 \\ N(C_2H_5)_2^{21)} \end{cases} \quad 9773$	—	—	—	—
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CO_2C_2H_5 \\ CH_2 - CH - N \begin{cases} CH_2 - CH_2 \\ CH_2 - CH_2 \end{cases} \end{cases} \begin{matrix} 10275 \\ O \\ \\ CH_3 \end{matrix}$	1/10	5/3	1/25	<1/10
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CO_2C_2H_5 \\ CH_2 - CH - N \begin{cases} CH_2 - CH_2 \\ CH_2 - CH_2 \end{cases} \end{cases} \begin{matrix} 10334 \\ CH_2 \\ \\ CH_3 \end{matrix}$	4	1	1/3	1/5
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CO_2C_2H_5 \\ CH_2 - CH_2 - N \begin{cases} CH - CH_2 \\ C - CH \end{cases} \end{cases} \begin{matrix} 10455 \\ CH_2 \\ \quad \\ CH_3 \quad C_2H_5 \\ \quad \\ H_2 \quad C_2H_5 \end{matrix}$	1/2	schädigt	1	0

²¹⁾ Das Chlorhydrat wurde wegen seiner Schwerlöslichkeit in Wasser in Tributylphosphat geprüft.

B. Variation des Esterradikals

	Spasmolyse			Analg.	
	L	Ba	Hi		
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CO_2CH_3 \\ CH_2-CH_2-N \begin{cases} CH_2-CH_2 \\ CH_2-CH_2 \end{cases} CH_2 \end{cases}$	9979	$1\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	1	2
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CO_2CH(CH_3)_2 \\ CH_2CH_2-N \begin{cases} CH_2-CH_2 \\ CH_2-CH_2 \end{cases} CH_2 \end{cases}$	9525	$\frac{3}{4}$	5	$\frac{3}{4}$	1
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CO_2CH_2CH(CH_3)_2 \\ CH_2-CH_2-N \begin{cases} CH_2-CH_2 \\ CH_2-CH_2 \end{cases} O \end{cases}$	9608	$\frac{1}{3}$	$\frac{1}{2}$	1	$<\frac{1}{6}$
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CO_2C_6H_5 \\ CH_2-CH_2-N \begin{cases} CH_2-CH_2 \\ CH_2-CH_2 \end{cases} CH_2 \end{cases}$	10487	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{3}$	$\frac{1}{2}$	$<\frac{1}{5}$
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CO_2(CH_2)_3 \cdot CH_3 \\ CH_2-CH_2-N \begin{cases} CH_2-CH_2 \\ CH_2-CH_2 \end{cases} CH_2 \end{cases}$	10485	$\frac{1}{3}$	5	$\frac{1}{5}$	$<\frac{1}{5}$
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CO_2-CH_2 \cdot C_6H_5 \\ CH_2-CH_2-N \begin{cases} CH_2-CH_2 \\ CH_2-CH_2 \end{cases} CH_2 \end{cases}$	10370	$\frac{1}{6}$	$\frac{1}{6}$	$\frac{1}{6}$	$\frac{1}{2}$

C. Variation am Zentral-C-Atom

$\begin{matrix} H_4C_6 \\ H_4C_6 \end{matrix} \rangle C \begin{cases} CO_2C_2H_5 \\ CH_2 \cdot CH_2 - N \begin{cases} CH_2-CH_2 \\ CH_2-CH_2 \end{cases} O \end{cases}$	9604	$\frac{1}{30}$	1	$\frac{1}{15}$	$<\frac{1}{2}$
$\begin{matrix} H_4C_6 \\ H_4C_6 \end{matrix} \rangle C \begin{cases} CO_2C_2H_5 \\ CH_2 \cdot CH_2 - N \begin{cases} CH_2-CH_2 \\ CH_2-CH_2 \end{cases} CH_2 \end{cases}$	9599	$\frac{1}{2}$	5	$\frac{1}{5}$	0
$\begin{matrix} C_6H_5 \\ C_6H_{11} \end{matrix} \rangle C \begin{cases} CO_2C_2H_5 \\ CH_2-CH_2 - N \begin{cases} CH_2-CH_2 \\ CH_2-CH_2 \end{cases} CH_2 \end{cases}$	10543	$\frac{3}{2}$	5	$\frac{2}{5}$	$<\frac{1}{5}$

	Spasmolyse			Analg.	
	L	Bu	Hi		
$(C_6H_{11})_2 : C \begin{cases} CO_2C_2H_5 \\ CH_2-CH_2-N \begin{cases} CH_2-CH_2 \\ CH_2-CH_2 \end{cases} \end{cases} CH_2$	10544	1/2	5/3	1/7	<1/5
$C_6H_5 \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} C \begin{cases} CO_2C_2H_5 \\ CH_2 \cdot CH_2 - N \begin{cases} CH_2-CH_2 \\ CH_2-CH_2 \end{cases} \end{cases} CH_2$	9458	1/2	1	1/10	0
$C_6H_5-CH_2 \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} C \begin{cases} CO_2C_2H_5 \\ CH_2-CH_2-N \begin{cases} CH_2-CH_2 \\ CH_2-CH_2 \end{cases} \end{cases} CH_2$	9477	1/7	6	1/10	0
$C_2H_5 \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} C \begin{cases} CO_2C_2H_5 \\ CH_2-CH_2-N \begin{cases} CH_2-CH_2 \\ CH_2-CH_2 \end{cases} \end{cases} CH_2$	9478	1/3	3/4	1/10	0

