



JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN
DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON
HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 577 · HEFT 3

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM / BERGSTR.

Liebigs Annalen der Chemie · Weinheim / Bergstr. 1952 · Band 577 · Heft 3 · Seiten 181–242

Inhalt

Albert Mondon, Die Synthese des 1,1-Dimethyl- $\Delta^{9,10}$ -octalins	181
Wilhelm Treibs, Über bi- und polycyclische Azulene XIV. Das 1,2,4,5-Dibenzazulen, ein „vollaromatisches“ tetracyclisches Azulen (Mit 3 Figuren im Text)	201
Wilhelm Treibs, Wilhelm Ziogenbein, Hartmut Wetzel und Horst Böhm, Über bi- und polycyclische Azulene XV. 1,2-Benzazulene mit Aminogruppen am Azulengerüst oder in einer Seitenkette (Mit 2 Figuren im Text)	207
Theodor Wieland und Günther Schmidt (Unter Mitarbeit von Liselotte Wirth), Über die Giftstoffe des Knollenblätterpilzes VIII (Mit 8 Figuren im Text)	215
Fritz Michael und Wilhelm Flitsch, Die Kondensation von Aminosäuren mit Thio-formamid (II. Mitteilung)	234
Heinz Gohlon, Zur Kenntnis der 1,2,4-Triazolone-(3). II. Über Di-[1,2,4-triazolon-(3)-yl]-(5,5') und 1,2,4-Triazolone-(3)-carbonsäure-(5)	237

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 ungehemmte 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. Beitrages.

Zusammengesetzte Namen sollen der Übersichtlichkeit wegen schon im Manuskript unter Anwendung von Trennungsstrichen wiedergegeben werden, z. B. Methyl-naphthyl-*keton*, nicht „Methylnaphthylketon“.

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 Bezugszahlen 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 kostenlos geliefert.

Abonnementspreis je Band DM 18.— zuzügl. Versandkosten. — Einzelheft DM 6.50. — Gerichtsstand und Erfüllungsort Weinheim/Bergstr. — Lieferung erfolgt auf Rechnung und Gefahr des Empfängers.

Copyright 1952 by Verlag Chemie, GmbH., Weinheim/Bergstr. — Printed in Germany. — Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten. — Fotomechanische Wiedergabe nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Verlages.

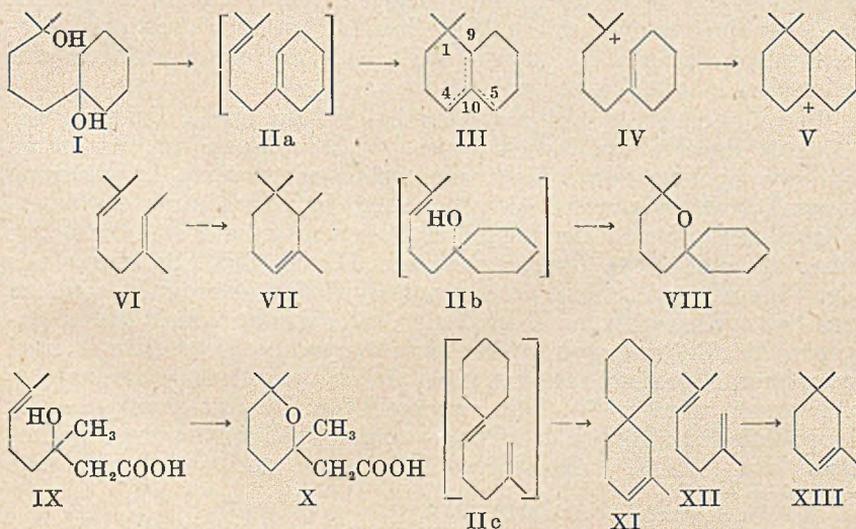
Die Synthese des 1,1-Dimethyl- $\Delta^{9,10}$ -octalins

Von *Albert Mondon*

(Aus dem Chem. Institut der Universität Kiel)

(Eingelaufen am 18. Juni 1952)

Bei der Cyclisierung ditertiärer 1,5-Glykole vom Typ I mit konz. Phosphorsäure ist die Bildung von Octalin-Derivaten (III) mit *gem*-Substituenten am Kohlenstoffatom 1 zu erwarten.



Derartige Ringschlußreaktionen verlaufen stets unter vorausgehender Abspaltung von Wasser und intermediärer Bildung der Olefine¹⁾ (IIa), die normalerweise nicht isoliert werden können, da die Reaktion sofort weiterläuft. Für die Cyclisierung des Diens IIa

¹⁾ R. O. Roblins, jr., D. Davidson und M. T. Bogert, *Am. Soc.* **57**, 151 (1935).

gibt es zahlreiche Analogien in der Terpenchemie; als Beispiel sei hier der Ringschluß des Dihydro-myrcens VI zum Cyclo-dihydro-myrcen VII angeführt²⁾, da diese Verbindungen in ihrer Struktur dem Dien IIa und seinem Cycloderivat III am ähnlichsten sind.

Unsere Vorstellungen über den Mechanismus der säurekatalysierten Cyclisierung sind durch zahlreiche Arbeiten wohl begründet^{3, 4, 5)}. Zuerst erfolgt die Anlagerung eines Protons an die Olefinbindung der Seitenkette unter Bildung des Carbenium-Kations IV, aus dem durch cyclisierende Umlagerung das isomere Kation V gebildet wird; unter Abspaltung des Protons wird wieder eine Olefinbindung erzeugt, die vom Kohlenstoffatom 10 ausgehend drei verschiedene Lagen einnehmen kann (III). Diese sind nicht willkürlich, sondern unterliegen Gesetzmäßigkeiten, die vom Cyclisierungsmittel⁶⁾ und vom Molekülbau, besonders bei Anwesenheit funktioneller Gruppen, abhängig sind⁷⁾. Bei den einfachen Kohlenwasserstoffen besteht die Tendenz, die Doppelbindung vom quartären Kohlenstoffatom zu entfernen^{4, 7, 8)}, wie es in den Formulierungen VII und XIII wiedergegeben ist. In dem Octalin-Derivat III ist daher die Doppelbindung zwischen den C-Atomen 4 bzw. 5 und 10 anzunehmen, wobei die beiden Lagen offenbar gleichwertig sind; andererseits wandern solche Doppelbindungen bei bicyclischen Verbindungen gerne in die ditertiäre Lage, so daß man praktisch mit allen drei Möglichkeiten rechnen muß.

Wenn auch der Reaktionsablauf 1 → III für die Cyclisierung des Glykols der wahrscheinlichste ist, so kann doch das Auftreten anderer Cycloprodukte nicht ausgeschlossen werden. Die Bildung eines Tetrahydropyran-Derivates (VIII) ist durch direkte Wasserabspaltung zwischen den beiden Hydroxylgruppen des Glykols oder über das olefinische Zwischenprodukt IIb möglich. So wurde aus der Verbindung IX nicht das normale Cyclisierungsprodukt, sondern nur der cyclische Äther X erhalten⁹⁾. Sehr unwahrscheinlich ist dagegen die Bildung von Spiran-Strukturen, da Centren mit zwei quartären Kohlenstoffatomen nicht durch Cyclisierung miteinander verbunden werden^{4, 10)}. Das isomere Dien IIc mit semicyclischer Doppelbindung könnte in Analogie zu der Cyclisierung des Geraniolens XII → XIII¹¹⁾ ein Spiran XI bilden, doch wird sich eine

²⁾ F. W. Semmler, B. **34**, 3128 (1901).

³⁾ G. F. Bloomfield, Chem. Soc. **1943**, 289.

⁴⁾ Ph. G. Stevens und S. C. Spalding, jr., Am. Soc. **71**, 1687 (1949).

⁵⁾ A. Eschenmoser und H. Schinz, Helv. **33**, 171 (1950).

⁶⁾ F. Tiemann, B. **31**, 867 (1898).

⁷⁾ U. Steiner und H. Schinz, Helv. **34**, 1508 (1951).

⁸⁾ G. H. Elliott und R. P. Linstead, Chem. Soc. **1933**, 660.

⁹⁾ A. Caliezi, E. Lederer und H. Schinz, Helv. **34**, 879 (1951).

¹⁰⁾ I. M. Heilbron, E. D. Kamm und W. M. Owens, Chem. Soc. **1926**, 1630.

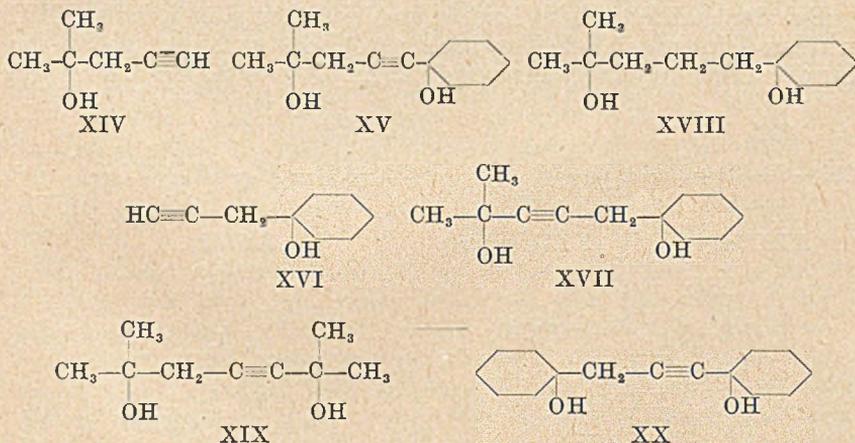
¹¹⁾ C. Harries und R. Weil, B. **37**, 848 (1904).

semicyclische Doppelbindung unter dem Einfluß der Säure schnell in den Ring umlagern, da selbst entfernter liegende Doppelbindungen leicht zum normalen Cyclisierungszentrum hin verschoben werden^{1,12}).

Die Durchführung der Versuche hat die Ergebnisse der theoretischen Überlegungen bestätigt: das Cyclisierungsprodukt des Glykols I besteht aus einem Octalin-Gemisch, dem wahrscheinlich geringe Mengen eines cyclischen Äthers beigemischt sind; für die Bildung einer Spiran-Verbindung wurden keine Anhaltspunkte gefunden.

Der Aufbau der ditertiären 1,5-Glykole

Zum Aufbau der ditertiären Glykole wurde die Reformatski-Reaktion mit Propargylbromid^{13,14}) herangezogen, da sie außerordentlich vielseitige Umsetzungen ermöglicht. Als Carbonylverbindungen wurden bei den vorliegenden Versuchen Aceton und Cyclohexanon gewählt, wobei es möglich ist, das eine oder das andere Keton als ersten Reaktionspartner zu verwenden. Die entsprechenden $\beta\gamma$ -Acetylen-carbinole XIV und XVI sind schon beschrieben^{13,14}), doch konnte die Ausbeute an diesen Stoffen noch erhöht werden.



Da im Propargylbromid neben dem reaktionsfähigen Halogen auch das bewegliche Wasserstoffatom der Acetylenbindung vorhanden ist, werden bei der Reformatski-Reaktion neben den

¹²) D. C. Hibitt und R. P. Linstead, Chem. Soc. 1936, 470.

¹³) K. Zeile und H. Meyer, B. 75, 356 (1942).

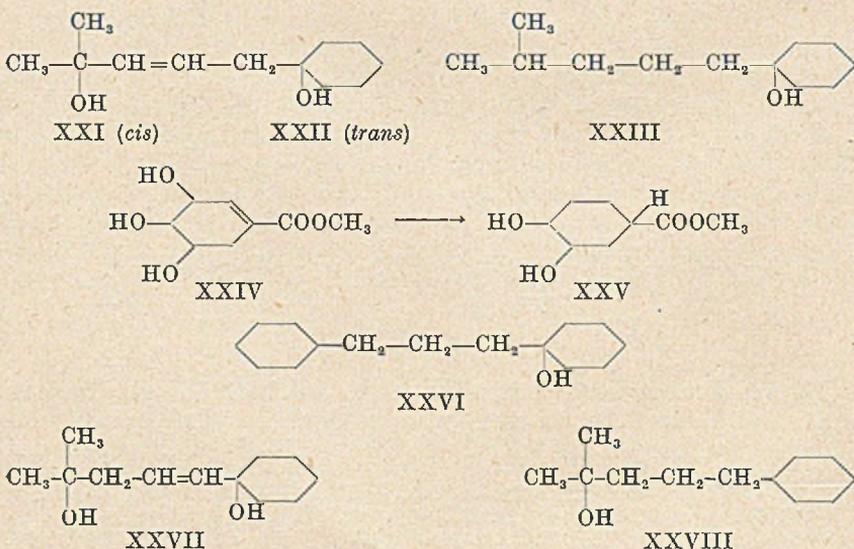
¹⁴) H. B. Henbest, E. R. H. Jones und I. M. S. Walls, Chem. Soc. 1949, 2696.

β -Acetylen-carbinolen auch die disubstituierten Acetylen-glykole XIX und XX¹³) erhalten; ihre Bildung wird durch längere Reaktionsdauer und entsprechenden Überschuß an Carbonylverbindung gefördert. Beim Erhitzen mit Bariumhydroxyd werden sie als Derivate von $\alpha\beta$ -Acetylen-carbinolen wieder quantitativ in β -Acetylen-carbinol und Keton gespalten¹⁴). Unter diesen Bedingungen erreicht die Ausbeute an dem Acetylen-carbinol XVI 70% d. Th. In der nächsten Stufe werden die Acetylen-carbinole mit 2 Mol Grignardverbindung und den entsprechenden Ketonen zu den Acetylen-glykolen XV und XVII umgesetzt; die Ausbeute an der Verbindung XVII beträgt 85% d. Th. Der Weg über diese Verbindung wurde präparativ bevorzugt, da sie ausgezeichnet kristallisiert, während die isomere Verbindung XV die unangenehme Eigenschaft zeigt, beim Umkristallisieren Gallerten zu bilden.

Die reinen Acetylen-glykole XV und XVII nehmen bei der katalytischen Hydrierung mit Platin genau 2 Mol Wasserstoff auf und liefern beide das gleiche ditertiäre Glykol XVIII in quantitativer Ausbeute.

Die Unregelmäßigkeiten bei der katalytischen Hydrierung des Acetylen-glykols XVII

Bei der katalytischen Hydrierung des Acetylen-glykols XVII wurden Unregelmäßigkeiten beobachtet, die zu einem genaueren Studium der Hydrierungsprodukte Anlaß gaben. So wurde bei



manchen Hydrierungen eine Aufnahme von 3 Mol Wasserstoff gemessen und als Reaktionsprodukt das tertiäre Carbinol XXIII erhalten, das um eine Hydroxylgruppe ärmer ist als das normale Hydrierungsprodukt XVIII.

Die Abspaltung von Hydroxylgruppen in der Allylstellung ist bei katalytischen Hydrierungen schon öfter beobachtet worden¹⁵⁾. Willstätter¹⁶⁾ erhielt aus Geraniol 2,6-Dimethyl-octan, H. O. L. Fischer¹⁷⁾ aus Shikimisäure-methylester (XXIV) einen Dioxyhexahydrobenzoesäure-ester (XXV) und Zeile¹³⁾ aus dem Acetylen-glykol XX das tertiäre Carbinol XXVI. Aus diesen Beispielen geht hervor, daß es gleichgültig ist, ob die Hydroxylgruppe primär, sekundär oder tertiär gebunden ist. Die Ablösung des Allylsauerstoffs erfolgt sicher unmittelbar und nicht über ein Dien als Zwischenprodukt.

Es konnte nicht völlig geklärt werden, warum bei der Hydrierung einmal 2, das andere Mal 3 Mol Wasserstoff aufgenommen werden. Bei kleineren Ansätzen war es nicht möglich, durch die Wahl des Katalysators oder des Lösungsmittels die Hydrierung in eine bestimmte Richtung zu lenken. Bei größeren Ansätzen wurde beobachtet, daß bei der normalen Hydrierung die Wasserstoffaufnahme sofort lebhaft einsetzt und mit gleichbleibender Geschwindigkeit verläuft, während sie bei der anormalen Hydrierung zunächst stark verzögert ist, um dann mit wachsender Geschwindigkeit fortzuschreiten. Wahrscheinlich wird der Katalysator durch eine Verunreinigung des Ausgangsmaterials inaktiviert und dadurch die Ablösung des Allylsauerstoffs gefördert. Ähnliche Beobachtungen wurden an reinen Stoffen mit gebrauchten Katalysatoren gemacht. Zur Vermeidung von Verlusten wurden daher stets Probehydrierungen durchgeführt, um die Reinheit des Materials zu prüfen.

Bemerkenswerter erscheint noch das Ergebnis der partiellen Hydrierung des Acetylen-glykols XVII mit chinolin-vergiftetem Pd-Katalysator. Durch Veränderungen in der Dosierung des Chinolins bei sonst gleichen Bedingungen wurden zwei Dihydro-Verbindungen (XXI und XXII) mit den Schmelzpunkten 80° und 91° erhalten. Bei relativ großem Zusatz von Chinolin wurde ausschließlich das Produkt vom Schmp. 80° gefunden, während der Versuch mit der kleineren Menge neben dem Hauptprodukt vom Schmp. 91° auch den niedriger schmelzenden Stoff lieferte. Da die beiden Dihydroprodukte im Mischschmp. eine starke Erniedrigung zeigten, konnten

¹⁵⁾ Beispiele aus der Steroidchemie: H. Heymann und L. F. Fieser, *Helv.* **35**, 631 (1952).

¹⁶⁾ R. Willstätter und D. Hatt, *B.* **45**, 1471 (1921).

¹⁷⁾ H. O. L. Fischer und G. Dangschat, *Helv.* **17**, 1203 (1934).

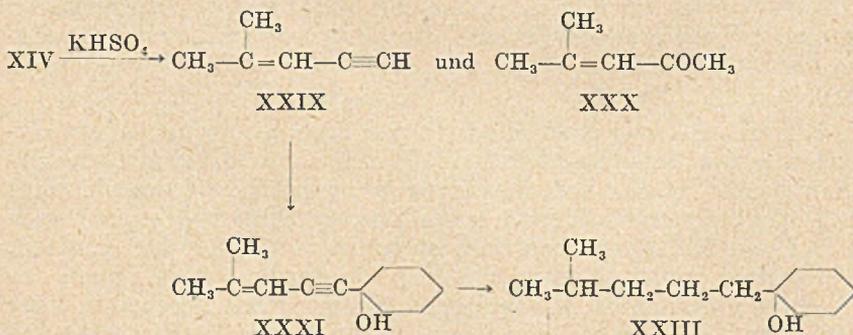
nur *cis-trans*-Isomere vorliegen. Die weitere Hydrierung der Dihydro-Verbindungen XXI und XXII führte zu dem normalen Tetrahydroprodukt XVIII; auch hier wird als Nebenprodukt das tertiäre Carbinol XXIII erhalten.

Um die sterischen Verhältnisse zu prüfen, wurde das Acetylen-glykol XVII mit Natrium in flüssigem Ammoniak reduziert und eine Verbindung vom Schmp. 91° gefunden, welche mit dem Dihydroprodukt der katalytischen Hydrierung vom gleichen Schmp. identisch war. Da die Reduktionsmethode mit Natrium in flüssigem Ammoniak nur zu den *trans*-Verbindungen führt¹⁸⁾, ist der höherschmelzende Stoff der *trans*-Reihe, der niedriger schmelzende der *cis*-Reihe zuzuordnen.

Das vorliegende Experiment zeigt, daß bei der partiellen katalytischen Hydrierung, die normalerweise zu *cis*-Verbindungen führt¹⁹⁾, unter Umständen auch *trans*-Verbindungen als Hauptprodukt erhalten werden²⁰⁾.

Das isomere Acetylen-glykol XV liefert mit Pd-CaCO₃-Katalysator ebenfalls ein Dihydroprodukt XXVII, das mit Platin-Katalysator zum normalen Tetrahydroderivat XVIII weiterhydriert wird. Auch hier wird durch reduktive Entfernung einer Hydroxylgruppe das tertiäre Carbinol XXVIII als Nebenprodukt gefunden.

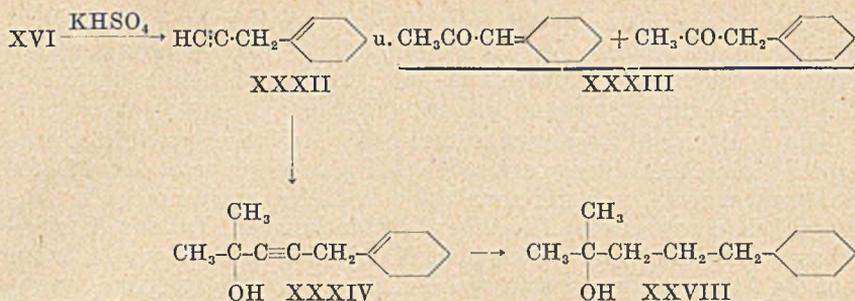
Zum Aufbau der tertiären Carbinole XXIII und XXVIII wurde der folgende Weg eingeschlagen, bei dem die Stellung der Hydroxylgruppen eindeutig festgelegt war.



¹⁸⁾ K. N. Campbell und L. T. Eby, Am. Soc. 63, 216 (1941).

¹⁹⁾ M. Bourguet, Bul. [4] 45, 1067 (1929); M. Stoll und A. Rouvé, B. 73 1358 (1940); W. M. Lauer und W. J. Gensler, Am. Soc. 67, 1171 (1945); R. A. Raphael und F. Sondheimer, Chem. Soc. 1950, 115 und F. Sondheimer, ebda. 1950, 877.

²⁰⁾ E. Ott und R. Schröter, B. 60, 624 (1927).



Aus den Acetylen-carbinolen XIV und XVI entstehen bei der Wasserabspaltung mit Kaliumbisulfat neben den gesuchten En-Verbindungen XXIX und XXXII auch die ungesättigten Ketone XXX und XXXIII. Die Formulierung der Verbindung XXXII mit endocyclischer Lage der Doppelbindung wird durch die Messung des UV-Absorpt.-Spektrums gestützt, das bei 230 m μ nur eine schwache Inflexion erkennen läßt, die von einer geringen Beimengung der isomeren Verbindung herrührt. Das flüssige Keton-Gemisch XXXIII²¹⁾ zeigt eine ausgeprägte Bande mit einem Maximum bei 242 m μ ($\epsilon = 2010$), die für das $\alpha\beta$ -ungesättigte Keton charakteristisch ist, während der niedrige Extinktionswert ein Gleichgewicht der isomeren Formen anzeigt. Bei der Herstellung des Semicarbazons und 2,4-Dinitro-phenyl-hydrasons wird nur die stabilere $\beta\gamma$ -Form isoliert.

Aus den Acetylen-Verbindungen XXIX und XXXII werden auf dem üblichen Wege über die Verbindungen XXXI und XXXIV die tertiären Carbinole XXIII und XXVIII erhalten. Es sind ölige Flüssigkeiten von angenehmem Geruch, die gut kristallisierende Phenylurethane liefern.