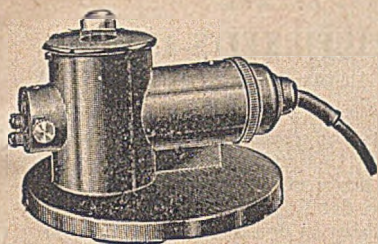
Tabelle III: Amide

$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CONH_2 \\ CH_2 \cdot CH_2 - N \begin{cases} CH_2-CH_2 \\ CH_2-CH_2 \end{cases} \end{cases} CH_2$	9980 (XVI)	200-400	1	1/10	0
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CONH_2 \\ CH_2-CH_2-N(CH_3)_2 \end{cases}$	10804 (XV)	30	1/2	1/20	<1/5
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CONH_2 \\ CH_2-CH_2-CH_2-N \begin{cases} CH_2-CH_2 \\ CH_2-CH_2 \end{cases} \end{cases} CH_2$	10131 (XVII)	100	2	1/3	0
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CONH_2 \\ CH_2-N \begin{cases} CH_2-CH_2 \\ CH_2-CH_2 \end{cases} \end{cases} CH_2$	9960	50	1	1 1/2	0
$(C_6H_5)_2 : C \begin{cases} CONH_2 \\ CH_2-N(CH_3)_2 \end{cases}$	9955	2	1/2	1/20	0

(Abgeschlossen am 19. Oktober 1948)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland Starnberg Obb.; für den Anzeigenteil: Anton Burger, Berlin-Tempelhof, Attilastraße 16. — Verlag Chemie, GmbH. (Lizenz US. W. 1113 Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstr. und Berlin. Printed in Germany. — Druck: Druckerei G. Braun GmbH., Karlsruhe, Auflage 3500.

Lichtelektrisches Becherglas- Kolorimeter



mit Reagenzglas-Einsatz

kurzfristig lieferbar

ebenso Photoelemente, Luxmeter und Ultra-Relais

DR. B. LANGE



Spezialfabrik lichtelektrischer Zellen und Apparate · Berlin-Zehlendorf, Hermannstr. 14-18 · Tel. 848122

Gebrüder Klees

Fabrik für Laboratoriums-
Einrichtungen

Düsseldorf

Sondergebiete:

1. elektrische Öfen,
Trockenschränke,
Potentiometer
2. glastechnische
Apparate
3. Laboratoriums-
Möbel in Holz- u.
Eisenkonstruktion

Emulgiermaschine

„ZENITH“

D. R. P. u. Auslandspat.

3 Typen von ca. 30 bis
600 Lit. Stundenleistung
zur Herstellung von Sei-
fen, Salben, Linimenten,
Aromen und Weich-
krem sowie Lebertran-
u. Lack-Emulsionen usw.

*Einfache Handhabung
Hohe Qualität*

Wilhelm Steinhorst

Leipzig N 22

Ehrensteinstr. 49

Reagenzien und Chemikalien

(pro analysi)

Wissenschaftliche Präparate für Forschung, Therapie,
Mikrobiologie · Synthetische Aroma und Riechstoffe,
Synthetische Naturstoffe · Ausführung von Spezial-
aufträgen · Entwicklung von Verfahren

Institut für chemische Synthese GmbH., Düsseldorf

Jahnstraße 44 — Geschäftsstelle: Hildenerstraße 67

Soeben ist erschienen:

KARL DAEVES · AUGUST BECKEL

GROSSZAHL-FORSCHUNG u. HÄUFIGKEITS-ANALYSE

Ein Leitfadens · Umfang 68 Seiten, mit 17 Abbildungen, 1948, DM 3.20

Aus dem Vorwort:

Es ist eine irige Auffassung, daß zur Auswertung jedes größeren Beobachtungsmaterials grundlegende Kenntnisse der theoretischen Statistik erforderlich seien. Auch auf diesem Gebiet ist heute eine Arbeitsteilung angebracht, die dem Mathematiker den Ausbau der Grundlagen zuweist, dem praktischen Forscher auf anderen Gebieten aber in den daraus gewonnenen Vorfahren und Koordinaten-Netzen die Hilfsmittel bereitstellt, mit denen er ohne jeweils wiederholte komplizierte Rechnungen seine Beobachtungen auswerten kann. Denn die eigentlichen zweckdienlichen Schlußfolgerungen wird besser der Spezialist des Beobachtungsgebiets, und nicht der reine Mathematiker ziehen können. Je einfacher bei gebotener Zuverlässigkeit das Auswertungs-Verfahren, je vollständiger und klarer es in jedem Augenblick der Auswertung die Übersicht gewährt, um so höher ist sein Aufschlußwert.