Die Cyclisierung des ditertiären Glykols XVIII

Das feingepulverte Glykol löst sich bei Zimmertemperatur langsam in konz. Phosphorsäure auf, und nach kurzer Zeit beginnt die Abscheidung eines dünnflüssigen Öles von charakteristischem Geruch. Das Reaktionsprodukt verbraucht sofort Brom, doch läßt sich kein kristallisiertes Dibromid gewinnen, da schon bei tiefen Temperaturen Bromwasserstoff abgespalten wird. Bei der katalytischen Hydrierung mit Platin in Eisessig wird genau 1 Mol Wasserstoff aufgenommen, gegenüber 0,2—0,4 Mol bei der Hydrierung in Methanol; ein Teil der Doppelbindungen ist schwer hydrierbar und nimmt vermutlich eine ditertiäre Lage ein. Die Titration

²¹⁾ O. Wallach, A. 394, 376 (1912); A. H. Dickens, W. E. Hugh und G. A. R. Kon, Chem. Soc. 1928, 1630; R. P. Linstead und E. G. Noble, ebda. 1934, 610.

mit Benzopersäure zeigt den Wert für 1 Doppelbindung an. Bei der Bereitung des Nitrosochlorids wird eine blaue Lösung erhalten, aus der nach tagelangem Kühlen auf -80° tiefblaue Kristalle ausfallen, die bei Zimmertemperatur sofort schmelzen.

Die analytische Zusammensetzung des Reaktionsproduktes entspricht einem Kohlenwasserstoff $C_{12}H_{20}$. Die Werte der Mikroanalysen zeigen auch bei sorgfältigster Reinigung immer die Anwesenheit einer sauerstoffhaltigen Verbindung an. Da das Kohlenwasserstoffgemisch mehrfach über Natrium destilliert wurde, kann nur ein Äther vorliegen, sehr wahrscheinlich das Tetrahydro-pyran-Derivat VIII. Zum Vergleich wurde das Glykol XVIII mit Phosphoroxchlorid und Pyridin umgesetzt und zunächst das Dien IIa in reiner Form isoliert. Sein Cyclisierungsprodukt hat die gleichen Eigenschaften wie das Material, das direkt aus dem Glykol erhalten wurde, nur im Brechungsindex ist eine deutliche Abweichung bemerkbar.

Zur Aufklärung der Struktur wurde das Verhalten des Kohlenwasserstoffs bei der Dehydrierung geprüft.

Dehydrierungsversuche

Beim Erhitzen mit Palladium- oder Platin-Kohle bis zu Temperaturen von 320° wird das Cyclisierungsprodukt wenig verändert; auch Selen ist bei 350° und 50-stündiger Reaktionsdauer ohne Einwirkung. Dies Ergebnis war zu erwarten, da hydrierte Naphthalin-Derivate mit *gem*-Alkylgruppen ähnlich den Spiran-Verbindungen schwer dehydrierbar sind. Bei allen Versuchen wurden Spuren aromatischer Kohlenwasserstoffe durch Pikratbildung festgestellt, doch war das Material zur sicheren Identifizierung nicht ausreichend.

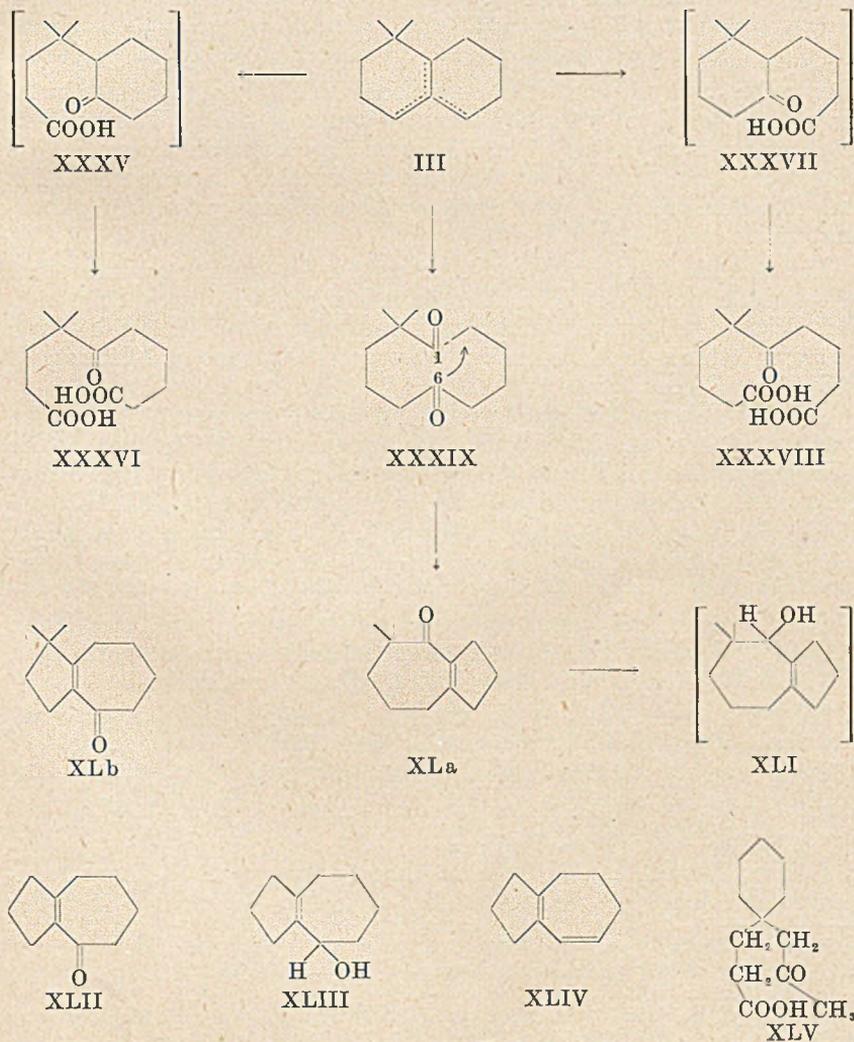
Wirksamer erwies sich eine Methode von Adkins²²), bei der mit Platin- oder Nickel-Katalysatoren und Benzol als Wasserstoff-acceptor bei $350-375^{\circ}$ dehydriert wird. Bei der Verwendung von Platin werden die quartären Methylgruppen bevorzugt abgespalten, während durch Nickel-Katalysatoren eine Wanderung der Methylgruppen zum benachbarten Kohlenstoffatom begünstigt wird. Bei den vorliegenden Versuchen wurde mit beiden Katalysatoren neben 1,1-Dimethyl-tetralin nur 1,2-Dimethyl-naphthalin als Dehydrierungsprodukt gefunden.

Da auch Spiran-Verbindungen unter energischen Bedingungen umgelagert und dehydriert werden, ist auf diesem Wege keine Klärung der Strukturfragen möglich. Ein tieferer Einblick konnte erst durch den Abbau mit Ozon gewonnen werden.

²²) H. Adkins, L. M. Richards und J. W. Davis, Am. Soc. 63, 1320 (1941); H. Adkins und J. W. Davis, ebda. 71, 2955 (1949) und H. Adkins und D. C. England, ebda. 71, 2958 (1949).

Ozon-Abbau

Aus dem Octalin-Gemisch der Formulierung III sind beim Abbau mit Ozon, nach oxydierender Spaltung, die Ketsäure XXXV und XXXVII bzw. die Keto-dicarbonsäuren XXXVI und XXXVIII und das Cyclodecandion-Derivat XXXIX zu erwarten. Die Spiran-Verbindung XI würde unter den gleichen Bedingungen die Keto-carbonsäure XVI liefern.



Der Abbau des Cyclisierungsproduktes wurde nach zwei Methoden durchgeführt:

1. durch Ozonisierung in Tetrachlorkohlenstoff bei 0° und oxydierende Spaltung mit Silberoxyd in alkalischer Lösung²³);
2. durch Ozonisierung in 40-proc. Essigsäure bei 0° ²⁴), nach Umlagerung der Doppelbindungen mit Toluolsulfonsäure.

Der zweite Weg führte zu eindeutigen Ergebnissen und soll daher zuerst besprochen werden.

Von der Annahme ausgehend, daß in dem Cyclisierungsprodukt im wesentlichen ein Octalin-Gemisch mit verschiedener Lage der Doppelbindung vorliegen müsse, wurde das Material mit einer katalytischen Menge Toluolsulfonsäure in Benzol gekocht. Unter diesen Bedingungen tritt eine Verschiebung der Doppelbindung in die ditertiäre Lage ein²⁵). Das umgelagerte Cyclisierungsprodukt zeigt im Brechungsindex eine geringe Abweichung vom Ausgangsmaterial.

Das Ozonid des Umlagerungsproduktes ist schwer spaltbar und wird weder unter den Versuchsbedingungen noch durch Schütteln mit Wasser bei Zimmertemperatur verändert. Das Material wurde daher in ätherischer Lösung mit 50-proc. Essigsäure und Zinkstaub reduzierend gespalten.

Aus den neutralen Spaltprodukten, die etwa zu 90% erhalten werden, ist nur ein Stoff $C_{12}H_{20}O_2$ vom Schmp. 45° isolierbar. Die Verbindung ist ein Diketon, da keine Aldehydgruppe nachweisbar ist, und kann daher nur das Cyclodecan-dion-Derivat XXXIX sein.

Das UV-Absorpt.-Spektrum des Diketons zeigt im langwelligen Gebiet eine breite Bande mit einem Maximum bei 290 m μ ($\epsilon = 85$), das schwer lösliche Monosemicarbazon vom Schmp. 205° hat ein Maximum bei 230 m μ ($\epsilon = 10395$).

In Analogie mit dem Cyclodecan-dion-1,6²⁶) wird das Dion XXXIX durch verd. Soda-Lösung in hoher Ausbeute zu dem $\alpha\beta$ -ungesättigten bicyclischen Keton (XLa) kondensiert.

Das UV-Absorpt.-Spektrum des öligen Ketons hat λ_{max} 255 m μ ($\epsilon = 9790$), sein Semicarbazon vom Schmp. $205,5^{\circ}$ hat λ_{max} 270 m μ ($\epsilon = 28550$).

Diese Werte sind für $\alpha\beta$ -ungesättigte Ketone charakteristisch. Zum Nachweis des Ketons ist das schwer lösliche 2,4-Dinitrophenylhydrazon besonders geeignet.

In dem Dion XXXIX ist die Carbonylgruppe am C-Atom 6 ungehindert, daher ist anzunehmen, daß der Ringschluß bei der

²³) F. Asinger, B. 75, 656 (1942).

²⁴) Pl. A. Plattner und I. Hulstkamp, Helv. 27, 211 (1944).

²⁵) W. Hüchel und H. Naab, A. 502, 136 (1933).

²⁶) W. Hüchel und L. Schnitzspahn, A. 505, 274 (1933); Pl. A. Plattner und A. St. Pfau, Helv. 19, 558 (1936) und 20, 224 (1937).

Kondensation mit Natriumcarbonat in Richtung des Pfeiles unter Bildung des ungesättigten Ketons XLa erfolgt. Die Bildung der isomeren Verbindung XLb ist unwahrscheinlich. Die richtige Struktur des ungesättigten Ketons XL kann durch einen Versuch ermittelt werden. Bei der Reduktion der einfacher gebauten analogen Verbindung XLII mit Lithium-Aluminium-hydrid hat Anderson²⁷⁾ den ungesättigten Alkohol XLIII erhalten, eine ganz instabile Verbindung, die beim Erhitzen mit Benzol quantitativ Wasser abspaltet und in das Dien XLIV übergeht. Bei der Reduktion des ungesättigten Ketons XL mit Lithium-Aluminium-hydrid wird ein dickes Öl erhalten, das im Hochvakuum unzersetzt destillierbar ist und beim Kochen mit Benzol, auch unter Zusatz von Toluolsulfonsäure, unverändert bleibt. Die Wasserabspaltung zum Dien kann mit heißer sirupöser Phosphorsäure²⁸⁾ unter großen Verlusten erzwungen werden. Diese Eigenschaften sind nur mit der Struktur XLI bzw. XLa zu vereinbaren. Der ungesättigte Alkohol aus dem Keton XLb müßte ebenso unbeständig sein wie die Verbindung XLIII.

Als einziges saures Spaltprodukt wurde in kleiner Menge eine Keto-dicarbonsäure (XXXVI oder XXXVIII) als Semicarbazon isoliert.

Aus den Ausbeuten des Ozonabbaus ist zu schließen, daß das umgelagerte Cyclisierungsprodukt zu 90% aus dem Octalin-Derivat mit ditertiärer Lage der Doppelbindung besteht.

Der Abbau nach Asinger mit dem normalen Cyclisierungsprodukt führt zu weniger übersichtlichen Ergebnissen. Aus den neutralen Spaltprodukten, die etwa 55% des gesamten Materials ausmachen, ist eine sehr schwer lösliche Verbindung vom Schmp. 195° leicht abzutrennen. Dieser Stoff mit der Summenformel $C_{12}H_{20}O_3$ wurde nicht näher untersucht. Aus den öligen Neutralteilen konnten ein Semicarbazon und ein 2,4-Dinitro-phenylhydrazon als Derivate des ungesättigten Ketons XLa isoliert werden.

Die sauren Spaltprodukte, die bei diesem Abbau in wesentlich größerer Menge anfallen, sind zähe, nicht kristallisierbare Öle, die mit Diazomethan verestert und destilliert wurden. Aus dem gereinigten Material konnte mit Semicarbacid ein Keton-Derivat vom Schmp. 103° abgetrennt werden, das durch Verseifung mit alkoholischer Lauge in das oben beschriebene Semicarbazon der Keto-dicarbonsäure (XXXVI oder XXXVIII) übergeführt wird. Durch Spaltung mit verd. Schwefelsäure wird die freie Keto-dicarbonsäure erhalten. Der weitere Abbau dieser Verbindung konnte aus Materialmangel nicht mehr erfolgreich durchgeführt werden. Vermutlich

²⁷⁾ A. G. Anderson, jr. und J. A. Nelson, *Am. Soc.* **73**, 232 (1951).

²⁸⁾ W. P. Campbell und G. C. Harris, *ebda.* **63**, 2724 (1941).

liegt die Verbindung XXXVIII vor, da bei vorsichtiger Oxydation mit Chromsäure neben Ausgangsmaterial nur *Bernsteinsäure* isoliert wurde, während beim Abbau der isomeren Verbindung XXXVI Glutarsäure entstehen müßte.

Die Ergebnisse des Ozonabbaus zeigen, daß in dem primären Cyclisierungsprodukt des Glykols XVIII ein Gemisch der Octalin-Derivate III vorliegt, aus dem durch Isomerisierung in hoher Ausbeute das gesuchte 1,1-Dimethyl- $\Delta^{9,10}$ -octalin erhalten wird.

Ich danke der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Unterstützung meiner Arbeiten.

Beschreibung der Versuche²⁹⁾

1-[1-Oxy-cyclohexyl-(1)]-propin-2 (XVI)¹³⁾. 75 g aktivierter Zinkstaub werden mit 100 ccm absol. Äther überschichtet und unter Rühren wird eine Mischung aus 119 g Propargylbromid, 130 g Cyclohexanon und 300 ccm absol. Äther zutropft. Die Reaktion wird durch Jod und kurzes Erhitzen eingeleitet und so reguliert, daß sie flott in Gang bleibt. Nach beendetem Eintropfen wird 5 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt und dann über Nacht bei Zimmertemp. weitergerührt. Die Reaktionsmischung, aus der sich ein weißes Präcipitat abgeschieden hat, wird mit zerst. Eis und verd. Schwefelsäure zerlegt, die äther. Schicht abgetrennt und die wäßrige Lösung ausgeäthert. Die äther. Ausschüttlungen werden mehrmals mit kleinen Mengen 6n-Schwefelsäure durchgeschüttelt, um ätherlösliche Zinkverbindungen zu entfernen, schließlich wird mit verd. Sodalösung und Wasser gewaschen und der Äther abdestilliert.

Der Rückstand wird zuerst mit 150 ccm Benzol versetzt und bei normalem Druck destilliert und anschließend i. V. bei 12 mm fraktioniert. Man fängt die Fraktion von 50—85° auf, unterbricht dann das Vakuum und gibt 15 g feingepulv. Bariumhydroxyd zu dem Destillationsrückstand¹⁴⁾. Nach kurzem Abkühlen wird erneut Vakuum angelegt und die Badtemp. langsam bis auf 160° gesteigert. Es destilliert ein Gemisch von Wasser, Cyclohexanon und Acetylen-carbinol XVI, das wieder mit Benzol entwässert wird. Der Rückstand wird gemeinsam mit der zuerst aufgefangenen Fraktion durch eine Kolonne destilliert und die Fraktion mit dem Sdp. 82—85°/12 aufgefangen. Das Acetylen-carbinol XVI ist ein dünnflüssiges Öl, das in der Vorlage häufig spontan kristallisiert; die Ausbeute beträgt 105 g = 76,5% d. Th. Durch Umkristallisieren aus Pentan wird der Stoff in sehr reiner Form erhalten, Schmp. 57°.

Das als Nebenprodukt entstehende *1,3-Bis[1-oxycyclohexyl-(1)]-propin* (XX) kann auch durch Destillation i. Hochvak. gereinigt werden, man erhält es als zähes Öl vom Sdp. 147°/0,03. Beim Anreiben mit Petroläther kristallisiert sofort das von Zeile¹⁵⁾ beschriebene reine Produkt vom Schmp. 113°.

1-[1-Oxy-cyclohexyl-(1)]-4-methyl-4-oxypentin-2 (XVII). In eine Lösung von 21,85 g Acetylen-carbinol XVI in 90 ccm absol. Äther werden nach Zugabe einer Spatelspitze Kupfer-I-chlorid unter Eis-Kühlung und Rühren langsam 125 ccm 2,6n-Äthylmagnesiumbromid-Lösung eingetropft. Wenn die Hälfte der Grignard-Lösung zugegeben ist, wird bei Zimmertemp. weitergearbeitet und zur vollständigen Umsetzung über Nacht gerührt. Es werden dann 11,1 g absol. Aceton,

²⁹⁾ Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Bei den katalytischen Hydrierungen mit Platin wird stets PtO₂ (nach Adams) verwendet und vor dem Versuch reduziert. Sämtliche Mikroanalysen hat Dr.-Ing. A. Schoeller ausgeführt.

in 50 cem absol. Äther gelöst, zugetropft und 3 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Eis und verd. Schwefelsäure ausgegossen, der Äther abgetrennt und die wäßrige Schicht mehrmals mit Äther extrahiert. Die äther. Lösungen werden gewaschen und getrocknet und der Äther abdestilliert. Der ölige Rückstand wird i. V. destilliert, Sdp. 105°/0,1, farbloses dickes Öl (27,5 g).

Das Destillat wird in 100 cem Hexan gelöst und durch Animpfen zur Kristallisation gebracht. Schmp. 68—69°; Ausbeute 26,35 g = 85% d. Th. Durch wiederholtes Umkristallisieren aus Hexan wird der Schmp. auf 70—71,5° erhöht; das Material ist dann beim Chromatographieren an Aluminiumoxyd nach Brockmann einheitlich.

$C_{12}H_{20}O_2$ (196,3)	Ber. C 73,43	H 10,27
	Gef. » 73,60	» 10,29

1-[1-Oxy-cyclohexyl-(1)]-4-methyl-4-oxy-pentan (XVIII). 10 g reines Acetylen-glykol XVII werden, in Methanol oder Essigester gelöst, mit Platin und Wasserstoff geschüttelt. Die Hydrierung ist nach 65 Min. bei einer Aufnahme von 2470 cem Wasserstoff beendet (ber. 2460 cem, 22°/761 mm). Aus dem Filtrat wird bei geringem Unterdruck das Lösungsmittel abdestilliert, das zurückbleibende Öl in Hexan gelöst und durch Animpfen zur Kristallisation gebracht, Schmp. 85°, Ausbeute 9,8 g. Das Glykol ist in kaltem Wasser recht gut löslich; es sublimiert bei 80°/12 in schönen langen Nadeln.

$C_{12}H_{24}O_2$ (200,3)	Ber. C 71,95	H 12,08
	Gef. » 72,01	» 12,11

Bis-phenylurethan (XVIIIa). Gleiche Mengen des Glykols XVIII und Phenylcyanat werden auf dem Wasserbad zusammengeschnitten und mehrere Stunden erwärmt. Nach längerem Stehen wird das überschüssige Phenylcyanat i. V. entfernt, der Rückstand mit h. s. Petroläther ausgekocht und die Lösung filtriert; die beim Abkühlen ausgeschiedenen Kristalle werden aus Alkohol umkristallisiert, Nadeln vom Schmp. 183°.

$C_{26}H_{34}N_2O_4$ (438,6)	Ber. C 71,20	H 7,82	N 6,39
	Gef. » 70,97	» 8,05	» 6,36

2-Methyl-2-oxy-pentin-4 (XIV)¹⁴ und *2,6-Dimethyl-2,6-dioxy-heptin* (XIX). 25 g aktivierter Zinkstaub werden mit 50 cem absol. Äther überschichtet und unter Rühren wird ein Gemisch von 27,5 g Aceton, 44 g Propargylbromid und 100 cem absol. Äther zugetropft. Die Reaktion wird durch ein Körnchen Jod eingeleitet, sie wird alsbald so heftig, daß Außenkühlung mit Wasser notwendig ist. Nach beendetem Eintropfen wird noch 3 Stunden auf dem Wasserbad und über Nacht bei Zimmertemp. gerührt, die Reaktionsmischung hat dann eine schokoladenbraune Färbung angenommen. Man zerlegt mit zerst. Eis und verd. Schwefelsäure, trennt die Schichten und äthert die wäßrige Phase aus. Die äther. Lösungen werden mehrmals mit 4n-Schwefelsäure durchgeschüttelt, mit verd. Soda-Lösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers wird i. V. fraktioniert. Die niedrig siedende Fraktion besteht aus dem Acetylen-carbinol XIV, Sdp. 35—37°/12, Ausbeute 20,9 g (58% d. Th.); die hochsiedende Fraktion enthält das Acetylen-glykol XIX vom Sdp. 118—120°/12 (5,5 g), ein farbloses dickes Öl, das bei längerem Aufbewahren kristallin erstarrt; aus Hexan + Äther seidige Nadeln vom Schmp. 64°.

$C_9H_{16}O_2$ (156,2)	Ber. C 69,19	H 10,32
	Gef. » 69,30	» 10,16

1-[1-Oxy-cyclohexyl-(1)]-4-methyl-4-oxy-pentin-1 (XV). Die Versuchsbedingungen sind schon bei dem Acetylen-glykol XVII näher beschrieben. In eine Lösung von 6,3 g Acetylen-carbinol XIV in 35 cem absol. Äther werden 69 cem 2,6n-Äthylmagnesiumbromid-Lösung eingetropft und die Acetylen-Grignard-Verbindung mit 6,3 g Cyclohexanon, in 25 cem absol. Äther gelöst, umgesetzt.

Nach der üblichen Aufarbeitung wird der Rückstand (13,7 g) durch Destillation gereinigt, Sdp. 115°/0,06; die Petroläther-Lösung des Glykols liefert gallertartige Fällungen, die bei längerem Stehen in feine Nadelchen vom Schmp. 85° übergehen.

Katalytische Hydrierung. 2,4 g des Acetylen-glykols XV werden, in Essigester gelöst, mit Platin und Wasserstoff geschüttelt; die Aufnahme beträgt genau 2 Mol. Aus dem Filtrat wird das Hydrierungsprodukt isoliert und aus Hexan umkristallisiert, es hat den Schmp. 85° und zeigt im Mischschmp. mit dem Glykol XVIII keine Erniedrigung.

Isohexyl-cyclohexanol-1 (XXIII). 2,77 g Acetylen-glykol XVII (Rohprodukt) werden, in Methanol gelöst, mit Platin und Wasserstoff geschüttelt. In 105 Min. werden 978 ccm Wasserstoff aufgenommen (ber. 1014 ccm für 3 Mol, 18,5°, 758 mm). Das Filtrat wird destilliert, Sdp. 123°/12, n_D^{10} 1,4652. Das Carbinol ist ein dickes farbloses Öl von angenehmem Geruch.

Phenylurethan (XXIIIa). Aus Petroläther (60—90°) feine Nadeln vom Schmp. 99,5—100°.

$C_{10}H_{23}NO_2$ (303,4)	Ber. C 75,20	H 9,64	N 4,62
	Gef. » 75,19	» 9,59	» 4,75

cis-1-[1-Oxy-cyclohexyl-(1)]-4-methyl-4-oxy-penten-2 (XXI). 0,5 g 5-proc. Palladium-Kohle werden mit 5 ccm Methanol und 2 Tropfen Chinolin versetzt und mit Wasserstoff bis zur Sättigung geschüttelt, danach werden 0,5 g Acetylen-glykol XVII, in Methanol gelöst, zugefügt. Die Wasserstoff-Aufnahme ist sehr stürmisch und bleibt bei 70 ccm stehen (ber. 61 ccm für 1 Mol, 18°, 760 mm). Das Filtrat wird abgedampft und der ölige Rückstand in Pentan gelöst, nach längerem Stehen fallen farblose Nadeln aus, die mehrfach aus Pentan umkristallisiert bei 80° schmelzen.

$C_{12}H_{22}O_2$ (198,3)	Ber. C 72,68	H 11,18
	Gef. » 72,60	» 10,98

0,1 g der Dihydro-Verbindung XXI wird in Methanol gelöst mit 5-proc. Pd-Kohle und Wasserstoff geschüttelt. Es werden in 5 Min. 1,64 Mol Wasserstoff verbraucht (ber. 12,5 ccm für 1 Mol, 22°, 763 mm). Das Filtrat hinterläßt beim Abdampfen ein Öl, das mit Phenylcyanat umgesetzt 2 Urethane liefert, ein leicht lösliches vom Schmp. 99,5° (aus Pentan) und ein schwer lösliches vom Schmp. 184° (aus Alkohol). Die beiden Urethane geben im Misch-Schmp. mit den Urethanen XXIIIa bzw. XVIIIa keine Erniedrigung.

trans-1-[1-Oxy-cyclohexyl-(1)]-4-methyl-4-oxy-penten-2 (XXII). a) 0,5 g 5-proc. Palladium-Kohle werden mit 5 ccm Methanol und einem Tropfen Chinolin versetzt und mit Wasserstoff bis zur Sättigung geschüttelt, danach werden 2 g Acetylen-glykol XVII, in 20 ccm Methanol gelöst, zugefügt. Die Wasserstoffaufnahme ist sehr stürmisch, innerhalb 4 Min. sind 235 ccm, nach 9 Min. 275 ccm aufgenommen (ber. 245 ccm für 1 Mol, 21°, 761 mm). Das Filtrat wird abgedampft und der ölige Rückstand in Hexan gelöst; es bilden sich harte Kristallkrusten, die nach mehrmaligem Umkristallisieren bei 91° schmelzen.

$C_{12}H_{22}O_2$ (198,3)	Ber. C 72,68	H 11,18
	Gef. » 72,59	» 11,32

Aus der Mutterlauge wird in sehr geringer Menge auch die *cis*-Verbindung vom Schmp. 80° isoliert.

0,2 g der *trans*-Dihydro-Verbindung XXII nehmen bei der Hydrierung mit 5-proc. Pd-Kohle 1,28 Mol Wasserstoff auf. Aus dem Hydrierungsprodukt werden wieder die bekannten Phenylurethane XVIIIa und XXIIIa isoliert.

b) 1,5 g feingepulv. Acetylen-glykol XVII werden in 150 ccm flüssigem Ammoniak gelöst und unter Rühren 5 g Natrium in kleinen Portionen eingetragen. Nach beendeter Umsetzung wird das Ammoniak verdampft, der Rückstand mit Äther versetzt und unter Rühren tropfenweise Wasser zugegeben, bis das Natriumamid zerstört ist. Der Äther wird abgetrennt, die wäßrige Schicht angesäuert und ausgeäthert, die vereinigten äther. Lösungen mit verd. Schwefelsäure, Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und der Äther abgedampft. Der ölige Rückstand wird in reichlicher Menge Pentan gelöst, die Lösung mit Tierkohle entfärbt und das Filtrat eingeeigt, es bilden sich harte Kristalldrusen, die aus Hexan umkristallisiert bei 91° schmelzen. Die Kristalle zeigen im Mischschmp. mit dem Dihydroprodukt XXIIa keine Erniedrigung.

cis-1-[1-Oxy-cyclohexyl-(1)]-4-methyl-4-oxy-penten-1 (XXVII). 1,77 g Acetylen-glykol XV werden in Essigester mit 0,5% Pd-CaCO₃-Katalysator und Wasserstoff geschüttelt. Es werden sehr schnell 240 ccm Wasserstoff aufgenommen, danach ist die Hydrierung langsam und wird abgebrochen (ber. 218 ccm für 1 Mol, 20°, 756 mm). Das Filtrat wird abgedampft und der ölige Rückstand aus Pentan umkristallisiert, Schmp. 75°.

C ₁₅ H ₂₄ O ₂ (198,3)	Ber. C 72,68	H 11,18
	Gef. » 72,52	» 10,96

Bei der Hydrierung mit Platin in Essigester wird 1 Mol Wasserstoff aufgenommen. Das Hydrierungsprodukt hat den Schmp. 85° und ist mit dem Glykol XVIII identisch. Bei der Verwendung eines gebrauchten Platin-Katalysators wurden 1,9 Mol Wasserstoff aufgenommen. Das ölige Hydrierungsprodukt lieferte ein *Phenylurethan* vom Schmp. 121°, das im Mischschmp. mit dem *Phenylurethan* XXVIIIa keine Erniedrigung zeigte.

2-Methyl-penten-2-in-4 (XXIX). 12,6 g Acetylen-carbinol XIV werden mit 12,6 g frisch geschmolzenem und gepulvertem Kaliumbisulfat gemischt und in einem Claisenkolben im Ölbad erhitzt. Bei einer Badtemp. zwischen 140 und 160° geht ein Destillat mit Wassertröpfchen vermischt über. Das Destillat wird mit Kaliumcarbonat getrocknet und nochmals in der gleichen Weise mit Kaliumbisulfat destilliert. Das Reaktionsprodukt ist ein Gemisch, aus dem durch wiederholte Fraktionierung eine leicht bewegliche Flüssigkeit vom Sdp. 73—75° isoliert wird (Ausbeute 1,16 g). Der Stoff hat einen anhaftenden, dem Cyclohexen ähnlichen Geruch; wegen seiner großen Flüchtigkeit wurde keine Analyse durchgeführt.

Das Hauptprodukt ist *Mesityloxyd* (XXX) Sdp. 125—128°. *2,4-Dinitrophenylhydrazon*; tief rot gefärbte Nadeln vom Schmp. 200°³⁰⁾, die im Mischschmp. mit einem auth. Präparat keine Erniedrigung zeigen.

1-[1-Oxy-cyclohexyl-(1)]-4-methyl-penten-3-in-1 (XXXI). 1,16 g der Acetylen-Verbindung XXIX werden in 5 ccm absol. Äther gelöst und mit einer Spur Kupfer-I-chlorid und 8 ccm 2n-Äthylmagnesiumbromid-Lösung unter Rühren versetzt. Nachdem das Gemisch über Nacht reagiert hat, werden 2 g Cyclohexanon, in 10 ccm absol. Äther gelöst, zugetropft und noch 1 Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Die Aufarbeitung erfolgt wie üblich. Das Destillat ist ein dickes Öl vom Sdp. 126—128°/11, n_D¹⁹ 1,5070 (Ausbeute 1 g).

Katalytische Hydrierung zum *Isohexyl-cyclohexanol-1* (XXIII). 0,707 g Acetylen-carbinol XXXI werden in Essigester mit Platin und Wasserstoff geschüttelt. Die Wasserstoff-Aufnahme beträgt 280 ccm (ber. 290 ccm für 3 Mol, 18°, 750 mm). Das Filtrat wird destilliert. Sdp. 123—124°/12, n_D²² 1,4646, farbloses Öl von schwachem Geruch. Das *Phenylurethan* kristallisiert aus Hexan in feinen Nadeln vom Schmp. 100°; es zeigt im Mischschmp. mit dem *Phenylurethan* XXIIIa keine Erniedrigung.

³⁰⁾ C. F. H. Allen, Am. Soc. 52, 2955 (1930).

3-Cyclohexenyl-propin-1 (XXXII). 10 g Acetylen-carbinol XVI werden mit 20 g frisch geschmolz. und fein gepulv. Kaliumbisulfat in absol. Benzol mit einem Wasserschleier am Rückfluß erhitzt. Die abgeschiedene Wassermenge beträgt 0,7 cem (ber. 1,3 cem). Die Lösung wird abgossen, der Rückstand mit Benzol ausgewaschen und destilliert. Die erste Fraktion mit dem Sdp. 56°/12, $n_D^{21,5}$ 1,4835, ist eine farblose Flüssigkeit von terpenartigem Geruch (Ausbeute 4 g).

C_9H_{12} (120,2)	Ber. C 89,94	H 10,06
	Gef. » 89,14	» 10,09 ³¹⁾

0,5 g der Acetylen-Verbindung werden in Methanol mit 5-proc. Pd-Kohle und Wasserstoff geschüttelt; die Wasserstoff-Aufnahme beträgt 308 cem (ber. 309 cem für 3 Mol, 21,5°, 752 mm).

Neben dem beschriebenen Stoff wird eine höhersiedende Fraktion Sdp. 83—85°/12, n_D^{21} 1,4762 als dünnflüssiges Öl erhalten (UV-Absorpt.-Spektrum: λ_{max} 242 m μ ; ϵ = 2010 in Methanol).

Semicarbazon³²⁾, Schmp. 146° aus Methanol.

$C_{10}H_{17}N_3O$ (195,3)	Ber. C 61,51	H 8,78	N 21,52
	Gef. » 61,74	» 8,57	» 21,20

UV-Absorpt.-Spektrum. λ_{max} 227 m μ ; ϵ 13500 (Methanol).

2,4-Dinitro-phenylhydrazon, hell orange gefärbte Nadeln vom Schmp. 98°.

1-Cyclohexenyl-4-methyl-4-oxy-pentin-2 (XXXIV). In eine Lösung von 3,64 g Cyclohexenyl-propin (XXXII) in 30 cem absol. Äther werden, nach Zugabe einer Spur Kupfer-I-chlorid, 12 cem 2,7n-Äthylmagnesiumbromid-Lösung unter Rühren eingetropt. Nachdem die Mischung über Nacht reagiert hat, werden 3,2 cem Aceton, in 20 cem Äther gelöst, zugefügt und eine Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Die Aufarbeitung erfolgt wie üblich. Das Reaktionsprodukt ist ein dickflüssiges Öl vom Sdp. 85—86°/0,4, n_D^{21} 1,4959 (Ausbeute 3,5 g).

$C_{12}H_{18}O$ (178,2)	Ber. C 80,89	H 10,18
	Gef. » 80,06	» 10,36 ³¹⁾

Dimethyl- $[\gamma$ -cyclohexyl-propyl]-carbinol (XXVIII). 1,8 g Acetylen-carbinol XXXIV werden in Methanol mit 40-proc. Pd-Kohle und Wasserstoff geschüttelt. Die Wasserstoff-Aufnahme beträgt 738 cem (ber. 726 cem für 3 Mol, 22°, 766 mm). Durch Destillation wird ein dickes Öl von angenehmem Geruch erhalten, Sdp. 123—124°/12, n_D^{23} 1,4630.

Phenylurethan (XXVIIIa). Aus einem Äther-Pentan-Gemisch seidige Nadeln vom Schmp. 121°.

$C_{19}H_{23}NO_2$ (303,4)	Ber. C 75,20	H 9,64	N 4,62
	Gef. » 75,28	» 9,89	» 4,80

Cyclisierung des Glykols XVIII

15 g feingepulv. Glykol XVIII werden in 150 cem Phosphorsäure d 1,72 ein-
getragen und 20 Stunden gerührt. Das krist. Material verschwindet langsam und gleichzeitig scheidet sich das Cyclisierungs-Produkt ölig ab, es hat einen anhaftenden, terpenartigen Geruch. Das Reaktionsgemisch wird in 500 cem Eiswasser gegossen und ausgeäthert, die Äther-Lösung mit Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers wird der

³¹⁾ Bei der Verbrennung von Acetylen-Verbindungen werden häufig zu niedrige C-Werte gefunden, vgl. auch Henbest, Jones und Walls l. c.

³²⁾ O. Wallach²¹⁾ gibt den Schmp. 145°.

Rückstand längere Zeit mit metall. Natrium auf 100° erhitzt und dann i. V. destilliert: Sdp. 86,5°/9, n_D^{20} 1,4951; Ausbeute 11,5 g = 93% d. Th.

$C_{12}H_{20}$ (164,3)	Ber. C 87,73	H 12,27
	Gef. » 85,98, 86,89	» 12,23, 12,33*

Benzopersäure-Titration. Die für 167 mg Subst. nach 12 Stunden verbrauchte Benzopersäure-Menge entspricht 19,91 ccm n/10-Thiosulfat, das sind 0,98 O pro Mol.

Katalytische Hydrierung des Cyclisierungsproduktes (III). a) 0,93 g von III werden in Eisessig mit Platin und Wasserstoff geschüttelt. H_2 -Aufnahme 136,2 ccm (ber. 135,9 ccm für 1 Mol, 19°, 757 mm). Das Filtrat wird in Wasser gegossen und ausgeäthert (beim Abdampfen des Eisessigs i. V. geht das Hydrierungsprodukt mit über), die äther. Lösung mit verd. Soda-Lösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers wird der Rückstand über Natrium destilliert. Sdp. 92°/13, n_D^{20} 1,4753, farblose Flüssigkeit von dekalin-ähnlichem Geruch.

$C_{12}H_{18}$ (166,3)	Ber. C 86,66	H 13,34
	Gef. » 86,14	» 14,21*

b) 0,5 g von III werden in Methanol mit Platin und Wasserstoff geschüttelt. H_2 -Aufnahme 22 ccm = 0,3 Mol (ber. 73 ccm für 1 Mol, 18°, 756 mm). Der aus dem Filtrat nach Abdampfen des Methanols erhaltene Rückstand entfärbt Brom momentan.

Dibromid. 0,5 g¹ von III werden in Äthylchlorid bei -20° gelöst und mit der berechneten Menge Brom, in Äthylchlorid gelöst, versetzt. Das Dibromid zersetzt sich bereits bei -20° unter Abspaltung von Bromwasserstoff.

Nitroschlorid. 1 ccm von III wird mit 1 ccm frisch destill. Äthylnitrit und 1 ccm Eisessig bei -10° gemischt und unter Schütteln 0,55 ccm konz. Salzsäure + 0,55 ccm Eisessig zugetropf. Auf Zusatz von 0,5 ccm Alkohol entsteht eine tiefblaue Lösung, aus der beim Köhlen auf -80° blaue Kristalle ausfallen, die bei Zimmertemp. schmelzen.

2-Methyl-5-cyclohexenyl-penten-2 (IIa). 4,3 g Glykol XVIII werden in 70 ccm trockenem Pyridin gelöst und mit 20 ccm frisch destill. POCl₁ 1 Stunde am Rückfluß erhitzt. Die tiefrote Lösung wird nach dem Erkalten auf 350 g Eis und 350 ccm 2n-Salzsäure ausgegossen, mit Äther mehrmals ausgeschüttelt, die äther. Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der Ätherrückstand (3,7 g) wird i. V. destilliert. Sdp. 91°/10, $n_D^{19,5}$ 1,4790, dünnflüss. Öl von angenehmem Apfelsinengeruch; Ausb. 2,73 g = 77,5% d. Th.

$C_{12}H_{20}$ (164,3)	Ber. C 87,73	H 12,27
	Gef. » 87,54	» 12,16

0,29 g Dien (IIa) nehmen bei der katalytischen Hydrierung in Essigester mit Platin 89,5 ccm Wasserstoff auf (ber. 85,4 ccm für 2 Mol, 20°, 756 mm).

Cyclisierung des Diens IIa. 1,8 g Dien IIa werden mit 18 ccm Phosphorsäure d 1,72 15 Stunden gerührt und wie üblich aufgearbeitet. Das Cyclisierungsprodukt hat den Sdp. 90,5°/10, $n_D^{20,5}$ 1,4835; Ausbeute 1,49 g.

$C_{12}H_{20}$ (164,3)	Ber. C 87,73	H 12,27
	Gef. » 87,55	» 12,23

Titration mit Mono-phthalopersäure. Die für 109 mg Subst. nach 24 Stunden verbrauchte Menge entspricht 13,26 ccm n/10-Thiosulfat, das sind 0,99 O pro Mol.

*) Die Analysenwerte zeigen eine Verunreinigung durch eine sauerstoffhaltige Verbindung an.

Umlagerung des Cyclisierungsproduktes III²³⁾. 5,75 g von III werden in 50 ccm abs. Benzol mit 1 g Toluolsulfonsäure 3 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit verd. Soda-Lösung und Wasser gewaschen und destilliert: Sdp. 90—91°/10, $n_D^{20,5}$ 1,4963; Ausbeute 4,93 g.

Nitroschlorid. Bei —80° tiefblaue, derbe Kristalle, die bei Zimmertemperatur schmelzen.

Dehydrierungsversuche

- a) Mit 10-proc. Pd-Kohle. 1 g Cyclisierungsprodukt III wird mit 1 g 10-proc. Pd-Kohle im Metallbad bis auf 320° erhitzt und 1 Stunde bei dieser Temperatur gehalten. Nach dem Erkalten wird der Rückstand mit Äther ausgespült und] das Filtrat destilliert.] Sdp. 90°/10, $n_D^{19,5}$ 1,5035, Das Destillat entfärbt Brom sofort.
- b) Mit Selen. 1 g von III wird mit 10 g Selen in einer Bombe 55 Stunden auf 350° erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Rückstand mit Äther ausgezogen, filtriert und die ätherische Lösung mehrmals mit 10-proc. Kalilauge und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der Rückstand der ätherischen Lösung wird längere Zeit mit Natrium auf 150° erhitzt und dann i. V. destilliert. Sdp. 90°/10, $n_D^{20,5}$ 1,4967. Das Destillat entfärbt Brom sofort.
- c) Nach Adkins²²⁾. 5 g von III werden mit 5 g frisch reduz. Nickel-auf-Kieselgur-Katalysator³³⁾ und 20 ccm Benzol in einem Autoklaven von 200 ccm Inhalt 16 Stunden auf 350° erhitzt. Nach dem Erkalten wird vom Katalysator abzentrifugiert und destilliert. Das Hauptprodukt hat den Sdp. 92—93°/10, $n_D^{20,5}$ 1,5230³⁴⁾. Der Stoff ist gegen Brom gesättigt und gibt kein Pikrat. UV-Absorpt.-Spektrum: λ_{max} 260, 267, 273 μ (in Methanol³⁵⁾). Der Nachlauf hat den Sdp. 94—96°/10, $n_D^{19,5}$ 1,5360; er liefert ein *Pikrat* in goldgelben Nadeln vom Schmp. 130° und ein *sym-Trinitrobenzolat* in hellgelben Nadeln vom Schmp. 147°. Die beiden Stoffe geben im Misch-Schmp. mit den entsprechenden Derivaten des *1,2-Dimethylnaphthalins* keine Erniedrigung.

Ein Dehydrierungsversuch mit 30-proc. Platin-Kohle führt zu ähnlichen Ergebnissen.

Ozonabbauversuche

2,2-Dimethyl-cyclodecan-dion-1,6 (XXXIX)²⁴⁾. 4 g des umgelagerten Cyclisierungsproduktes III werden in 10 ccm 40-proc. Essigsäure 6 Stunden mit ungewaschenem Ozon (etwa 3%) bei 0° behandelt. Nach Zufügen von 50 ccm Wasser wird über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Die ölige Suspension enthält dann immer noch große Mengen unverändertes Ozonid; sie wird mit Äther ausgeschüttelt und die ätherische Lösung mit 20 ccm 50-proc. Essigsäure und kleinen Mengen Zinkstaub kräftig gerührt, bis mit angesäuertes Jodkali-Lösung kein Ozonid mehr nachweisbar ist (10 Stunden). Das Zinkacetat wird mit Wasser in Lösung gebracht, die Schichten getrennt, der Äther mit verd. Soda-Lösung (s. u.) und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

Die eingeeengte ätherische Lösung scheidet beim Kühlen reichliche Mengen Kristalle aus, die abgesaugt und mit wenig tiefgekühltem Äther gewaschen werden

²³⁾ L. W. Covert, R. Connor und H. Adkins, Am. Soc. 54, 1651 (1932).

³⁴⁾ 1,1-Dimethyl-tetralin hat den Sdp. 94—95°/12, n_D^{25} 1,5262.

³⁵⁾ UV-Absorpt.-Spektrum von Tetralin: λ_{max} 261, 267, 274 μ vgl. R. A. Morton und A. J. A. de Gouveia, Chem. Soc. 1934, 916.

(Ausbeute 2,73 g). Aus der Mutterlauge wird i. V. der Äther entfernt, dickflüssiges Öl (1,63 g). Das kristallisierte Material wird aus Pentan umkristallisiert und hat den Schmp. 45°.

$C_{12}H_{20}O_2$ (196,3)	Ber. C 73,43	H 10,27
	Gef. » 73,35	» 10,26

UV-Absorpt.-Spektrum: λ_{\max} 290 m μ ; ϵ 85, λ_{\max} 340 m μ ; ϵ 26 (Methanol).

Semicarbazon. Sternförmig gruppierte Nadeln vom Schmp. 200° aus 90-proc. Alkohol.

$C_{13}H_{23}N_3O_2$ (253,3)	Ber. C 61,63	H 9,15	N 16,59
	Gef. » 61,76	» 9,21	» 16,24

UV-Absorpt.-Spektrum: λ_{\max} 230 m μ ; ϵ 10359 (Methanol).

Saure Spaltprodukte. Die Soda-Lösung (s. o.) wird angesäuert, mit Äther ausgeschüttelt und der Rückstand der ätherischen Lösung zur Entfernung der Essigsäure i. V. auf 100° erhitzt. Es bleibt ein zähes Öl zurück (0,5 g), aus dem ein Semicarbazon vom Schmp. 205° isoliert wird.