Wenn diese Schrift dazu beitragen kann, weiteren Kreisen die Auswertung von Beobachtungen, wie sie unter den komplexen Bedingungen in der Natur, der Technik und im Leben anfallen, zu erleichtern und fruchtbarer zu gestalten, so ist ihr Zweck erfüllt.

Zu beziehen durch jede Buchhandlung oder vom

VERLAG CHEMIE, G. m. b. H.

Weinheim/Bergstr. und Berlin-Friedenau, Kaiserallee 89

Soeben ist erschienen:

JACOB BERZELIUS

(1779—1848)

REISEERINNERUNGEN AUS DEUTSCHLAND

88 Seiten Kl. 8^o, mit einem Bild
1948, Kart. DM 2.—

Der schwedische Chemiker Johann Jacob Freiherr von Berzelius, 1779—1848, wurde von den Fachgenossen seiner Zeit als Begründer der modernen europäischen Chemie gefeiert.

Seine Reiseerinnerungen, ursprünglich nicht zur Veröffentlichung bestimmt, zeigen uns den großen Forscher als behaglichen Plauderer, bringen uns also den Menschen Berzelius nahe. Gleichzeitig werden zahlreiche kulturhistorisch höchst interessante Schlaglichter auf die deutschen Verhältnisse im ersten Drittel des 19. Jahrhunderts geworfen, so daß dieses hübsch ausgestattete Büchlein auch für jeden Nichtchemiker eine ebenso unterhaltsame wie anregende Lektüre bildet.

Zu beziehen durch jede Buchhandlung oder vom

VERLAG CHEMIE, G. m. b. H.

(17a) Weinheim/Bergstr., Hauptstr. 127

(1) Berlin-Friedenau, Kaiserallee 89

Soeben ist erschienen:

Allgemeines deutsches Gebührenverzeichnis für Chemiker

Nachdruck der 8. Auflage von 1943
Umfang 116 Seiten, Kart. DM 6.50

Die starke Nachfrage nach dem „Allgemeinen Deutschen Gebührenverzeichnis für Chemiker“ veranlaßte den Verlag im Einvernehmen mit den „Gesellschaften Deutscher Chemiker“ zu einem Nachdruck der 1943 erschienenen 8. Auflage.

Eine Neubearbeitung war im Hinblick auf die zeitbedingten Verhältnisse noch nicht möglich, jedoch hat die Fachgruppe „Freiberufliche Chemiker“ der „Gesellschaft Deutscher Chemiker“ auf der GDCh-Hauptversammlung in Hannover am 3. September 1948 festgestellt, daß ein Faktor von 1,4 für die in Ansatz gebrachten Mindestgebühren unter Berücksichtigung der derzeitigen schwierigen Verhältnisse angemessen ist.

Zu beziehen durch jede Buchhandlung oder vom

VERLAG CHEMIE, G. m. b. H.

(17a) Weinheim/Bergstraße und

(1) Berlin-Friedenau, Kaiserallee 89

CALCIOGLOBIN

Kalk- Eiweiß- Vitamin- Präparat

Philopharm

CHEM.-PHARM. FABRIK QUEDLINBURG

Lieferbar ist:

L. und A. Kofler

MIKRO-METHODEN

zur Kennzeichnung organischer Stoffe
und Stoffgemische

205 Seiten mit 109 Abbildungen und zahlreichen Tabellen

1945 Gebunden DM 14.-

Das vorliegende Buch stellt eine Erweiterung der vergriffenen Monographie von L. Kofler, „Mikromethoden zur Kennzeichnung organischer Substanzen“ dar. (Beheft Nr. 46 z. d. Ztschr. des VDCh. 1942.) Die Erweiterung betrifft, abgesehen von den quantitativen Analysen von Gemischen, vor allem die von A. Kofler bearbeiteten Abschnitte über Polymorphie, Isomorphie, thermische Analyse, Dreistoffsysteme, Quasieutektische Synkristallisation und flüssige Kristalle.

Zu beziehen durch jede Buchhandlung oder vom

VERLAG CHEMIE, G. M. B. H.

Weinheim/Bergstraße und Berlin-Friedenau, Kaiserallee 89



Chemische Fabrik gegr. 1896 **Dr. Reininghaus**

Chemikalien und Präparate für
Untersuchungslaboratorien und
wissenschaftliche Zwecke

A p o l d a, Postfach 46. — Telefon 1147.

R E A G E N Z I E N

FEINCHEMIKALIEN

für Industrie und Forschung
Wissenschaftliche Präparate

in anerkannter Reinheit liefert, wenn auch
zur Zeit noch in beschränktem Umfang

Dr. Theodor Schuchardt G.m.b.H.

Chemische Fabrik Görlitz

Zweigniederlassung Ebenhausen
Post Reichertshofen / Obb.
Telegramm-Adresse:
Schuchardt Reichertshofen

Zweigniederlassung Eisenach/Thür.
Gaswerkstraße 30
Telegramm-Adresse:
Schuchardt Eisenach
Telefon: 1515

Säureschutzbau

HOTTELET & CO. K.G.

BERLIN-ZEHLENDORF · MÖLLERPFAD 5 · FERNRUF 7314 29