5,5-Dimethyl-4-keto-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-azulen (XLa)²⁶

1,35 g Dion XXXIX werden mit 15 ccm 5-proc. Soda-Lösung 45 Min. am Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird mit Wasserdampf abgetrieben und aus dem Destillat mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wird nach dem Trocknen über Natriumsulfat destilliert. Das Keton ist ein Öl vom Sdp. 84,5°/0,7, $n_D^{21,5}$ 1,5102; Ausbeute 1,03 g = 85% d. Th. Aus 1,63 g unreinem, öligem Dion (s. o.) wird auf dem gleichen Wege 1 g des ungesättigten Ketons XLa erhalten.

UV-Absorpt.-Spektrum: λ_{\max} 255 m μ ; ϵ 9790 (Methanol).

2,4-Dinitro-phenylhydrazon. Leuchtend rote Nadeln vom Schmp. 219° aus Dioxan-Methanol.

$C_{18}H_{22}N_4O_4$ (358,4)	Ber. C 60,32	H 6,19	N 15,63
	Gef. » 60,39	» 6,05	» 15,98

Semicarbazon. Farblose Prismen vom Schmp. 205° aus Alkohol.

UV-Absorpt.-Spektrum: λ_{\max} 270 m μ ; ϵ 28550 (Methanol).

5,5-Dimethyl-4-oxy-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-azulen (XLI)²⁷

1 g des ungesättigten Ketons XLa wird, in 10 ccm abs. Äther gelöst, zu einer Suspension von 0,06 g LiAlH₄ (ber. 0,034 g) in 10 ccm abs. Äther zugepfropft. Nach 1 Stunde wird das überschüssige LiAlH₄ durch einige Tropfen Wasser zersetzt und die Mischung mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und verd. Salzsäure bis zur klaren Lösung geschüttelt. Der Äther wird abgetrennt, die wässrige Schicht noch zweimal mit Äther ausgeschüttelt; die ätherischen Lösungen werden gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der ungesättigte Alkohol ist ein dickes Öl vom Sdp. 81–82°/0,4, n_D^{20} 1,5045, Ausbeute 0,9 g.

Wasserabspaltung

- Wird der ungesättigte Alkohol XLI in Benzol (oder Benzol mit einer Spur Toluolsulfonsäure) am Rückfluß erhitzt, so wird kein Wasser abgespalten und der ungesättigte Alkohol unverändert zurückgewonnen.
- 0,8 g von XLI werden mit 10 g sirup. Phosphorsäure (aus 2,5 g P₂O₅ + 7,5 g Phosphorsäure d 1,72) bis auf 150° erhitzt²⁸). Die tiefbraun gefärbte Lösung wird auf Eis ausgegossen, ausgeäthert und die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der Rückstand liefert bei der Destillation ein dünnflüssiges Öl, im Geruch an Pfefferminze erinnernd, Sdp. 87°/10 (Ausbeute 0,11 g).

UV-Absorpt.-Spektrum: max 257 m μ ; log ϵ 3,80 (Hexan)³⁶⁾.

Das Hauptprodukt ist ein zähes Öl vom Sdp. 158—160°/0,2 (0,36 g).

Ozonabbau nach Asinger²³⁾. 5 g Cyclisierungsprodukt III werden in 70 ccm CCl₄ bei 0° mit ungewaschenem Ozon behandelt. Nach 2 Stunden ist mit Brom kein Olefin mehr nachweisbar und das Ozonid z. T. als zähes Öl ausgeschieden. Das Reaktionsgemisch wird in eine auf 90° erwärmte Mischung von Silberoxyd (aus 8 g AgNO₃) und 50 ccm 2n-Natronlauge eingetragen und 1 Stunde gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit 100 ccm konz. Salpetersäure angesäuert. Die Schichten werden dann getrennt, die wäßrige Phase ausgeäthert und die ätherischen Lösungen mit verd. Soda-Lösung ausgezogen. Aus dem Äther wird der Neutralteil als teilweise kristallisiertes Öl erhalten; Ausbeute 3,43 g = 57,5% d. Th. Aus der Soda-Lösung wird in der üblichen Weise der saure Anteil isoliert, er ist ein zähes, nicht kristallisierendes Öl; Ausbeute 2,86 g = 38,5% d. Th.

A. Die neutralen Spaltprodukte. Der Neutralteil wird mit Pentan verdünnt und das kristallisierte Material abgesaugt (0,4 g). Aus Alkohol oder Essigester umkristallisiert bildet es farblose Prismen vom Schmp. 195°.

C ₁₂ H ₂₀ O ₃ (212,3)	Ber. C 67,89	H 9,50
	Gef. » 67,97	» 9,49

Die öligen Neutralteile werden destilliert. Sdp. 80—90°/0,25 (0,66 g) und Sdp. 105—120°/0,25 (1 g), daneben viel verharzter Rückstand.

Aus der niedrig siedenden Fraktion werden ein 2,4-Dinitro-phenylhydrazon vom Schmp. 218° und ein Semicarbazon vom Schmp. 205° isoliert. Diese Verbindungen zeigen im Misch-Schmp. mit den entsprechenden Derivaten des ungesättigten Ketons XLa keine Erniedrigung.

B. Die sauren Spaltprodukte. Das zähe, braunfärbte Öl wurde mit Diazomethan verestert und der Rückstand destilliert: Sdp. 140—143°/0,2, gelbes, dickflüssiges Öl (2,1 g). Aus dem Ester wird ein Semicarbazon erhalten, das nach mehrmaligem Umkristallisieren aus 40-proc. Methanol bei 103° schmilzt; die Ausbeute ist gering.

Zur Verseifung wurden 294 mg des Semicarbazons in 10 ccm 50-proc Methanol und 2 ccm 2n-Natronlauge 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Beim Ansäuern fällt das Semicarbazon einer Keto-dicarbonsäure (XXXVI oder XXXVIII), das aus Alkohol umkristallisiert bei 205° schmilzt. Das Semicarbazon ist identisch mit dem Semicarbazon des sauren Spaltprodukts vom ²⁾zuerst beschriebenen Ozonabbau.

C ₁₃ H ₂₃ N ₃ O ₅ (301,3)	Ber. N 13,95
	Gef. » 14,01

Spaltung des Semicarbazons. 150 mg Semicarbazon vom Schmp. 205° werden mit 5 ccm 2n-Schwefelsäure 4 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wird mehrmals mit Äther ausgezogen, die ätherische Lösung gewaschen, getrocknet und abgedampft. Der Rückstand (110 mg) kristallisiert beim Anreiben; aus Hexan federförmige Kristalle vom Schmp. 76°.

C ₁₂ H ₂₀ O ₅ (244,3)	Ber. C 59,00	H 8,25
	Gef. » 58,87	» 8,13

Oxydation der Keto-dicarbonsäure. 100 mg Keto-dicarbonsäure vom Schmp. 76° werden mit 40 mg Chromsäure in 5 ccm 2n-Schwefelsäure 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit Äther ausgeschüttelt und die ätherische Lösung über Natriumsulfat getrocknet. Der Rückstand ist ein dickflüssiges Öl, aus dem ein körniges Kristallinat ausfällt, das auf einer Tonplatte vom dem anhaftenden Öl befreit wird. Die Kristalle werden mit Hexan gewaschen

³⁶⁾ Das von Anderson, l. c. beschriebene 1,2,3,4,5,6-Hexahydroazulen hat den Sdp. 72°/10; UV-Absorpt.-Spektrum: λ_{\max} 254 m μ ; log ϵ 3,70 (Hexan).

und bei 10^{-3} mm und 85° sublimiert. Das feinkristalline Sublimat schmilzt bei 182° und zeigt im Misch-Schmp. mit *Bernsteinsäure* keine Erniedrigung.

S-Benzyl-iso-thiuroniumsalz. Aus 70-proc. Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. $153\text{--}154^{\circ}$. Die Kristalle geben im Misch-Schmp. mit einem Vergleichspräparat keine Erniedrigung.

Aus der Tonplatte wird nach Pulverisieren das ölige Material zurückgewonnen. Aus einer Lösung in Chloroform + Hexan werden Kristalle vom Schmp. 76° isoliert, die durch den Misch-Schmp. als Ausgangsmaterial erkannt werden.

Herrn Prof. Dr. W. Reppe und der B. A. S. F. Ludwigshafen danke ich für die Überlassung einer größeren Menge Propargylalkohol.

Über bi- und polycyclische Azulene XIV*)

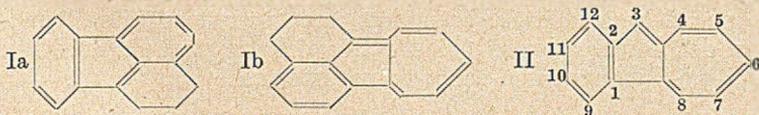
Das 1,2-4,5-Dibenzazulen, ein „vollaromatisches“ tetracyclisches Azulen

Von *Wilhelm Treibs*

(Aus dem wissenschaftlichen Privatlaboratorium von Prof. W. Treibs in Miltitz)
(Mit 3 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 19. Juni 1952)

In Mitteilung X¹⁾ beschrieben wir die erstmalige Synthese zweier Derivate eines tetracyclischen Azulens aus Tetrahydro-fluoranthen, der Formel Ia oder Ib, worin an das tricyclische 1,2-Benzazulen-System ein Trimethylenring ankondensiert ist. Wir beziehen daher dieses Azulen formelmäßig auf das 1,2-Benzazulen, für das wir die Numerierung der Kohlenstoffatome des ankondensierten Benzolgerüst nach II vorschlagen.



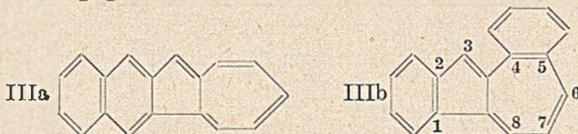
Kohlenwasserstoff Ia ist dann als 3,4-, Ib als 3,12-Trimethylen-1,2-benzazulen zu benennen. Der Trimethylenring ist in Formel Ib in bezug auf seine verschiebende Wirkung auf die Absorptionsbanden angenähert einer Seitenkette in 3-Stellung, in Formel Ia, dagegen 2 Seitenketten in 3- und in 4-Stellung am 1,2-Benzazulengerüst gleichzusetzen.

*) Mitteil. XIII, A. 576, 125 (1952).

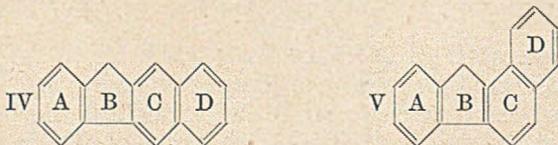
¹⁾ A. 574, 60 (1951).

Von wesentlich größerem Interesse als dieses partiellhydrierte tetracyclische System sind für die Theorie polycyclischer Azulene „vollaromatische“ tetracyclische Dibenzazulene, in denen sämtliche Doppelbindungen und aromatischen Ringe in geschlossener Konjugation stehen. Aus ihrem UV-Spektrum, das die Verteilung der π -Elektronen wiedergibt, muß sich zeigen, ob analog wie beim 1,2-Benzazulen das bicyclische Azulen-System und beide ankondensierten Benzolringe zu einem neuen mesomeren Gesamtsystem von Azulen-Charakter zusammengetreten sind. Da das 1,2-Benzazulen ähnliche pharmakologische, z. B. nach den Untersuchungen von Jung²⁾ antiphlogistische Eigenschaften wie einige bicyclische Azulene besitzt und außerdem auch schwach antibiotische Wirkungen hervorruft, so waren entsprechende Prüfungen der Dibenzazulene von Interesse.

Theoretisch sind 5 isomere Kohlenwasserstoffe dieser Verbindungsklasse möglich: 1. das 1,2-Naphthazulen IIIa, 2. das 1,2-4,5-Dibenzazulen IIIb, 3. das 1,2-5,6-Dibenzazulen IIIc, 4. das 1,2-6,7-Dibenzazulen III d und 5. das 1,2-7,8-Dibenzazulen IIIe. Die Strukturformeln der Kohlenwasserstoffe IIIc bis IIIe sind, da für das Verständnis der vorliegenden Mitteilung nicht notwendig, nicht angegeben.



Aus Steinkohlenteer standen uns 2 tetracyclische Benzfluorene zur Verfügung: 1. das 2,3-Benzfluoren IV, das auch als 1,2-Naphthindin bezeichnet werden kann, und aus dem durch die Ring-erweiterung der Buchner-Synthese ein Ester des Azulen-kohlenwasserstoffs IIIa, oder vielleicht auch von IIIc entstehen könnte und das 1,2-Benzfluoren V, aus dem aus Analogiegründen zum Verhalten des Phenanthrens bei der Einwirkung von Diazoessigestern ein 1,2-4,5-Dibenzazulen-carbonsäureester zu erwarten ist.



Figur 1 gibt die UV-Spektren der beiden Benzfluorene IV und V in Essigesterlösung wieder, die beide sehr ähnlich sind. Infolge der

²⁾ Private Mitteil. v. 25. 4. 1952.

hohen Schmelzpunkte des 1,2-Benzfluorens von 185—186,5° und bes. des 2,3-Benzfluorens von 206—207° war die Buchner-Umsetzung dieser Kohlenwasserstoffe bei der üblichen Temperatur von 130—140° nicht möglich. Wir fügten daher vor dem Eintropfen des Diazoessigesters bei dieser Temperatur soviel reines Dekalin zum Kohlenwasserstoff, bis eine homogene Lösung entstand. Schließlich erhitzen wir das Reaktionsgemisch noch eine Stunde lang zum Sieden des Dekalins, um den Dreiring zu öffnen und, wie früher wiederholt beschrieben, gleichzeitig Dehydrierung zum Azulen zu bewirken. Überraschenderweise zeigten beide Kohlenwasserstoffe bei dieser Behandlung ein grundverschiedenes Verhalten.

2,3-Benzazulen (IV) konnte durch Ringerweiterung nach Buchner nur spurenweise in Azulenester übergeführt werden, obwohl einer Anlagerung an den Benzolkern A ebensowenig sterische und energetische Gründe entgegenstehen wie beim Fluoren, das sich bereitwillig in den 1,2-Benzazulenester³⁾ überführen läßt. Für diese Sonderstellung fehlt uns bisher eine Erklärung.

Dagegen wurde aus 1,2-Benzfluoren (V) bei der gleichen Behandlung thermisch, ohne zusätzliche Dehydrierungsmittel, ein grünes Reaktionsprodukt erhalten. Der Azulen-carbonsäureester VI konnte durch wiederholtes Chromatographieren über eine Al₂O₃-Säule, in der er äußerst langsam als dunkelgrüner Ring wanderte, vom nicht umgesetzten Kohlenwasserstoff V und von gelben Verunreinigungen befreit werden. Er kristallisierte aus Cyclohexan in dunkelgrünen, metallisch schimmernden Blättchen. Gegen Licht und Luft ist er äußerst beständig und in Analogie zum aromatischen Ausgangssystem in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln nur wenig löslich, am besten noch in Essigest. Seine Lösung ist, wenn gesättigt, grünblau, doch ist die Farbdichte bei gleicher molarer Konzentration viel geringer als die der bi- und tricyclischen Azulenester, da sein Absorptionsspektrum im sichtbaren Gebiet (Fig. 2, Kurve 4) soweit in den langwelligen Teil verlagert ist, daß wir mit dem Zeiß-Ikon-Spektraldensographen, der objektive

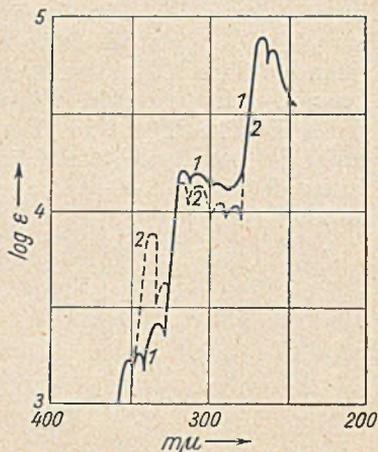


Fig. 1.

UV-Absorptionsspektren

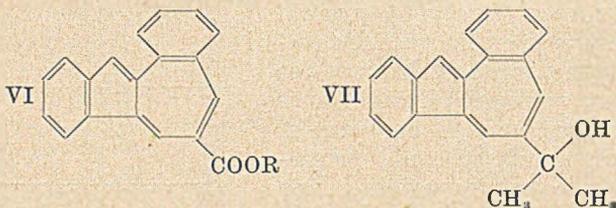
1 ————— 1,2-Benzfluoren

2 - - - - - 2,3-Benzfluoren

³⁾ W. Treibs, B. 81, 38 (1948).

Messungen bis 700 $m\mu$ gestattet, lediglich das kurzwelligere Maximum bei 692 $m\mu$ erfassen konnten und das langwelligere visuell bei etwa 760 $m\mu$ schätzten. Beim Verdünnen wurden die Lösungen des Esters zunächst blaugrün und schließlich fast gelb, was auf die zunehmende Verflachung der Absorptionsbanden zurückzuführen ist. Dieser Ester stellt das erste synthetische grünblau-lösliche Azulen-Derivat dar.

Das 1,2-Benzfluoren (V) ist ein gewinkelt-anelliertes System genau so wie das Phenanthren, bei dem sich Diazoessigester fast ausschließlich an die freie Doppelbindung des mittleren Benzolrings B anlagert. Ein analoger Angriff ist daher auch beim 1,2-Benzfluoren V zu erwarten, nachdem sich beim 2,3-Isomeren (IV) die große Beständigkeit des Benzolrings A gegen zerfallenden Diazoessigester erwiesen hatte. In dem Azulen-Derivat VI liegt also zweifellos der 1,2-4,5-Dibenzazulen-7-carbonsäure-äthylester vor.



Daß die äußerst langwellige Absorption und damit die grünblaue Farbe fast nur durch die ungerade Stellung der Estergruppe und die durch sie bewirkte starke Polarisation der π -Elektronen des voll-aromatischen tetracyclischen Azulengerüsts verursacht wird, bewiesen die Absorptionskurve im sichtbaren Gebiet und die Farbe des Grundkohlenwasserstoffs, des 1,2-4,5-Dibenzazulens (IIIb), der sich durch Verseifung und thermische Decarboxylierung des Esters VI in gelbgrünen Blättchen gewinnen ließ. Seine Lösungen sind blau, seine Absorptionsbanden im physiologischen Gebiet (Fig. 2, Kurve 2) sind nur wenig im Vergleich zu denen des tricyclischen 1,2-Benzazulens (Kurve 1) nach längeren Wellenlängen verschoben.

Um, wie früher in ähnlichen Fällen, noch einen zusätzlichen Beweis für die ungeradzahlige Stellung der Estergruppe zu erbringen, führten wir den Ester VI durch Umsetzung mit Methyl-magnesiumjodid quantitativ in den entsprechenden tetracyclischen tertiären Alkohol (VII) über, dessen Absorptionsbanden im sichtbaren Spektrum (Fig. 2, Kurve 6) gegenüber denen des tricyclischen 6-Methoxyäthylol-1,2-benzazulens stark, dessen Absorptionsmaximum gegenüber dem des unsubstituierten 1,2-4,5-Dibenzazulens (Kurve 2) etwas nach längeren Wellen verlagert sind. Auch im tetracyclischen

Azulen-System übt also Substitution an ungeradzahligten Stellen eine bathochrome Wirkung aus, wobei die Estergruppe viel stärker verschiebt als eine Alkylgruppe an der gleichen Besetzungsstelle.

Die folgende Tabelle gibt nochmals zum besseren Vergleich die wichtigsten Absorptionsbanden des 1,2-4,5-Dibenzazulens (III b), seines Esters (VI) und seines tertiären Alkohols (VII), sowie des

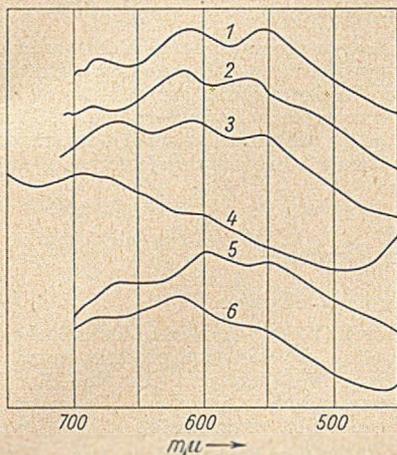


Fig. 2

1. 1,2-Benzazulen
2. 1,2-4,5-Dibenzazulen III b
3. 1,2-Benzazulen-6-carbonsäureester
4. 1,2-4,5-Dibenzazulen-7-carbonsäureester VI
5. 6-Methoäthylol-1,2-benzazulen
6. 7-Methoäthylol-1,2-4,5-dibenzazulen VII

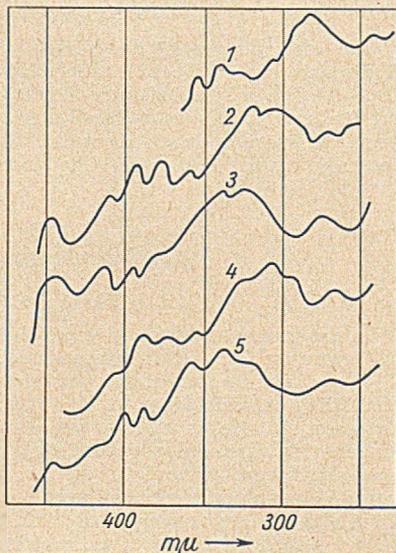


Fig. 3

1. Grundazulen
2. 1,2-Benzazulen-carbonsäureester
3. 1,2-4,5-Dibenzazulen-carbonsäureester
4. Methoäthylol-1,2-benzazulen
5. Methoäthylol-1,2-4,5-dibenzazulen

1,2-Benzazulens und seiner entsprechenden Derivate wieder, wobei die Absorptionsmaxima jeweils fett gedruckt sind.

1,2-Benzazulen	697	682	—	613	569	517
1,2-4,5-Dibenzazulen (III b)	705	687	—	615	566	
6-Carbäthoxy-1,2-Benzazulen				663	608	558
7-Carbäthoxy-1,2-4,5-dibenzazulen (VI)	760	692		610	—	
6-Methoäthylol-1,2-benzazulen		678	652	598	550	
7-Methoäthylol-1,2-4,5-dibenzazulen (VII)		687	—	622	568	

In den UV-Absorptionskurven des 1,2-4,5-Dibenzazulenenesters (VI) (Fig. 3, Kurve 3) und des Methoäthylol-Derivates VII (Kurve 5) zeigt sich auch bei diesen vollaromatischen tetracyclischen

Azulen das Auftreten der charakteristischen Azulenbanden als Beweis, daß durch die Kondensation von 2 Benzolringen an das Azulengerüst ein neues mesomeres, tetracyclisches System von typischem Azulencharakter entstanden ist. Bei beiden Derivaten treten ähnliche Verschiebungen der Absorptionsbanden wie im sichtbaren Gebiet auf. Gegenüber den entsprechenden Derivaten des 1,2-Benzazulens (Kurven 2 und 4) sind die Absorptionsbanden stark nach längeren Wellen hin verschoben.

Für die Überlassung der beiden tetracyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffe sind wir der Gesellschaft für Teerverwertung, insbesondere Herrn Dr. O. Kruber, in Duisburg-Meiderich, für die Anfertigung der Spektren der Agfa-Filmfabrik und dem Leuna-Werk zu großem Dank verpflichtet. Die Analysen wurden durch Herrn R. Martin in der mikroanalytischen Abteilung des Instituts für organische Chemie der Universität Leipzig angefertigt.

Beschreibung der Versuche

1,2-4,5-Dibenzazulen-7-carbonsäure-äthylester VI

In die homogene Lösung von 1,2-Benzfluoren (V) in 10 g reinem Dekalin bei 130° wurden 10 g Diazoessigester eingetropfelt. Das Reaktionsprodukt wurde 1 Stunde zum Sieden erhitzt, mit viel Cyclohexan verdünnt und über eine Säule von 200 g Aluminiumoxyd-Brockmann im Durchlauf gegeben. Die ersten farblosen Anteile enthielten den unveränderten Kohlenwasserstoff (15 g). Der Azulenester wanderte langsam als gelbgrüne Zone. Der wiedergewonnene Kohlenwasserstoff wurde erneut auf die gleiche Art mit 7,5 g Diazoessigester behandelt, wobei 11 g Kohlenwasserstoff zurückgewonnen wurden, die nochmals ebenso mit 5,5 g Diazoessigester umgesetzt wurden, wobei noch 8 g unverändertes 1,2-Benzfluoren verblieben. Die Säule wurde schließlich jedesmal mit Äther durchgespült. Beim zweiten Chromatographieren des grünen Gesamteluates war der Durchlauf gelb gefärbt, während der Azulenester trotz großer Mengen von Cyclohexan in der Säule verblieb. Er wurde mit einem Gemisch von Essigester und Cyclohexan als grünblaue Flüssigkeit eluiert, die in der Aufsicht gelb gefärbt war. Nach dem Einengen schieden sich schöne grüne Blättchen aus, die nach dem Umkrystallisieren aus Cyclohexan, in dem sie in der Kälte schwer löslich waren, bei 224° schmolzen.

$C_{21}H_{16}O_2$ (300,2)	Ber. C 83,97	H 5,41
	Gef. » 83,61	» 5,66

1,2-4,5-Dibenzazulen IIIb

a) 50 mg Azulenester VI wurden durch 1-stündiges Sieden mit alkoholischer Lauge unter Stickstoff verseift. Nach Verdünnen mit Wasser wurde das Reaktionsprodukt mit Äther extrahiert. Beim Ansäuern der Laugelösung schied sich eine grüne Masse aus, die nach Waschen und Trocknen durch vorsichtiges Erhitzen decarboxyliert und in Cyclohexanlösung über eine Aluminiumoxydsäule geschickt wurde, wobei das Azulen als blaue Zone ziemlich schnell wanderte. Nach nochmaligem Chromatographieren und Einengen des blauen Durchlaufs schied sich das Azulen in Form hellgrüner Blättchen vom Schmp. 201° ab. Bei längerem Erhitzen auf höhere Temperaturen zersetzte es sich unter Braunfärbung.

$C_{18}H_{12}$ (228,1)	Ber. C 94,74	H 5,18
	Gef. » 94,63	» 5,42

b) Eine weitere Menge des gleichen Azulens wurde aus dem Rückstand der letzten Ätherspülung der Säule (s. o.) gewonnen. Nach Verseifen des braunen Ätherrückstandes mit heißer alkoholischer Lauge unter Stickstoff, Verdünnen mit Wasser, Ausäthern neutraler Anteile und Ansäuern der Laugelösung wurde ein braunes Säuregemisch erhalten, das beim schnellen Erhitzen mit etwas Selen i. V. ein blaues zähes Destillat gab. Hieraus wurde durch 2-maliges Chromatographieren in Cyclohexanlösung eine weitere Menge des kristallisierten Azulens IIIb gewonnen.

7-Methoxyäthylol-1,2,4,5-dibenzfluoren (VII)

In die Grignardlösung aus 0,5 g Magnesium und 3,5 g Methylmagnesiumjodid wurde, da der Azulenester in Äther zu wenig löslich war, die warme Lösung von 50 mg Ester VI in 50 ccm Cyclohexan eingetropfelt, wobei die Farbe rein blau wurde. Nach 2-tägigem Stehen wurde das Reaktionsprodukt mit Ammonchloridlösung zersetzt. Aus der stark eingeeengten Lösung schieden sich grüne Kriställchen aus, die in Cyclohexan, worin sie sich ziemlich schwer lösten, in der Aluminiumoxyd-Säule als blaue Zone wanderten, bei 209—210° schmolzen und sich in Essigester ziemlich leicht lösten.

$C_{21}H_{18}O$ (286,9)	Ber. C 88,17	H 6,33
	Gef. » 87,73	» 6,72

Über bi- und polycyclische Azulene XV*)

1,2-Benzazulene mit Aminogruppen am Azulengerüst oder in einer Seitenkette

Von *Wilhelm Treibs, Wilhelm Ziegenbein, Hartmut Wetzel*
und *Horst Böhm*

(Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Leipzig)

(Mit 2 Figuren im Text)

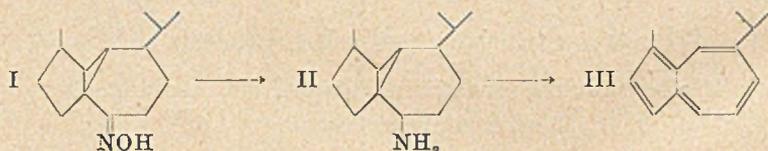
(Eingelaufen am 19. Juni 1952)

Je nach ihrer Stellung an gerad- oder ungeradzahligem Besetzungspunkten des Azulengerüsts vermag die gleiche Alkylseitenkette als Elektronendonator oder -acceptor zu fungieren, also die Farbe des betreffenden Derivates gegenüber der des unsubstituierten Grundazulens zu vertiefen oder aufzuhellen. Von Interesse war die

*) XIV. Mitteil., A. 577, 201 (1952).

Wirkung ausgesprochen negativer oder positiver Gruppen auf die Lichtabsorption und die Basizität der Azulene. A. G. Anderson jr. und J. A. Nelson¹⁾ beschrieben in einer kurzen Mitteilung an den Herausgeber des Journ. Am. Chem. Soc. die Nitrierung des Grundazulens zu einem roten Mononitroazulen. Die negative Nitrogruppe hat also einen sehr stark hypsochromen Einfluß. Dagegen sind Amino-azulene bisher nicht in der Literatur beschrieben. Wir begannen auch hier mit der Synthese von Aminoderivaten des von uns eingehend untersuchten tricyclischen 1,2-Benzazulens²⁾, da dessen Derivate besonders gut kristallisieren und sehr beständig sind, da Amino-azulene als Salzbildner wasserlöslich sind und Indikatoreigenschaften besitzen können, und weil einige Abkömmlinge des ähnlich gebauten Fluorens pharmakologisch wirksam sind. Von der Aminogruppe dürfte aber nur dann ein Einfluß auf die Elektronenverteilung und damit auf die Farbe zu erwarten sein, wenn sie direkt dem Azulenenrest ansteht, nicht aber, wenn sie sich an einer Seitenkette befindet.

Versuche durch Selendehydrierung eines Amino-proazulens, des apo-Aromadendrylamins (II), das aus dem Oxim des Apo-aromadendrons I³⁾ durch Reduktion, oder katalytische Hydrierung dargestellt worden war, zum entsprechenden Amino-azulen zu gelangen, scheiterten an der notwendigen hohen Dehydrierungs-temperatur, bei der unter Ammoniakabspaltung der einfache Azulene-Kohlenwasserstoff, das 1-Methyl-7-isopropylazulen (III), entstand.



Demnach bestand die Möglichkeit, von einem Amino-hydroazulen zum entsprechenden Aminoazulen zu gelangen nur bei starker Herabsetzung der Dehydrierungstemperatur. Nun war es uns bereits früher, ausgehend vom Fluoren, vom 1,2-Benzfluoren und ähnlichen kondensierten aromatischen Verbindungen wiederholt gelungen, bei verhältnismäßig niedrigen Temperaturen von etwa 180—190°, ohne zusätzliche dehydrierende Mittel oder Katalysatoren, die Dehydrierung der Umsetzungsprodukte der Buchner-Reaktion zu den entsprechenden tri- und tetracyclischen Azulenen zu bewirken. Hierbei war entweder eine Disproportionierung

¹⁾ Am. Soc. 72, 3824 (1950).

²⁾ B. 81, 38 (1948); A. 564, 43 (1949); A. 572, 165 (1951).

³⁾ A. 566, 89 (1950).

des Anlagerungsproduktes erfolgt, oder ein Reaktionsteilnehmer, oder -produkt diente als Wasserstoffacceptor. Wir nahmen daher die gleiche Abwandlung an Amino-fluorenen vor. Da Verbindungen mit primärer Aminogruppe für Umsetzungen mit Diazoessigester ungeeignet sind, stellten wir das noch unbekannte 9-Diäthylamino-fluoren (IV) nach Wittig und Nagel⁴⁾ aus 9-Bromfluoren und Diäthylamin her, wobei wir die Bromierung des Fluorens in Tetrachlorkohlenstoff unter Zusatz von Trichlorphenol als Katalysator und Bestrahlung mit UV-Licht in 2 $\frac{1}{2}$, statt in 6 Stunden und in der gleichen Ausbeute wie Wittig und Vidal⁵⁾ durchführen konnten. Wir weisen nochmals auf die äußerst unangenehme Eigenschaft des 9-Bromfluorens hin, schwierig heilende Exantheme im Gesicht und an den Händen hervorzurufen.

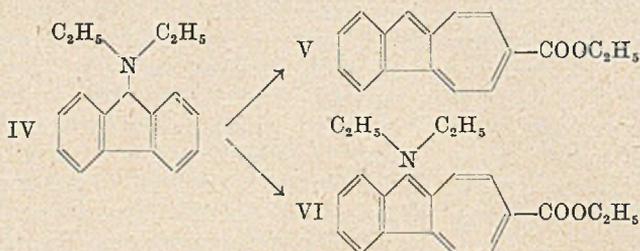
Das 9-Diäthylaminofluoren (IV) setzte sich bei 135° mit Diazoessigester unter Stickstoffentwicklung um. Nach folgendem Erhitzen auf 180° und Vakuumdestillation konnten aus der Cyclohexanlösung des Destillates durch fraktioniertes Ausziehen mit Phosphorsäure und Chromatographieren über Aluminiumoxyd-Brockmann 2 Azulen-Derivate abgetrennt und gereinigt werden: 1. ein stickstofffreies Azulen (V), dessen Übereinstimmung mit dem früher aus Fluoren durch Buchner-Synthese dargestellten 1,2-Benzazulen-6-carbonsäureester²⁾ durch Absorptionsspektrum im sichtbaren Gebiet und durch Mischschmp. bewiesen werden konnte und 2. ein stärker basisches Azulen, das dadurch von braunen Verunreinigungen abgetrennt werden konnte, daß es in Cyclohexanlösung in der Aluminiumoxyd-Säule schneller als letztere in Form einer grünen Zone wanderte. Seine Lösung blieb auch nach 8-maligem Chromatographieren tief-hellgrün, doch konnte es nicht kristallisiert erhalten werden. Es wurde durch ein in schwarzgrünen Nadelchen kristallisierendes Pikrat charakterisiert und stellt nach der Analyse dieses Pikrates und seinem UV-Absorptionsspektrum (Fig. 1, Kurve 1) in Pentan, das die charakteristische Azulenkurve zeigt, den gesuchten 3-Diäthylamino-1,2-benzazulen-carbonsäure-äthylester (VI) dar. Ebenso wie der früher beschriebene Aza-1,2-benzazulen-carbonsäureester⁶⁾ ist auch dieser Ester gegen Sauerstoff und helles Licht sehr unbeständig, so daß alle Operationen bei seiner Reinigung in schwachem Licht ausgeführt werden mußten. Der Ester VI ist das zweite synthetische Azulenderivat, das mit grüner Farbe löslich ist (Absorptionsspektrum im sichtbaren Gebiet Fig. 2, Kurve 2). Seine Verseifung und Decarboxylierung zum Aminoazulen gelang infolge seiner großen Empfindlichkeit bisher

⁴⁾ B. 83, 109 (1950).

⁵⁾ B. 81, 368 (1948).

⁶⁾ A. 574, 54 (1951).

noch nicht. Er ist erwartungsgemäß stärker basisch als die bisher untersuchten Azulen-Abkömmlinge.



Der Ester wanderte aus der grünen Cyclohexanlösung mit blauer Farbe in Essigsäure (Absorptionsspektrum im sichtbaren Gebiet Fig. 2, Kurve 3) mit hellblauer Farbe in konz. wäßrige Oxalsäurelösung, mit grünblauer in verd. Salzsäure und mit tiefgrüner in Phosphorsäurelösung. Die Herausarbeitung der betreffenden Salze gelang uns nicht. Beim Stehen der Lösungen bzw. des Chromatogramms in der Säule zeigten sich öfters Farbumschläge von grün nach blau, deren Natur noch ungeklärt ist.

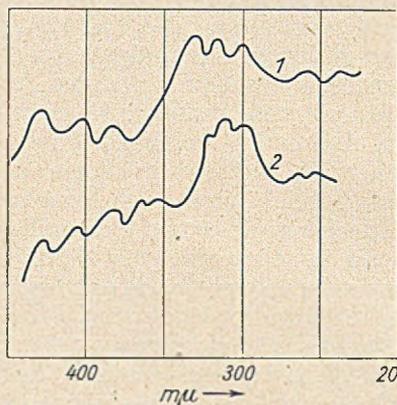


Fig. 1

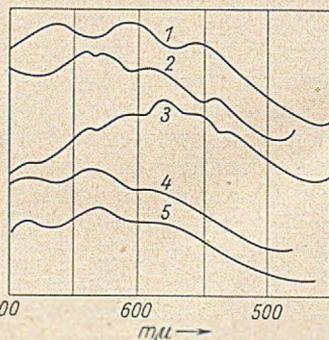


Fig. 2

Fig. 1. UV-Absorptionsspektren

1. 3-Diäthylamino-1,2-benzazulen-carbonsäure-äthylester
2. 3-(β -Diäthylaminoäthyl)-benzazulen-carbonsäure-äthylester

Fig. 2. Absorptionsspektren im Sichtbaren

1. 1,2-Benzazulen-6-carbonsäure-äthylester
2. 3-Diäthylamino-1,2-benzazulen-carbonsäure-äthylester VI
3. VI in konz. Essigsäure
4. 3-(β -Diäthylaminoäthyl)-1,2-benzazulen-carbonsäure-ester IX
5. 3-Äthyl-1,2-benzazulen-carbonsäure-äthylester VIII

Die Absorptionskurve des Aminoesters IX im UV-Gebiet (Fig. 1, Kurve 2) zeigte den typischen Azulenverlauf. Unerwarteterweise fand im sichtbaren Gebiet (Fig. 2, Kurve 4) eine viel stärkere Verschiebung der Absorptionsbanden nach längeren Wellen statt, als einer einfachen Alkylsubstitution in 3-Stellung entspricht. Die Farbe der Lösungen des Aminoesters IX in den gebräuchlichen Lösungsmitteln ist ein grünliches Blau und wird beim stärkeren Verdünnen fast grün. Da eine wesentliche Änderung der Elektronenverteilung des Azulenrestes unter dem Einfluß der Aminogruppe über die dazwischengeschaltete Äthylengruppe hinweg nicht in Frage kommen dürfte, so muß mit einer ungeradzahligen Stellung der Estergruppe an C₅, oder wahrscheinlicher an C₇, entsprechend Formel IX gerechnet werden. Die Entscheidung kann nur durch die bisher noch nicht erreichte Verseifung des Esters und Decarboxylierung zum freien Amino-azulen getroffen werden.

Für Unterstützung der Arbeit sind wir dem Leunawerk, für die Anfertigung der Spektren der Agfa-Wolven und dem Leunawerk zu großem Dank verpflichtet. Die Analysen wurden von R. Martin im mikroanalytischen Laboratorium des Instituts für organische Chemie der Universität Leipzig angefertigt.

Beschreibung der Versuche

A. apo-Aromadendrylamin (II) (mit H. Wetzel)

Aus apo-Aromadendron wurde, wie üblich, das kristallisierte Oxim I vom Schmp. 138° hergestellt. 4 g Oxim wurden in siedendem abs. Alkohol ziemlich schnell mit 12 g metall. Natrium reduziert. Aus dem mit Eis zersetzten Reduktionsgemisch wurde durch erschöpfendes Ausäthern eine bläulich fluoreszierende Flüssigkeit vom Sdp. 139—140°/12 in einer Ausbeute von 74% erhalten, die bei -15° nicht erstarrte, an der Luft CO₂ anzog und gallertartige Konsistenz annahm.

$$d_4^{20} 0,9379; \quad n_D^{20} 1,49668; \quad \alpha_D^{20} -56,65^\circ.$$

Benzoylderivat. Aus Amin und Benzoylchlorid in Pyridinlösung; aus Methanol oder Essigester lange seidengänzende Nadeln vom Schmp. 213—214°.

$C_{21}H_{29}ON$ (311,45)	Ber. C 80,98	H 9,39	N 4,50
	Gef. » 81,42	» 8,98	» 4,72

Oxalat. Beim Versetzen desamins mit überschüssiger wäßriger Oxalsäurelösung und Umkristallisieren des ausgefallenen dichten, weißen Niederschlags aus heißem Wasser in Form seidengänzender Nadeln vom Schmp. 164—165°.

$C_{16}H_{25}O_5N$ (315,40)	Ber. N 4,44
	Gef. » 4,62

Hydrochlorid aus Amin und konz. Salzsäure; aus heißem Wasser in farblosen, beim Erhitzen sublimierenden Nadeln, die im zugeschmolzenen Röhrchen bei 283—284° schmolzen.

Dehydrierung des apo-Aromadendrylamins II

Wurde das Amin mit Palladium-Tierkohle oder Selen auf 300° erhitzt, dann wurde Ammoniak abgespalten. Das tiefblaue Wasserdampfdestillat war in verd. Mineralsäuren unlöslich. Das gebildete Azulen konnte durch 80-proc. Phosphorsäure ausgezogen und durch Chromatographieren über Aluminiumoxyd-Brock-

mann gereinigt werden und ließ sich in ein Trinitrobenzolat vom Schmp. 141° überführen, das mit dem Trinitrobenzolat des 1-Methyl-7-isopropyl-azulens der Selendehydrierung vom apo-Aromadendrol⁸⁾ keine Depression ergab.

B. 9-N-Diäthylamino-fluoren (IV) (mit H. Böhm u. W. Ziegenbein)

In die Lösung von 100 g 9-Bromfluoren in 350 ccm Nitromethan wurden 60 g Diäthylamin so eingetropft, daß die Temperatur 35—40° betrug. Bei dieser Temperatur wurde das rubinrote Reaktionsprodukt 1½ Stunden gehalten. Dann wurde das Lösungsmittel i. V. abdestilliert. Nach Lösen des krist. Rückstandes in der eben notwendigen Menge 2n-Salzsäure, Ausäthern, Alkalischemachen der Salzlösung mit 2n-Lauge und Ausschütteln der freien Base mit Äther ging der Ätherrückstand unter Stickstoff bei 137°/1,5 als farbloses, schnell gelb werdendes Öl von basischem Geruch über, das beim Abkühlen zu Kristallen vom Schmp. 7° erstarrte (Ausbeute 68,5%) d_4^{20} 1,0440; n_D^{20} 1,5912.

$C_{17}H_{19}N$ (237,3)	Ber. C 86,03	H 8,08	N 5,89
	Gef. » 86,37, 86,19	» 7,82, 7,93	» 5,76, 5,62

Pikrat. Aus äquimol. Mengen von Amin IV und Pikrinsäure; nach 2-maligem Umkristallisieren aus abs. Alkohol gelbe Stäbchen vom Schmp. 151—152°.

$C_{23}H_{25}O_7N_4$ (469,5)	Ber. N 12,01
	Gef. » 12,29

Hydrobromid. Durch Lösen der Base in wäßriger HBr; beim Stehen Abscheidung großer Kristalle vom Schmp. 204—205°.

$C_{17}H_{20}NBr$ (318,5)	Ber. N 4,40
	Gef. » 4,78

3-Diäthylamino-1,2-benzazulen-carbonsäure-äthylester (VI) (H. Bö. u. W. Z.)]]

In 3 Anteile der Base IV von je 22 g wurden bei 135° innerhalb einer Stunde je 10 g Diazoessigeste eingetropft und je 1 Stunde auf 180° erhitzt, wobei 95% d. Th. an Stickstoff entbunden wurden. Durch fraktionierte Destillation wurden je Ansatz 8 g Ausgangsbasis zurückgewonnen. Die vereinigten Anteile wurden nochmals auf die gleiche Art umgesetzt. Die höhersiedenden Fraktionen gingen von 135—200°/1,5 über und zwar zunächst mit grüner, dann brauner Farbe. Das Reaktionsprodukt wurde in Cyclohexan gelöst mit 84-proc. Phosphorsäure ausgeschüttelt. Die Phosphorsäure-Lösung wurde durch Extraktion mit Cyclohexan von neutralen Anteilen befreit, in denen der stickstofffreie Azulenester V (s. u.) enthalten war. Das Phosphorsäure-Adukt wurde unter Eiszusatz mit 2n-Sodalösung versetzt. Bei p_{11} 3,5 wurden aus der nunmehr tiefgrünen Lösung durch Ausschütteln mit Cyclohexan grüne Anteile ausgezogen. Beim Chromatographieren dieser Lösung über aktiviertes Aluminiumoxyd bildete sich eine grüne, ziemlich schnell wandernde Zone, die als bläulich-grüne Lösung austrat, während braune Produkte in der Säule verblieben. Der Rückstand des Durchlaufs bildete eine grüne Masse.

$C_{21}H_{23}O_2N$ (321,40)	Ber. C 78,47	H 7,21	N 4,36
	Gef. » 78,87	» 7,47	» 4,56

Pikrat. Eine Probe wurde durch kurzes Aufkochen mit einer unterschüssigen Lösung von Pikrinsäure in abs. Alkohol in das Pikrat übergeführt, das sich in schwarzgrünen Nadelchen ausschied und nach 2-maligem Umkristallisieren aus Feinsprit bei 177—179° schmolz.

$C_{27}H_{26}O_9N_4$ (550,5)	Ber. C 58,95	H 4,78	N 10,17
	Gef. » 59,28	» 4,61	» 10,08

Alle Operationen wurden bei schwachem Licht, oder im Dunkeln durchgeführt.

⁸⁾ W. Treibs und H. M. Barchet, A. 566, 89 (1950).

1,2-Benzazulen-6-carbonsäure-äthylester (V)

[Die beim Ausschütteln mit Phosphorsäure verbliebene Cyclohexanlösung (s. o.) wurde mehrmals über Aluminiumoxyd chromatographiert, wobei schließlich eine langsam wandernde grüne Zone entstand, die nach dem Eluieren eine blaue Lösung ergab. Aus letzterer schieden sich nach starkem Einengen grüne Kristalle aus, die nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 172° schmolzen, und nach Mischschmp. und Absorptionsspektrum mit dem Einwirkungsprodukt vom Diazoessigester auf Fluoren²⁾ identisch waren.]

C. 3-(β -Diäthylaminoäthyl)-1,2-benzazulen-carbonsäure-äthylester (IX) (mit W. Ziegenbein)

Das 9-(β -Diäthylaminoäthyl)-fluoren (VII), wurde nach O. Eisleb⁷⁾ erhalten. In 2 Portionen der Base von je 30 g wurden bei 135—140° innerhalb einer Stunde je 13 g Diazoessigester eingetrocknet und 1 Stunde lang auf 180° erhitzt. Aus dem vereinigten dunkelbraunen Reaktionsprodukt wurden 36 g unverändertes Amin durch Fraktionieren bei 1,5 mm unter Stickstoff zurückgewonnen und erneut auf die gleiche Art mit Diazoessigester umgesetzt. Insgesamt wurden 28 g destillierbares, braungrünes, viskoses Reaktionsprodukt erhalten, das in Petroläther gelöst über Aluminiumoxyd-Brockmann im Durchlauf chromatographiert zunächst als braune, dann als grünblaue, dann als orange-farbige und schließlich als blaugrüne Lösung austrat. Letztere Lösung enthielt das gesuchte Amino-azulen IX, das also im Gegensatz zum Amino-azulen VI viel langsamer wanderte als die Verunreinigungen, und dessen Haftfestigkeit in der Säule mit wachsender Reinheit stark zunahm. Nach 10-maligem Chromatographieren wurden schließlich 130 mg eines blauen Öls erhalten.

$C_{23}H_{27}O_2N$ (349,45)	Ber. C 79,05	H 7,79	N 4,01
	Gef. » 79,43	» 7,86	» 4,03

Oxalat. Aus ätherischer Lösung fiel mit wasserfreier Oxalsäure das Oxalat als voluminöses grünes Pulver vom Schmp. 160,5—162° aus.

3-Äthyl-1,2-benzazulen-carbonsäure-äthylester (VIII)

Aus den säure-unlöslichen Anteilen der Umsetzung wurde durch oftmaliges Chromatographieren über Al_2O_3 ein stickstofffreier, öliges Azulen-ester gewonnen, der bisher noch nicht kristallisiert erhalten werden konnte und nicht näher untersucht wurde. Nach der Analyse dürfte der Ester VIII vorliegen, der durch Abspaltung von Diäthylamin entstanden ist.

$C_{19}H_{18}O_2$ (278,33)	Ber. C 81,98	H 6,52
	Gef. » 82,00	» 6,95

Über die Giftstoffe des Knollenblätterpilzes VIII*)

Von Theodor Wieland und Günther Schmidt**)

(Unter Mitarbeit von Liselotte Wirth***)

(Aus dem organisch-chemischen Institut der Universität Mainz)

(Mit 8 Figuren im Text)

(Eingegangen am 4. August 1952)

In der VII. Mitteilung dieser Reihe wurde über die Auffindung eines dritten giftigen Prinzips im Saft von grünen Knollenblätterpilzen (*Amanita phalloides* Fr.) berichtet (β -Amanitin), das sich neben dem sehr ähnlich zusammengesetzten α -Amanitin auf Grund seiner Säurenatur papierelektrophoretisch nachweisen ließ. Zahlreiche Versuche, auch die Papierchromatographie in den Dienst der Analyse dieses interessanten Naturstoffgemisches zu stellen, führten damals nicht zum Erfolg. Mittlerweile ist es uns gelungen, ein geeignetes Lösungsmittel aufzufinden, in welchem eine glatte Trennung der drei giftigen Komponenten auf papierchromatographischem Weg ermöglicht wird. Die Übertragung dieses Befundes hat dann zu einer präparativ durchführbaren chromatographischen Auftrennung an einer Cellulosepulver-Säule geführt.

Papierchromatographie der Pilzgifte

Farbreaktionen. Zum Nachweis der drei Giftstoffe können die in Tab. 1 aufgeführten Sprühreagenzien dienen.

Tab. 1

Reagens	Phalloidin	α - und β -Amanitin
1. Folin-Denis-Reagens	blau	blau
2. Millons Reagens	gelbbraun	gelbbraun
3. Ammoniakal-Silberlösung	—	schwarz
4. Diazotierte Sulfanilsäure	gelb	rot
5. KJ-Stärke nach Behandlung des Papierchromatogramms mit Cl_2 -Gas ¹⁾	graublau	graublau
6. Zimtaldehyd-HCl-Gas ²⁾	hellblau	violett

*) VII. Mitteilung; s. Fußnote 2.

**) Dissertation G. Schmidt, Universität Mainz 1952.

***) Am Max-Planck-Institut f. mediz. Forschung, Heidelberg.

¹⁾ H. N. Rydon und P. W. G. Smith, *Nature* **169**, 922 (1952).²⁾ Th. Wieland, *A.* **564**, 152 (1949). Th. Wieland und H. Merz, *Ber.* **85**, 731 (1952).

Reaktion 1, die recht empfindlich ist, hat den Nachteil, daß die ziemlich viskose Lösung sich nur schwer gleichmäßig und dünn aufsprühen läßt. Zudem nimmt auch der substanzfreie Untergrund des Chromatogramms in dem erforderlichen alkalischen Milieu bald eine dunkle Färbung an, die die Erkennung wenig konzentrierter Flecken erschwert. Auch geben verschiedene nichttoxische Inhaltsstoffe des Pilzsaftes positive Reaktion, eine Differenzierung der Giftstoffe ist deshalb mit diesem Reagens nicht möglich. Dasselbe gilt für Reagens 2, dessen Handhabung überdies wegen der Giftigkeit des Hg^{++} nicht unbedenklich erscheint. Reagens 3 spricht nur auf die Amanitine und verschiedene ungiftige Begleiter, nicht aber auf Phalloidin an. Es liefert, besonders wenn man kurz nach dem Besprühen mit Thiosulfatlösung fixiert, scharfe und haltbare Bilder. Allerdings verbietet sich vor seinem Gebrauch die Anwendung ameisensäurehaltiger Lösungsmittel. Reagens 4 ist nur im frisch zubereiteten Zustand mit Erfolg verwendbar und gibt in empfindlicher Reaktion mit den Amanitinen rote Flecken, mit Phalloidin jedoch, und zwar nur beim Vorliegen höherer Konzentration, eine nicht sehr empfindliche gelbe Reaktion. Reagens 5, das erst kürzlich zum Nachweis auch cyclischer Peptide vorgeschlagen wurde, bewährt sich auch hier, erreicht aber in seiner Empfindlichkeit, besonders bei den Amanitinen, nicht diejenige von Zimtaldehyd (Reagens 6). Auch zum Nachweis von Phalloidin ist dieser geeignet, wenn man dafür sorgt, daß mit ihm eine sehr hohe Konzentration von HCl -Gas zur Einwirkung kommt. Phalloidin zeigt sich dann mit gelbbrauner Farbe, die außerhalb der HCl -Atmosphäre in ein leuchtendes, aber flüchtiges Hellblau umschlägt. Es sind so noch 1 γ Amanitin und 10 γ Phalloidin im pfenniggroßen Fleck nachzuweisen. Da ungiftige Begleiter mit demselben Reagens rotbraune, ockerfarbige und gelbe Farbtöne liefern, haben wir fast ausschließlich Zimtaldehyd zum Nachweis der Inhaltsstoffe der Knollenblätterpilze herangezogen.

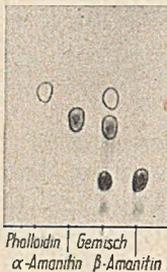


Fig. 1. Papierchromatogramm der Knollenblättertoxine im Lösungsmittel A (s. Text).

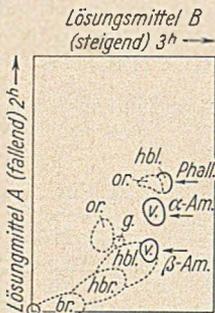


Fig. 2. Zweidimensionales Papierchromatogramm des Pyridin-Extraktes von grünen Knollenblätterpilzen. Mit Zimtaldehyd- HCl . v. = violett, hbl. = hellblau, br. = braun, or. = orange, g. = gelb, hbr. = hellbraun.

Lösungsmittel. Aus einer größeren Anzahl der verschiedensten Lösungsmittel und Kombinationen hat sich die obere Phase der getrennten Emulsion aus 20 Vol. Methyläthylketon, 2 Vol. Aceton und 5 Vol. Wasser (Lösungsmittel A) besonders bewährt. Die darin erhaltenen R_f -Werte sind für Phalloidin 0,50, α -Amanitin 0,41 und β -Amanitin 0,24 (auf Schleicher-Schüll-Papier 2043b). Schon nach 2 Stunden Laufzeit leistet Lösungsmittel A die in Fig. 1 wiedergegebene Trennung.

Ein weiteres, für zweidimensionales Arbeiten verwendetes Lösungsmittel besteht aus einer Mischung von 100 Vol. Äthylformiat, 145 Vol. Aceton und 40 Vol. Wasser (Lösungsmittel B).

Papierchromatographie von rohen Pilzsäften. Im Besitze dieser empfindlichen Nachweis- und Trennungsmethodik wurde nun versucht, im methanolischen Preßsaft eines grünen Knollenblätterpilzes das Vorliegen der drei Giftkomponenten und womöglich noch weiterer bisher unbekannter Stoffe ähnlicher Zusammensetzung nachzuweisen. Dazu wurde der Methanolextrakt i. V. zur Trockene gebracht und im Rückstand mit Pyridin die Peptidfraktion vom Salz (hauptsächlich KCl) abgetrennt. Wie aus Fig. 2 ersichtlich, zeigen sich im zweidimensionalen Chromatogramm einer solchen Lösung neben uncharakteristisch reagierenden Begleitstoffen mit Deutlichkeit nur die 3 bekannten Giftstoffe. Unterzog man die Methanolextrakte der zur präparativen Gewinnung der Gifte in größerer Aktion gesammelten Pilze derselben Analyse, so trat außerdem mit großer Deutlichkeit der Fleck einer neuen Substanz auf, die mit Zimaldehyd-HCl eine rostrote Färbung gibt. Die Suche nach dem Ursprung dieser Verbindung führte zu dem gelben Knollenblätterpilz (*Amanita mappa* Batsch), der besonders in den letzten Jahren sehr viel häufiger als der grüne aufgetreten ist und irrtümlicherweise in die Sammelgefäße gelangte. Das zweidimensionale Papierchromatogramm der Inhaltsstoffe von *Amanita mappa* läßt als Hauptfleck nur die erwähnte Substanz erkennen, die, wie sich später herausgestellt hat, ebenfalls Peptidnatur hat, sich aber im Tierversuch als untoxisch erwies. Von den toxischen Peptiden war auch nicht die Spur zu erkennen (Fig. 3), was mit unserem Befund von der Ungiftigkeit des gelben Knollenblätterpilzes übereinstimmt.

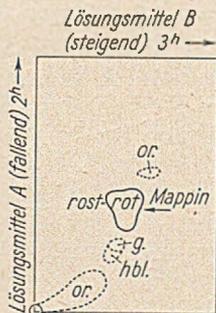


Fig. 3. Zweidimensionales Papierchromatogramm des Pyridin-Extraktes von gelben Knollenblätterpilzen. Zimaldehyd-HCl. Farben s. Fig. 2.

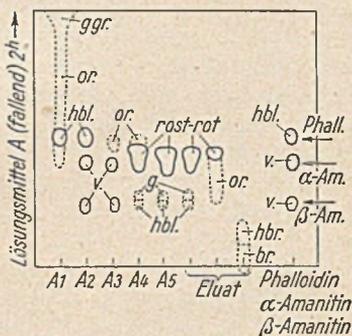


Fig. 4. Papierchromatogramm der an der Cellulosepulver-Säule mit Lösungsmittel B getrennten Fraktionen eines Gemisches von grünen und gelben Knollenblätterpilzen. (Zimaldehyd.)

Gewinnung der reinen Giftstoffe durch Chromatographie an Cellulosepulver

Die bei der papierchromatographischen Analyse gewonnenen Ergebnisse ließen sich in den präparativen Maßstab übertragen.

Zur Aufarbeitung des Mischmaterials wurde das mit Ammonsulfat ausgefällte Primärmaterial zunächst im Lösungsmittel B vom unwirk-

samen Peptid des gelben Knollenblätterpilzes, für das wir den Namen Mappin vorschlagen möchten, abgetrennt. In diesem Lösungsmittel bleibt Mappin hinter der Gesamtheit der Giftstoffe zurück, so daß sich diese in den ersten Fraktionen des Durchlaufs befinden. Der Trenneffekt ist aus dem Papierchromatogramm (Fig. 4) ersichtlich, in dem die durchgelaufenen Fraktionen unter Verwendung von Lösungsmittel A analysiert wurden. Die Fraktionen A 1 und A 2, welche allein das Phalloidin neben α -Amanitin, β -Amanitin und lipoidlöslichen Verunreinigungen enthielten, wurden dann durch neuerliche Chromatographie durch eine Cellulosepulver-Säule mit Lösungsmittel A fraktioniert. Dabei traten die Giftstoffe in der erwarteten Reihenfolge: Phalloidin, α -Amanitin, β -Amanitin im Filtrat auf, von denen Phalloidin und α -Amanitin zur Kristallisation gebracht werden konnten. Ein ähnlicher Versuch lieferte aus 6,75 kg *Amanita phalloides* chromatographisch reine Fraktionen von 100 mg Phalloidin, 150 mg α -Amanitin und 110 mg β -Amanitin, die sich, allerdings nicht verlustfrei, zur Kristallisation bringen ließen. Ein 30 g schweres Pilzexemplar enthält somit rund 1—2 mg Amanitine und etwa 0,5 mg Phalloidin, eine Menge, die, unter Zugrundelegung der dosis letalis bei der Maus, am Menschen eben tödlich wirken könnte.

Zur Konstitution des Phalloidins

Durch H. Wieland und B. Witkop³⁾ ist die Zusammensetzung des cyclischen Peptides genauer analysiert worden. Es wurden damals aus dem Hydrolysat *l*-Cystin (als Oxydationsprodukt des ursprünglich im Hydrolysat vorhandenen Cysteins), *l*-Alanin, *l*- α -Oxytryptophan und *l*-*allo*-Oxyprolin in solchen Mengenverhältnissen isoliert, daß eine Formel des Giftstoffs aufgestellt werden konnte, in welcher die obigen Aminosäuren im Verhältnis 1:2:1:2 enthalten waren.

Die papierchromatographische Analyse eines Phalloidin-Hydrolysats erwies nun, daß außer den genannten Aminosäuren

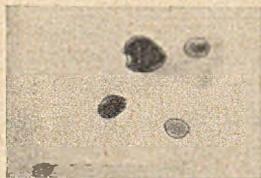


Fig. 5.

Zweidimensionales Papierchromatogramm eines Hydrolysats von Phalloidin (20-proc. HCl, 3 Std.) in Phenol-Wasser (v. l. n. r.) und sek. Butanol-Ameisensäure-Wasser (v. u. n. o.). Aminosäuren v. l. n. r.: Cystin, Threonin, Alanin, *allo*-Oxyprolin, Oxytryptophan.

auch Threonin im Phalloidin enthalten ist (Fig. 5). Über die Identität des außer den bekannten Bausteinen im Chromatogramm enthaltenen Flecks mit Threonin dürfte kein Zweifel bestehen, da er in

³⁾ A. 543, 171 (1940).

zahlreichen Lösungsmitteln im Gemisch mit Threonin an derselben Stelle auftritt. Über die Konfiguration kann allerdings noch keine Aussage gemacht werden. Außerdem bemerkt man neben dem nicht sehr stark hervortretenden Oxytryptophan kleinere Mengen ninhydrin-positiver Zersetzungsprodukte dieser Aminosäure, die gegen den Einfluß heißer Salzsäure — und, wie sich später gezeigt hat, auch anderer Säuren — nicht sehr resistent ist. Nach 20-stündiger Hydrolyse mit 20-proc. HCl bei 100° ist von diesem Baustein im Papierchromatogramm nichts mehr zu erkennen. Gegen Schwefelsäure scheint er beständiger zu sein, da hiermit nach 24-stündiger Hydrolyse noch die Hauptmenge erhalten blieb und zum Teil in kristallisierter Form isoliert werden konnte³⁾.

Wir haben auf drei verschiedene Arten die quantitative Zusammensetzung des Phalloidin-Hydrolysats zu ermitteln versucht. Die retentionsanalytische Auswertung⁴⁾ des Papierchromatogramms (Phenol) ergab in einem von vielen Beispielen ein molares Verhältnis von Cystein/Cystin:Threonin:Alanin:allo-Oxyprolin:Oxytryptophan = 1,37:1,00:2,74:1,08:0,24. Der etwas höhere Wert für die schwefelhaltige Aminosäure dürfte auf die im Chromatogramm an gleicher Stelle befindliche Salzsäure zurückzuführen sein, die ebenfalls Cu⁺⁺ bindet. Der viel zu kleine Oxytryptophan-Wert erklärt sich vielleicht aus einer besonderen Empfindlichkeit dieser Aminosäure gegenüber dem Luftsauerstoff, besonders in Gegenwart des Phenols während der Papierchromatographie, sicher aber aus der während der Hydrolyse erfolgenden Zersetzung. An synthetischem Oxytryptophan, das wir von Herrn Doz. Dr. H. Hellmann, Tübingen, in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt bekamen, läßt sich nämlich papierchromatographisch zeigen, daß beim 4stündigen Erhitzen mit 20-proc. HCl auf 100° eine beträchtliche Menge Alanin entsteht. Dieser Befund vermag vielleicht auch die zwischen 2 und 3 Molen liegenden Werte für Alanin zu erklären. In allen Fällen wurde auf 1 Mol Threonin genau 1 Mol Oxyprolin gefunden, so daß sich aus unseren Analysen ein Molverhältnis 1:1:2:1:(1) ergibt. Wir haben den Gehalt an den drei am einfachsten zu bestimmenden Aminosäuren Threonin, Alanin und Oxyprolin auch auf andere Weise ermittelt: Der Vergleich mit den Fleckengrößen definierter Aminosäuremengen lieferte annähernd dasselbe Molverhältnis, das auch zwischen Threonin und Alanin bei Anwendung der von Boissonnas⁵⁾ empfohlenen spektrophotometrischen Methode gefunden wurde. Immer lag der Wert für Alanin zwischen 2 und 3 Molen bezogen auf 1 Mol Threonin. Es liegt nun nahe, in der von H. Wieland und B. Witkop auf-

⁴⁾ Th. Wieland und E. Fischer, *Naturwiss.* **35**, 29 (1948). Th. Wieland und L. Wirth, *Ang. Ch.* **63**, 171 (1951).

⁵⁾ *Helv.* **33**, 1975 (1950).

gestellten Summenformel 1 Mol *allo*-Oxyprolin durch 1 Mol Threonin zu ersetzen. Bei der bekanntlich schwierigen Isolierung von Threonin, welche diese Oxyssäure erst als eine der letzten Eiweißbausteine aufzufinden gestattet hat, ist es nicht verwunderlich, daß man sie im Phalloidin neben *allo*-Oxyprolin nicht erkannte.

Bildet man aber aus der Münchener Formel ($C_{30}H_{39}O_9N_7S$) durch Ersatz von 1 Mol *allo*-Oxyprolin durch 1 Mol Threonin die modifizierte Summenformel, so resultiert $C_{29}H_{39}O_9N_7S$ ($M = 661$). Dafür werden in den zahlreichen von uns ausgeführten Analysen besonders für N und S viel zu niedrige Werte gefunden. Wir fanden an einem zweimal aus Methanol umkristallisierten und dann im Hochvakuum über P_2O_5 bis zur Gewichtskonstanz getrockneten Präparat C 52,21, H 6,02, N 13,58, S 3,5. Für die C_{29} -Verbindung berechnen sich C 52,65, H 5,90, N 15,83, S 4,84, während sich aus unseren Analysendaten am besten eine Summenformel $C_{40}H_{47}O_{10}N_9S \cdot 4 H_2O$ ($M = 917$) ergibt. Die in einer früheren Arbeit⁶⁾ angegebene Menge von 11,91% Acetyl bei einem acetylierten Phalloidin entspräche dann der Anwesenheit von 3 Acetylgruppen, wenn man die neue Formel zugrunde legt. Die Nacharbeitung der früheren Angaben lieferte ein Acetylderivat gleicher Eigenschaften, das 11,76% Acetyl enthielt; für das Triacetylderivat aus der Verbindung $M = 917$ sind 12,37% Acetyl berechnet.

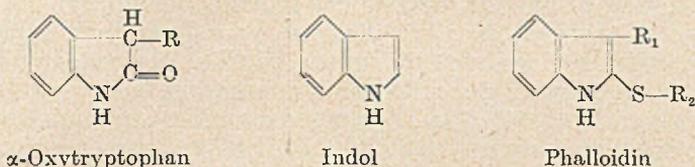
Gewisse Schwierigkeiten bereitet eine Erklärung der so fest gebundenen Wassermoleküle. F. Lynen und U. Wieland⁶⁾ beschreiben, daß das Phalloidin sein Kristallwasser äußerst fest gebunden enthalte, eine Angabe, die später von H. Wieland und B. Witkop³⁾ widerrufen wurde. Wir beobachteten, daß beim Trocknen bei 56° im Hochvakuum (P_2O_5) 8,95%, d. i. etwa 5 Mol Wasser abgespalten werden, die an der Luft rasch wieder angelagert werden. Unsere Formel verlangt, daß zusätzlich 4 Mole Wasser so fest gebunden sind, daß sie sich durch Trocknen nicht entfernen lassen. Aus der Proteinchemie weiß man, daß Eiweißkörper beträchtliche, auch durch schärfstes Trocknen nicht entfernbare Wassermengen enthalten (sog. Strukturwasser), und eigene Erfahrungen mit synthetischen Oligopeptiden haben dies auch an dieser Körperklasse bestätigt.

Zur Bindung des Schwefels. Phalloidin gibt, auch nach Hydrierung mit Natriumamalgam, keine positive Nitroprussidreaktion. Im frisch bereiteten Hydrolysat ist mit dieser Reaktion deutlich Cystein nachweisbar, das man auch findet, wenn man autoxydierte Hydrolysate mit Na-amalgam in Wasser kurz behandelt. Während wir mit der Aufklärung dieser Beobachtung beschäftigt waren, erschien eine Arbeit von Neuberger und Mitarbb.⁷⁾, in der

⁶⁾ A. 533, 93 (1937).

⁷⁾ Cornforth, Dalgliesh und Neuberger, Biochem. J. 48, 598 (1951).

auf Grund spektroskopischer Beobachtungen am synthetisch bereiteten β -Oxindolylalanin (α -Oxytryptophan) wichtige Folgerungen gezogen werden. Die Aminosäure zeigt nämlich ein Maximum der Absorption bei $250 \text{ m}\mu$; in ihm kommt nur der aromatische Ring zum Ausdruck, der heterocyclische Anteil liegt als Lactam vor. Im Gegensatz dazu absorbiert Phalloidin maximal bei $292 \text{ m}\mu$, zeigt also etwas langwelligere Absorption als das Spektrum des Indols mit seinem aromatischem Pyrrolteil. Es wird aus diesem wesentlichen Unterschied der berechnigte Schluß gezogen, daß in der Phalloidinmolekel der Chromophor nicht in der Lactamform vorliege, sondern in α -Stellung mit dem S des Cysteins verknüpft sein müsse.



Zur gleichen Zeit wurde von uns zum Zweck der Entschwefelung Phalloidin mit Raney-Nickel in Alkohol gekocht. Dabei entsteht ein S-freies, ninhydrin-negatives, cyclisches Peptid (Desthiophalloidin), das die Giftigkeit vollständig verloren hat.

Desthiophalloidin gibt nicht mehr die charakteristische Farb-reaktion mit $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-Fe}^{+++}$. Im Gegensatz zum Phalloidin gibt es eine positive Fichtenspanreaktion auf Zeitungspapier (in HCl-Dampf rotlila, in wäßriger konz. HCl blaugrün) und mit Zimtaldehyd-HCl die vom Tryptophan her bekannte intensive Gelbbraunfärbung. Das Absorptionsspektrum zeigt ebenfalls deutlich das Vorliegen eines Indolrings (Fig. 6). Papierchromatographisch läßt sich Desthiophalloidin vom Phalloidin infolge seines größeren R_f -Werts (0,55) im Lösungsmittel A leicht abtrennen. Bei der Papierelektrophorese verhält es sich wie Phalloidin bei allen pH -Werten neutral, hat also wie jenes keine freien Carboxyl- oder Aminogruppen.

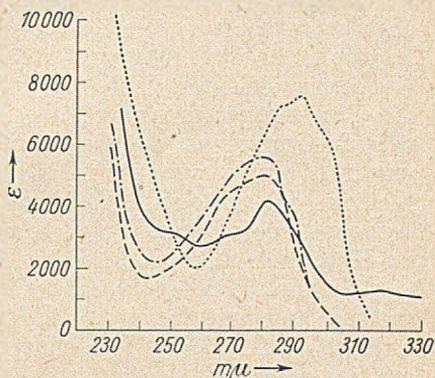


Fig. 6. Absorptionsspektren in Wasser
 ————— Desthiophalloidin
 - - - - - β -Indolyllessigsäure
 - · - · - · Tryptophan
 ········· Phalloidin

Im Hydrolysat mit H_2SO_3 konnte von E. F. Möller mikrobiologisch 1-Tryptophan in einer Menge von 10% nachgewiesen

werden. Die papierchromatographische Analyse erwies ebenfalls eindeutig die Gegenwart dieser Aminosäure (Reaktion mit Zimtaldehyd-HCl). Cystein war nicht mehr nachweisbar, wogegen der Fleck des Alanins deutlich vergrößert erschien. Wir müssen daraus den Schluß ziehen, daß, wie auch Neuberger vermutet, im Phalloidin das Cystein vermittlels seines Schwefels thioamidartig mit dem α -Kohlenstoffatom der Indolkomponente verknüpft ist und erst bei der Hydrolyse unter Hinterlassung eines O-Atoms am Indolring als Sulphydrylgruppe frei wird.

Von besonderem Interesse war es in Anbetracht der neu aufzustellenden Bausteinformel, im Papierchromatogramm nach weiteren Komponenten zu suchen, die für die größere Anzahl von Kohlenstoff- und Stickstoffatomen, für die unsere Analysenwerte sprechen, verantwortlich sein konnten. So wurde, nicht zuletzt wegen der aus den Bausteinanalysen ersichtlichen Alaninmenge von 2—3 Molen, an eine Formel mit 3 Molen Alanin gedacht. Legt man eine solche Zusammensetzung zugrunde, so fehlen aber immer noch etwa 3 C-, 10 H- und 3 O-Atome an einer Summenformel, die den Analyseergebnissen Rechnung trägt. Es wurde versucht, dieses Defizit in Form von Kristall-Methanol durch Mikro-Methoxybestimmung aufzufinden, aber mit negativem Ergebnis. Deshalb rechneten wir mit dem Vorhandensein eines unbekannteren weiteren N-freien Bausteins von etwa der erfordereten Zusammensetzung. In den mit den üblichen Lösungsmitteln (sek. Butanol-Ameisensäure-Wasser, Phenol-Wasser, Pyridin-Essigester-Wasser u. a.) entwickelten Papierchromatogrammen wurde aber keinerlei Anzeichen für einen solchen Baustein wahrgenommen, der sich allerdings den angewandten Nachweismethoden hätte entziehen können. Erst als man das für die Peptid-trennung bewährte Lösungsmittel A anwandte, zeigte sich im Hydrolysat des Desthiophalloidins unter dem am weitesten gewanderten Tryptophan ein deutlicher ninhydrin-positiver Flecken, der die gleiche Position wie nachträglich zugesetztes Oxytryptophan einnahm. Damit war nun wahrscheinlich geworden, daß im Phalloidin 2 Molekeln dieser Aminosäure enthalten sein können, von denen eine in der geschilderten Weise mit Cystein verknüpft, die andere aber mit freiem Oxindolring vorliegen muß. Die Auswirkungen einer solchen Tatsache auf das Ultraviolettpektrum sind nicht ohne weiteres vorauszusehen. Eine Wiederholung der Absorptionsmessung mit dem Beckman-Spektrophotometer hat den in der letzten Mitteilung publizierten Kurvenverlauf bestätigt, in dem beim Maximum der Absorption des β -Oxindolylalanins (250 μ) eher ein Minimum der Absorption zu erkennen ist; doch ist es nicht ausgeschlossen, daß diese Aminosäure in der peptidartigen Anordnung als α -Oxytryptophan vorliegt, das sich spektral ähnlich wie Indol verhalten müßte und bei der Acetylierung eine Acetylgruppe

aufnehmen würde. Der Gehalt an 3 Acetylgruppen, der sich für die neue Phalloidinformel aus der Analyse des Acetylprodukts ergibt, steht mit dieser Vorstellung in Einklang.

Unter Berücksichtigung der neuen Ergebnisse erhält man für das Phalloidin folgende Bausteinverhältnisse:

2 Alanin	C ₆	H ₁₄	O ₄	N ₂	
2 Oxytryptophan	C ₂₂	H ₂₁	O ₆	N ₄	
1 Cystein	C ₃	H ₇	O ₂	N	S
1 <i>allo</i> -Oxyprolin	C ₅	H ₉	O ₃	N	
1 Threonin	C ₄	H ₉	O ₃	N	
Summe	C ₄₀	H ₆₃	O ₁₈	N ₉	S
— 8 H ₂ O + 4 H ₂ O	C ₁₀	H ₅₅	O ₁₄	N ₉	S

Da die cyclische Natur des Peptides, auch aus unseren elektro-phoretischen Versuchen, als erwiesen gelten kann, müssen infolge der Cyclisierung der 7 Aminosäuren 7 Mole Wasser, der Thiolactambindung zusätzlich 1 Mol Wasser, also 8 Mole H₂O weniger als in der Summe der Aminosäuren enthalten sein. 4 Molekeln Wasser, die durch Trocknen nicht zu entfernen sind, liefern schließlich die oben aufgestellte, durch zahlreiche Analysen bestätigte Formel C₄₀H₄₇O₁₀N₉S + 4 H₂O. Daß bei unseren quantitativen Bausteinanalysen nur so wenig an dem in nicht unbeträchtlicher Menge zu erwartenden Oxytryptophan aufgefunden wurde, hat seinen Grund sicherlich in der bedeutenden Empfindlichkeit dieses Indolkörpers.

Wenn man die neue Phalloidin-Formel mit den Ergebnissen der Ultraviolettabsorptionsmessung in Einklang bringen will, so muß man wohl auch für das zweite Oxytryptophan den Chromophor des echten Indolrings annehmen, der als α -Hydroxyindol vorliegt und sich bei etwa der gleichen Wellenlänge an der maximalen Absorption beteiligt. Wir erhalten dann in der Absorptionskurve unter Berücksichtigung des Äquivalentgewichts (= $\frac{1}{2}$ Mol) den in Fig. 7 gezeichneten Verlauf mit einer molaren Extinktion (ϵ) von $7,5 \times 10^3$ bei 292 μ . Diese liegt etwa auf der Höhe anderer Indolderivate, während bei Zugrundelegung

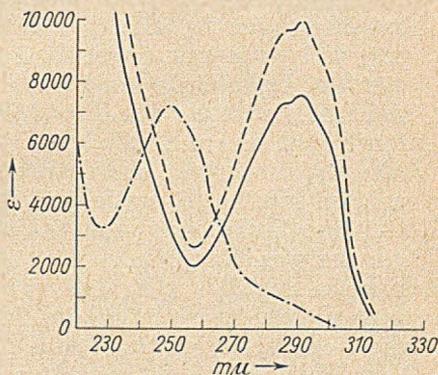


Fig. 7. Absorptionsspektren in Wasser
 ————— Phalloidin (neue Formel, ber. für Äquivalentgew. = 458,5)
 - - - - - Phalloidin (alte Formel, ber. für Molgew. = 661)
 - · - · - · β-Oxindolylalanin

des alten Molgewichts (661) und einer absorbierenden Gruppe ein unverhältnismäßig großer Wert ($\epsilon = 10 \times 10^3$) erhalten würde. Partialhydrolyse des Phalloidins. Um die cyclische Molekel einem systematischen Abbau zugänglich zu machen, haben wir versucht, durch Partialhydrolyse den Peptidring, womöglich nur an einer Stelle, hydrolytisch aufzusprengen. Durch verschiedenartige Anwendung von verd. HCl (2n-HCl, kurzzeitig in der Wärme, konz. HCl über längere Zeit in der Kälte) ist ein schonender Abbau bisher nicht gelungen. Entweder blieb die Molekel unversehrt, oder es trat weitgehender Abbau zu den Aminosäuren ein. Nur ein mit Ninhydrin sich gelb färbendes Dipeptidgemisch konnte gelegentlich im Papierchromatogramm wahrgenommen werden. Bei seiner Hydrolyse entstanden Alanin und *allo*-Oxyprolin, doch wurde auf die eingehendere Untersuchung verzichtet, da man das außerordentlich kostbare Material in einem schonenderen Abbau sinnvoller verbrauchen zu können hoffte. Ein geeigneteres Reagens bot sich in 20-proc. Essigsäure dar, die man 24 Stunden bei 110° zur Einwirkung brachte. Aus dem Partialhydrolysat konnte durch Gegenstromextraktion zwischen Phosphatpuffer vom p_H 3,2 und *n*-Butanol eine stark ninhydrinpositive Substanz abgetrennt werden, die noch starke H_2SO_4 - Fe^{+++} -Reaktion gab, die wir auf die charakteristische α -Thioindolyl-Gruppierung zurückführen möchten; mit 500 γ pro Maus war sie jedoch nicht toxisch. Außerdem war als einzige freie Aminosäure Alanin nachzuweisen.

Die spätere papierchromatographische Untersuchung solcher Spaltansätze zeigte, daß mehrere mit Zimtaldehyd-HCl und Ninhydrin reagierende Peptide entstanden, die sich zum Teil mikropräparativ trennen ließen und anschließend mit HCl hydrolysiert wurden. Dabei zeigte sich, daß das am schnellsten wandernde die gleichen Bausteine wie Phalloidin enthält, die auch in ihrer Konzentration einem Phalloidin-Hydrolysat entsprechen. Im elektrischen Feld zeigt es am Neutralpunkt keine Wanderung und verhält sich bei saurem p_H kationisch, bei alkalischem anionisch. Es stellt also eine Monoamino-monocarboxyl-Verbindung dar, was sich auch aus der positiven Ninhydrinreaktion ergibt. Wir nehmen an, daß hier ein Peptid vorliegt, in welchem eine Bindung des Phalloidins aufgespalten ist, während die charakteristische S-Gruppierung noch darin enthalten ist. Da diesem Produkt die Toxizität fehlt, kann sie beim Phalloidin nicht allein durch die Gruppierung am Indoring bedingt sein. Auch in zwei weniger weit gewanderten Peptiden waren papierchromatographisch die Bausteine des Phalloidins noch aufzufinden, wobei allerdings in der Lage des Oxytryptophan-flecken Veränderungen festgestellt wurden, die auf eine Umwandlung dieser Aminosäure während der Einwirkung der Essigsäure schließen lassen. Ein weiteres Spaltstück mit sehr kleinem R_f -Wert ließ

schließlich Cystein, *allo*-Oxyprolin und Oxytryptophan vermissen, während Threonin und Alanin etwa im Verhältnis 1:1 noch darin aufgefunden wurden. Darüber hinaus waren hier deutlich die Flecken von Serin und Glycin neben einem neuen benachbarten Fleck aufgetreten. Die Erklärung für diese im Phalloidin mit Sicherheit nicht vorgebildeten Aminosäuren ist in der Zersetzung der Oxytryptophan-Bausteine zu suchen.

Synthetisches Oxytryptophan wandelt sich nämlich, wie wir gefunden haben, nach gleichartiger Behandlung mit 20-proc. Essigsäure vollständig in Alanin und Glycin, daneben zum kleineren Teil in eine weitere ninhydrin-positive Substanz kleinen R_f -Werts um. Überraschenderweise ist auch Cystein bei einer solchen Hydrolyse ganz unbeständig und geht quantitativ unter Abscheidung kolloidalen Schwefels in Alanin über. Diese unerwartete Labilität bestimmter Aminosäuren beim Erhitzen mit schwachen Säuren hat sich auch beim Versuch gezeigt, Phalloidin schonend mit schwefliger Säure zu hydrolysieren. Im Anschluß an diese Beobachtungen haben wir ein eingehenderes Studium des Verhaltens der Aminosäuren gegenüber diesen Agenzien begonnen*).

Aus den im Chromatogramm weniger weit wandernden Partialspaltprodukten, die die Hauptmenge darstellen, lassen sich leider durch nachfolgende Totalhydrolyse mit HCl keine bindenden Schlüsse auf die intakte Phalloidinmolekel ziehen; ihre Bausteine haben durch die Essigsäure unübersichtliche Veränderungen erfahren. Das schnellst wandernde Partialhydrolysenprodukt, das uns ein an einer Stelle aufgesprengtes Phalloidin zu sein scheint, in dem noch keine sekundären Veränderungen vorgegangen sind, soll einem systematischen Abbau unterzogen werden, sobald eine ausgiebigere Pilzernte die Isolierung größerer Mengen gestattet.

Über Amanitin

Dem α -Amanitin kommt nach unseren Analysen eine Summenformel von $C_{39}H_{50-52}O_{14}N_{10}S$ ($M=914-16$) zu. Es zerfällt bei der 4stünd. Hydrolyse mit 20-proc. HCl bei 100° in eine Reihe von ninhydrinpositiven Bausteinen, die papierchromatographisch zum großen Teil identifiziert werden konnten. Es ergab sich eindeutig das Vorliegen von Asparaginsäure, Glycin, Oxyprolin (wahrscheinlich die *allo*-Form), Cystein und einer weiteren bisher nicht identifizierbaren Aminosäure. Die bekannten Aminosäuren liegen, wie aus dem Intensitätsvergleich der Flecken in Papierchromatogramm hervorgeht, sehr wahrscheinlich im gleichmolaren Verhältnis (je 1 Baustein) vor. Die reduzierenden Eigenschaften des Toxins

*) Staatsexamensarbeit G. Sitzius, Mainz 1952.

sind bei keinem der Hydrolyseprodukte wiederzufinden, und auch die sehr intensive Farbreaktion mit Zimtaldehyd/HCl ist nach der Hydrolyse verschwunden. Die nicht identifizierte Aminosäure stellt also sicherlich ein Umwandlungsprodukt des im Amanitin eingebauten Bestandteils dar. Aus Materialmangel konnte bisher nicht zu ihrer chromatographisch sicherlich durchzuführenden Isolierung geschritten werden. Indessen können wir auch hier über die Bindungsart des Schwefels einige Aussagen machen. Wie beim Phalloidin läßt sich auch beim α -Amanitin durch Kochen mit Raney-Nickel ein S-freies, im Papierchromatogramm schneller wanderndes Desthio- α -amanitin darstellen, das, wie

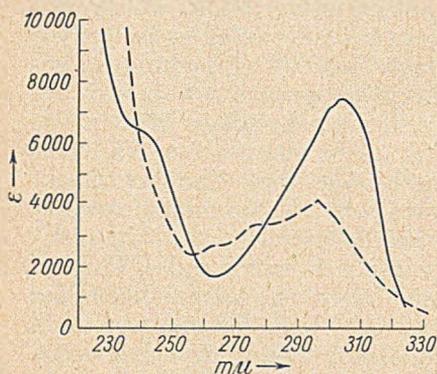


Fig. 8. Absorptionsspektren in Wasser
 ——— α -Amanitin (ber. für Äquivalentgew. = 420,5)
 - - - - - Desthio- α -Amanitin (ber. für M = 850)

seines Gehaltes an Asparaginsäure papierelektrophoretisch neutral ist, können keine freien Carboxylgruppen vorhanden sein.

β -Amanitin, das sich als ziemlich stark sauer erwiesen hat, ist aus denselben Bausteinen zusammengesetzt. Es wurde schon vor längerer Zeit vermutet⁸⁾, daß im α -Amanitin das Amid des β -Amanitins vorliege. Dies hat sich nun durch die Ammoniakbestimmung im Hydrolysat von α -Amanitin beweisen lassen. Dieses enthielt 1,47% N = 1,78% NH₃, für die obige Formel ber. 1,86% NH₃, wenn eine Carbonamidgruppe angenommen wird.

Ähnlich wie beim Phalloidin, so läßt sich auch hier durch Behandeln mit 20-proc. Essigsäure bei 110° eine Partialhydrolyse durchführen, doch genügt hierbei schon 1-stündige Einwirkung. Das Hauptprodukt dieser Hydrolyse zeigt im Papierchromatogramm

⁸⁾ Th. Wieland, Ang. Chem. 61, 452 (1949).

einen sehr kleinen R_f -Wert, was für das Freiwerden von Carboxygruppen spricht. Es gibt noch positive Zimtaldehydreaktion, außerdem Ninhydrinreaktion und zerfällt bei der Hydrolyse in die gleichen Komponenten wie sein Ausgangsmaterial, ist aber im Gegensatz zu diesem nicht mehr toxisch.

Bei der 24-stündigen Einwirkung von kalt gesättigtem Barytwasser bei Zimmertemperatur wird α -Amanitin völlig verändert. Im Papierelektropherogramm tritt jetzt neben langsam wandernden Bruchstücken ein stark saures auf, das sich weit zur Anode bewegt und mit Ninhydrin die für manche Peptide charakteristische Gelbbraunfärbung gibt, die allmählich in eine violette übergeht. Die Zimtaldehydreaktion aller Spaltstücke ist nur noch schwach wahrzunehmen.

Sowohl Phalloidin als auch α -Amanitin und ihre Partialhydrolyseprodukte sind gegen die Einwirkung von Nierenpeptidase und Enzympräparaten aus Schimmelpilz-Mycel völlig resistent, so daß auch hiermit keine Freilegung der empfindlichen Molekülbezirke erreicht werden konnte. In diesem Zusammenhang ist auch erwähnenswert, daß die Toxine das Wachstum von *Streptobact.-plan-tarium* bis zu einer Konzentration von 1 mg/ccm nicht hemmen.

Mappin, das Peptid aus gelben Knollenblätterpilzen

Dieser durch seine intensiv rostrote Zimtaldehydreaktion ausgezeichnete Inhaltsstoff von *Amanita mappa* konnte bisher noch nicht in kristallisierter Form erhalten werden. Wir haben ihn aber aus Papierchromatogrammen in kleiner Menge einheitlich gewonnen und einer vorläufigen Untersuchung unterzogen. Die im Tierversuch mit 1 mg pro Maus unwirksame Verbindung reduziert in der Kälte ammoniakalische Silbernitratlösung. Sie gibt mit Folin-Denis-Reagens Blaufärbung und auf Zeitungspapier in HCl-Dampf eine Lila-, mit wäßriger konz. HCl Blaugrünfärbung. Damit erweist sie sich als nahe verwandt mit den giftigen Peptiden des grünen Knollenblätterpilzes. Mappin ist ebenfalls ein Peptid und zerfällt bei der Hydrolyse mit Salzsäure in mehrere Aminosäuren, die wir papierchromatographisch nachgewiesen haben. Als bekannte traten Asparaginsäure, Serin, Glycin, Threonin, viel Alanin, Oxyprolin und 3 nicht identifizierte ninhydrin-positive Stoffe auf. Cystein ist im Hydrolysat nicht enthalten, das Peptid erwies sich als schwefelfrei.

Bei der Aufarbeitung von gelben Knollenblätterpilzen fiel uns eine N-freie Verbindung in kristallisierter Form an, die die Summenformel $C_6H_{14}O_2$ aufwies und durch ihren Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit authentischem Material als d-Mannit identifi-

ziert werden konnte. Aus 1 kg Frischpilzen wurden 60 mg analysenreine Substanz erhalten. Das Vorkommen dieses Zuckeralkohols in anderen Pilzen ist von verschiedener Seite beschrieben⁹⁾.

Beschreibung der Versuche

Papierchromatographie der Pilzgifte

Die zu untersuchenden Proben werden in soviel Methanol oder Wasser gelöst, daß die Lösung für jede Komponente etwa 0,5-proc. ist. Davon trägt man einen Tropfen von 0,01 cem auf das Papier auf und entwickelt das Chromatogramm nach den üblichen Methoden der Papierchromatographie. Bei zweidimensionalen Chromatogrammen chromatographiert man zuerst 3 Stunden aufsteigend im Lösungsmittel B, dann 2 Stunden absteigend im Lösungsmittel A. Nach Entfernung des Lösungsmittels mit Heißluft besprüht man das Papier mit einer 1-proc. methanolischen Zimtaldehydlösung, läßt es an der Luft trocknen und hängt es dann einige Minuten in eine Atmosphäre von HCl-Gas. Dabei treten die beschriebenen Färbungen auf.

Um vor Beginn der Aufarbeitung der Pilze zu entscheiden, ob das von den Sammelstellen eingehende Pilzgut nur aus grünen Knollenblätterpilzen besteht oder mit gelben vermischt ist, werden aus den 50 Liter fassenden Sammelgefäßen 20 cem der methanolischen Lösung entnommen, filtriert und i. V. zur Trockene gebracht. Der Rückstand wird mit 5 Tropfen trockenem Pyridin verrieben, zentrifugiert, und ein Tropfen dieser Pyridinlösung zweidimensional auf dem Papier chromatographiert. Auf diese Weise ist die Anwesenheit von Amanita mappa leicht festzustellen und auch über einzelne nicht mit Sicherheit auf andre Weise zu identifizierende Pilzexemplare Klarheit zu gewinnen.

Präparative Papierchromatographie

Die Substanztrennung erfolgt in etwa 1 m langen Glasröhren, die am unteren Ende mit einer G 3-Glasfilterplatte abgeschlossen sind. Feinkörniges sauberes Cellulosepulver*) (500 g auf 1 g zu trennendes Substanzgemisch) wird in Aceton suspendiert, durch Vibration fein verteilt und in die Säule gefüllt. Nach dem Absitzen spült man so lange mit dem Lösungsmittel, mit dem chromatographiert werden soll, nach, bis alles Aceton verdrängt ist. Das wasserhaltige Lösungsmittelgemisch bewirkt eine gewisse Quellung der Cellulose, wodurch eine feste gleichmäßige Packung innerhalb der Säule erreicht wird. Das zu trennende Substanzgemisch (z. B. Primärmaterial) wird vorher in möglichst wenig Methanol gelöst und mit der etwa vierfachen Menge Cellulosepulver angeteigt. Nach Abdunsten des Methanols im Vakuumexsikkator bleibt ein dunkel gefärbte Pulver. Dieses wird in wenig von dem Lösungsmittel, das zur Chromatographie dienen soll, suspendiert, vorsichtig auf das obere Ende der Säulenfüllung aufgebracht und mit dem gleichen Lösungsmittel entwickelt. Da die Substanzen weder gefärbt sind noch im UV-Licht Fluoreszenz zeigen, muß der Durchlauf in Fraktionen von ca. 15 cem aufgefangen werden. Von jeder Fraktion fertigt man mit Lösungsmittel A ein eindimensionales Papierchromatogramm an und vereinigt die gleich zusammengesetzten Fraktionen. Nach Beendigung der Fraktionierung wird die Säule mit Methanol erschöpfend eluiert. Das Cellulosepulver läßt sich wieder verwenden, wenn es gut mit Wasser, Methanol und Aceton auf der Nutsche ausgewaschen und dann bei 100° getrocknet wird.

⁹⁾ z. B. Beilstein, 4. Aufl., I, 534.

*) Das Cellulosepulver (BE 20) wurde uns von der Firma Zellstoff-Fabrik Waldhof, Mannheim, freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

Aufarbeitung eines Gemisches von grünen und gelben Knollenblätterpilzen. 31,5 g Primärmaterial (Ernte 1950), das durch Bleiessig- und Ammonsulfatfällung vorgereinigt war, wurde auf 120 g Cellulosepulver aufgezogen und in der beschriebenen Weise an einer Cellulosepulver-Säule von 8 cm Durchm. mit dem Lösungsmittel B fraktioniert. Nach einem Vorlauf von 700 ccm fing man Fraktionen von je 100 ccm auf und vereinigte diejenigen gleicher Zusammensetzung (vgl. Fig. 4). Nach Durchlauf von 2,8 l eluierte man mit 3 l Methanol und brachte die Fraktionen i. V. zur Trockne.

Fraktion	Vol. ccm	Trockengew.
A 1	600	3,364 g
A 2	800	8,854 g
A 3	200	0,673 g
A 4	400	1,165 g
A 5	800	1,704 g
Eluat	3000	6,775 g
		<u>22,535 g</u>

Es wurden also 72% des eingesetzten Primärmaterials zurückgewonnen. Der Rest befand sich in der braun gefärbten oberen Schicht, ließ sich nicht eluieren und wurde verworfen.

Zur Gewinnung des Phalloidins aus Fraktion A 1, die in trockenem Zustand eine schwarzbraune sirupöse Masse darstellte, extrahierte man mit Äther lipidlösliche Bestandteile. Von der ätherunlöslichen Substanz (1,914 g) blieben beim Auslaugen mit Wasser 420 mg ungelöst, der Rest wurde mit Ammonsulfat ausgesalzen (orange gelbe Flocken, 870 mg). Weitere Verunreinigungen (z. B. ein gelb fluoreszierender Stoff von Peptidnatur unbekannter Herkunft) ließen sich durch Adsorption an Kieselgel in Methanol entfernen. Es blieben 475 mg eines hellgelben Pulvers, das nach der papierchromatographischen Analyse ausschließlich aus Phalloidin bestand, aber noch nicht zur Kristallisation zu bringen war. Die kristallisationshemmenden Stoffe lassen sich an Aluminiumoxyd adsorbieren. Man löste in wenig Methanol, filtrierte über etwa 2 g Al_2O_3 (nach Brockmann) und wusch mit 100 ccm Methanol nach. Nach Einengen des Filtrats trat in der Kälte nach Animpfen Kristallisation des Phalloidins ein.

Nach Abtrennung des in Fraktion A 2 anwesenden gelb fluoreszierenden Stoffes durch Adsorption an Kieselgel blieben 3,50 g eines hellbraunen Pulvers übrig, das Phalloidin, α - und β -Amanitin enthielt. Nach Aufziehen auf 12 g Cellulosepulver wurde mit Lösungsmittel C in der Säule chromatographiert (Füllhöhe der Säule 70 cm, Durchm. 5,3 cm). Nach einem Vorlauf von 700 ccm wurden mit einem Fraktor*) 260 Fraktionen zu je 12 ccm aufgefangen. Anschließend eluierte man mit 2 l Methanol. Die gleich zusammengesetzten Fraktionen wurden i. V. zur Trockne gebracht.

Fraktion B 24—65, mit Methanol über sehr wenig Aluminiumoxyd filtriert, kristallisierte nach Animpfen im Eisschrank in kurzer Zeit zu einem dicken Kristallbrei. Insgesamt (mit dem Phalloidin aus Fraktion A 1) wurden 196 mg kristallisiertes Phalloidin erhalten. Aus der dunkelrot gefärbten Mutterlauge ließ sich nach fraktionierter Ammonsulfatfällung eine weitere geringe Menge Phalloidin abscheiden und dann kristallisieren. Fraktion B 73—120 ergab,

*) E. Fischer, Chem.-Ing. Techn. im Druck.

Fraktion	Inhaltsstoff	Trockengew.
B 1—23	Vorlauf	50 mg
B 24—65	Phalloidin	824 mg
B 66—72	Phalloidin + α -Amanitin . . .	67 mg
B 73—120	α -Amanitin	663 mg
B 121—190	α -Amanitin + β -Amanitin . .	565 mg
B 191—220	β -Amanitin	623 mg
B 221—260	Keine Giftstoffe	340 mg
Eluat	Keine Giftstoffe	330 mg
		3262 mg

gleich vorbehandelt wie die Phalloidin-Fraktion, 109 mg kristallisiertes α -Amanitin. Das β -Amanitin der Fraktion B 191—220 konnte bisher nicht zur Kristallisation gebracht werden.

Aus der Fraktion A 3 ließen sich α - und β -Amanitin von anderen untoxischen Bestandteilen dadurch abtrennen, daß man die in Methanol gelöste Fraktion auf der Nutsche über 10 g Kieselgel saugte und solange mit Methanol nachwusch, bis die Waschlösung keine violette Zimtaldehydreaktion mehr gab. Das Filtrat (gelbe Lösung) enthielt ein Gemisch von 275 mg α - und β -Amanitin.

Die Fraktionen A 4 und A 5 enthielten keine toxischen Bestandteile, sondern fast ausschließlich die Inhaltsstoffe des gelben Knollenblätterpilzes.

Aufarbeitung von grünen Knollenblätterpilzen

Als Gesamternte des Herbstes 1951 standen nur 6,75 kg Frischpilze zur Verfügung, die sofort nach dem Sammeln in Methanol eingelegt waren. Der Preßsaft wurde unter mehrmaliger Zugabe von Methanol i. V. eingengt und vom methanolunlöslichen Rückstand abdekantiert. Die i. V. bis fast zur Trockene gebrachte methanolische Lösung versetzte man mit 200 ccm Pyridin und trennte von dem ausgefallenen unwirksamen Niederschlag ab. Nach Abdampfen des Pyridins i. V. blieben 60 g eines braunen Sirups. Dieser wurde nun in ein Gemisch aus 20 Vol. Methyläthylketon, 6 Vol. Aceton und 5 Vol. Wasser (Lösungsmittel C) an 500 g Cellulosepulver bis zum Austreten des am langsamsten wandernden β -Amanitins chromatographiert, wobei die Ballaststoffe zum großen Teil in der Säule zurückblieben. Das Filtrat dampfte man i. V. bis fast zur Trockene und versetzte dann nach und nach mit der zehnfachen Menge Aceton. Es fielen 14 g eines gelbbraunen Pulvers aus, das abgesaugt und mit Aceton gewaschen wurde, und das die Toxine enthielt. Durch Aussalzen mit Ammonsulfat aus konz. wäßriger Lösung erhielt man 783 mg eines schon recht gut vorgereinigten Gemisches von Phalloidin, α - und β -Amanitin. Dieses wurde nun in der üblichen Weise auf Cellulosepulver aufgezogen und an einer Cellulosepulver-Säule (Füllhöhe 72 cm, Durchm. 5,3 cm) im Lösungsmittel C chromatographiert. Nachdem der Durchlauf anfangs, schwach mit Zimtaldehyd-HCl zu reagieren, wurden 100 Fraktionen zu je 12 ccm aufgefangen, und die Säule anschließend mit 2 l Methanol eluiert. Jede der Fraktionen wurde papierchromatographisch geprüft, gleiche Fraktionen wurden vereinigt.

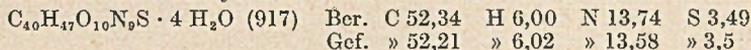
Die papierchromatographisch reinen Fraktionen 6—16, 21—24 und 50—100 wurden nach dem Eindampfen i. V. in je 2 ccm Methanol aufgenommen und über 2 g Al_2O_3 (nach Brockmann) filtriert. Nun wusch man mit 100 ccm Methanol

Fraktion	Inhaltsstoff	Trockengew.
C 1— 5	Vorlauf (Rf-Werte > 0,5) . . .	133 mg
C 6— 16	Phalloidin	90 mg
C 17— 20	Phalloidin + α -Amanitin . . .	55 mg
C 21— 41	α -Amanitin	130 mg
C 42— 49	α -Amanitin + β -Amanitin . .	25 mg
C 50—100	β -Amanitin	104 mg
Eluat		<u>200 mg</u>
		737 mg

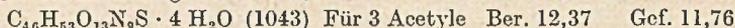
aus, dampfte die Lösungen zur Trockene und nahm in der vierfachen Menge Methanol auf. Während die β -Amanitin-Fraktion noch nicht zur Kristallisation zu bringen war, konnten bei dieser Aufarbeitung 25 mg kristallisiertes Phalloidin und 31 mg reines kristallisiertes α -Amanitin erhalten werden.

Phalloidin

Ein zweimal aus Methanol umkristallisiertes Präparat wurde bei 56° im Hochvakuum über P_2O_5 bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. An der Luft nahm es 8,95% Wasser auf. Die Analysenwerte sind für die wasserfreie Substanz berechnet .



Acetylderivat. Es wurde nach den Angaben von F. Lynen und U. Wieland⁶⁾ dargestellt. Zimtaldehydreaktion und Reaktion mit $H_2SO_4 + Fe^{+++}$ wie Phalloidin. Rf-Wert in Lösungsmittel A: 0,85.



Hydrolyse. 5 mg Phalloidin werden mit 0,5 ccm reiner 20-proc. HCl 4 Stunden bei 100° im zugeschmolzenen Röhrchen erhitzt. Nach Erkalten wird die Lösung über KOH im Vakuumexsikkator zur Trockene gebracht und dann in 2 Tropfen Wasser aufgenommen. Das Hydrolysat ist schwach gelblich gefärbt. Zur zweidimensionalen Papierchromatographie der Aminosäuren wurden in der einen Richtung ein Gemisch aus 75 Vol. sek. Butanol, 15 Vol. 85-proc. Ameisensäure, 10 Vol. Wasser (absteigend, 36 Stunden) und in der anderen Richtung 80 g Phenol, 20% Wasser (absteigend, 16 Stunden) benutzt. Sichtbar machen der Flecken mit Ninhydrin.

Quantitative Untersuchungen am Hydrolysat

a) *Retentionsanalytisch.* Das streifenförmig auf dem Papier aufgetragene Hydrolysat wird in Phenol chromatographiert und in üblicher Weise⁴⁾ ausgewertet. Die ausplanimetrierten Flächen der Aminosäurelücken von Cystin (Cystein), Threonin, Alanin, Oxyprolin und Oxytryptophan verhielten sich (in willkürliche Maßeinheiten) wie 178:130:357:141:31 entsprechend einem molaren Verhältnis von 1,37:1,00:2,74:1,08:0,24.

b) *spektrophotometrisch nach Boissonnas⁵⁾.* Mit eingewogenen Mengen von Threonin und Alanin wurde eine *Eichkurve* aufgestellt. Nach dieser enthielt ein Phalloidin-Hydrolysat 32 γ Threonin und 68 γ Alanin. Dies entspricht einem molaren Verhältnis dieser beiden Aminosäuren von 1,00:2,84.

c) *Durch Vergleich der Fleckengrößen* auf dem Papierchromatogramm. Während die Flecken von Threonin und Oxyprolin auf dem zweidim. Chromatogramm

des Phalloidin-Hydrolysats nahezu gleich groß waren, war der Fleck des Alanin wesentlich größer. Die Flächen der Flecken wurden genau ausplanimetriert und mit denen auf einem analog hergestellten Papierchromatogramm mit eingewogenen Aminosäuren verglichen. Bezogen auf 1 Mol Threonin = 1,000 war die Fläche des Alaninflecks von 2 Molen 1,456, von 3 Molen 1,655 und vom Alanin des Phalloidinhydrolysats 1,701. Nach dieser groben Bestimmungsmethode kommen im Phalloidin auf 1 Mol Threonin etwa 3 Mole Alanin.

Desthiophalloidin. 20 mg Phalloidin werden in 20 ccm 80-proc. Äthylalkohol gelöst. Man gibt 1 g Raney-Nickel zu, das vorher viermal je eine Stunde lang mit frischem 80-proc. C_2H_5OH ausgekocht worden war. Diese Lösung erhitzt man 4 Stunden unter Rückfluß auf dem Wasserbad zum Sieden und filtriert dann vom Nickel ab. Das i. V. zur Trockene gebrachte Filtrat wurde in 10 ccm Wasser aufgenommen und in der Wärme tropfenweise mit einer 1-proc. alkohol. Dimethylglyoxim-Lösung versetzt. Nach Absaugen des geringen Niederschlages von Dimethylglyoxim-Nickel und Auswaschen mit Wasser erhielt man eine farblose Lösung, die mit Zimtaldehyd/HCl eine gelbbraune Färbung gab. Man brachte i. V. zur Trockene und verrieb den fast farblosen Rückstand mit trockenem Aceton, bis alles überschüssige Dimethylglyoxim in Lösung gegangen war. Das ungelöst gebliebene Peptid wurde abgesaugt und mit Aceton gewaschen. Ausbeute 9,8 mg. Es ist mit 500 γ pro Maus nicht toxisch.

Hydrolyse des Desthiophalloidin. 2 mg Desthiophalloidin wurden mit 0,2 ccm 20-proc. HCl 4 Stunden bei 100° hydrolysiert, über KOH getrocknet und in 1 Tropfen Wasser aufgenommen. Im zweidimensionalen Chromatogramm ließen sich Alanin, Threonin und Oxyprolin nachweisen, der Cystin-Fleck des Phalloidins war verschwunden. Bei der eindimensionalen Chromatographie im Lösungsmittel A blieben Alanin, Threonin und Oxyprolin am oberen Teil der Säule zurück, während 2 ninhydrin-positive Flecken deutlich voneinander getrennt erschienen: Oxytryptophan (sehr schwach) $R_f = 0,15$, Tryptophan (stark) $R_f = 0,25$. Tryptophan ließ sich durch anschließende Behandlung mit Zimtaldehyd/HCl durch die charakteristische Gelbbraunfärbung eindeutig identifizieren. Die Fleckengröße des Threonins im zweidimensionalen Chromatogramm verhielt sich zu der des Alanin wie 1:2,595.

α -Amanitin

Das zweimal aus Methanol umkristallisierte α -Amanitin wurde im Hochvakuum über P_2O_5 bei 56° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Beim Stehen an der Luft nahm es 12,26 % Wasser auf. Die Analysenwerte sind für die wasserfreie Substanz berechnet.

$C_{30}H_{52}O_{14}N_{10}S$ (916)	Ber. C 51,09	H 5,68	N 15,38	S 3,49
	Gef. » 51,14	» 5,66	» 15,36	» 3,60

Hydrolyse. 5 mg α -Amanitin wurden 4 Stunden in 0,5 ccm 20-proc. HCl auf 100° erhitzt, über KOH getrocknet und in 2 Tropfen Wasser aufgenommen. Das Hydrolysat ist grün gefärbt. Zweidimensionale Papierchromatographie in den beim Phalloidinhydrolysat verwendeten Lösungsmitteln ergab eindeutig die Gegenwart von Asparaginsäure, Glycin, Cystein/Cystin, Oxyprolin und einer weiteren Aminosäure mit größerem R_f -Wert. Die unbekannt Aminosäure gibt auf dem Papier keine Färbung mit Zimtaldehyd/HCl.

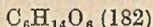
NH_3 -Bestimmung im Hydrolysat. 10,757 mg α -Amanitin (wasserfrei) wurden mit 1,0 ccm 20-proc. HCl 4 Stunden bei 100° hydrolysiert, nach Erkalten in einen Kjeldahlkolben überführt und nach Zusatz von Lauge das Ammoniak in vorgelegte HCl übergetrieben, 10,757 mg Subst.: 1,13 ccm $n/100$ NaOH, gef. N 1,47. Wenn im α -Amanitin 1 Mol Asparaginsäure als Amid vorliegt, errechnet sich ein Gehalt von 1,37 % N.

Desthio- α -amanitin. 20 mg α -Amanitin wurden in der gleichen Weise, wie beim Desthiophalloidin beschrieben, verarbeitet. Ausbeute 12,1 mg. R_f-Wert im Lösungsmittel A: 0,47. Das Produkt gab pos. Zimtaldehyd- und Fichtenspanreaktion und erwies sich mit 500 γ /Maus als untoxisch.

Partialhydrolyse. 10 mg α -Amanitin wurden mit 1,0 cem 20-proc. Essigsäure in geschlossenem Rohr 1 Stunde auf 110° erhitzt. Nach Trocknen über KOH nahm man in 5 Tropfen Wasser auf. Bei der eindimensionalen Papierchromatographie im Lösungsmittel A war außer unverändertem α -Amanitin (R_f = 0,41) ein zweiter Fleck mit einem R_f-Wert von 0,07 zu erkennen, der sich sowohl mit Ninhydrin als auch mit Zimtaldehyd/HCl violett (wie α -Amanitin) färbte. Der Rest des Hydrolysats wurde auf dem Papier in A getrennt und aus dem Chromatogramm mit Wasser eluiert. Das ninhydrin-positive Peptid erwies sich als untoxisch und zerfiel bei der salzsauren Hydrolyse in die gleichen Aminosäuren wie α -Amanitin.

Mappin

1 kg gelbe Knollenblätterpilze wurden zerkleinert in 1 l Methanol eingelegt, am nächsten Tag abgesaugt, abgepresst und gut mit Wasser-Methanol (1:1) gewaschen. Das i. V. zur Trockene gebrachte Filtrat wurde in 20 cem Pyridin aufgenommen und vom Unlöslichen filtriert. Aus der dunkelroten Pyridinlösung schieden sich nach wenigen Tagen farblose Blättchen und Nadeln ab, deren Menge sich in 3 Monaten auf 60 mg vermehrte. Die Kristalle, die in Wasser mit neutraler Reaktion spielend löslich waren, ließen sich aus Methanol, dem einige Tropfen Wasser zugesetzt waren, umkristallisieren. Sie schmolzen bei 165—166° und waren in Alkohol, Pyridin und Äther fast unlöslich.



Ber. C 39,56

H 7,75

Gef. » 39,64

» 7,77

Durch diese Daten, Mischschmelzpunkt und Vergleich der Drehung in Boratlösung wurde die Substanz als d-Mannit identifiziert.

Der Pyridinextrakt wurde i. V. zur Trockene gebracht und in Lösungsmittel C an Cellulosepulver fraktioniert. Die das Mappin enthaltende Fraktion wurde mit Ammonsulfat ausgesalzen und über wenig Al₂O₃ filtriert. Kristallisation konnte nicht erzielt werden. Aus Papierchromatogrammen eluiertes Mappin war mit 1 mg/Maus untoxisch. Es wurde mit 20-proc. HCl 4 Stunden bei 100° hydrolysiert und zeigte dann papierchromatographisch die S. 227 aufgezählten Aminosäuren.

Der Fa. C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim, besonders Herrn Dr. P. Weyland, danken wir für die Bemühungen bei der Beschaffung der Pilze, Herrn Dr. E. F. Möller, Heidelberg, für die mikrobiologischen Tryptophanbestimmungen.

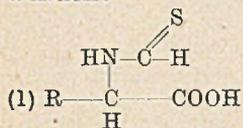
Die Kondensation von Aminosäuren mit Thio-formamid (II. Mitteilung)

Von *Fritz Micheel* und *Wilhelm Flitsch*

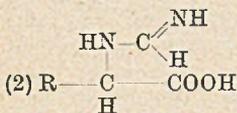
(Aus dem Organ. Chem. Institut der Universität Münster i. Westf.)

(Eingelaufen am 25. Juni 1952)

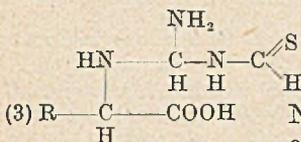
In der ersten Mitteilung¹⁾ wurde über drei verschiedene Typen von Stoffen, die beim Umsatz von Thioformamid mit Aminosäuren auftreten, berichtet, für die folgende Strukturformeln abgeleitet wurden:



Thioformyl-Verbindungen, die beim Histidin, der α -Aminogruppe des Arginins und des Lysins, beim Glykokollester und beim Tetramethyldiamin entstehen;

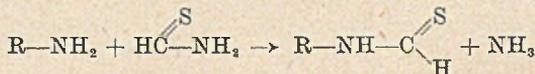


Formimino-derivate, nur beim freien Glykoll erhalten;



N-Thioformyl-ortho-formamidino-derivate, erhalten beim Alanin, Leucin und der ϵ -Aminogruppe des Lysins.

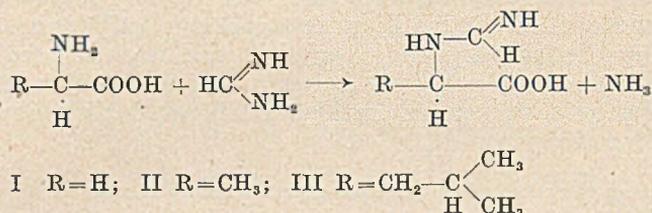
Wir haben die Bildung der Stoffe vom Typ (2) und (3) weiter untersucht und durch den schrittweisen Aufbau der am Stickstoff sitzenden Reste die Formeln auch von der Seite der Synthese her gesichert. Die Bildung der Thioformyl-Verbindungen (1) tritt nur bei solchen Aminen und Aminosäuren auf, die eine freie, nicht als Zwitterion vorhandene NH_2 -Gruppe enthalten. Es handelt sich dabei um eine einfache Umamidierung, die schon in der Kälte verläuft.



Die Reaktionen, die zu Stoffen vom Typ (2) und (3) führen, treten bei NH_3^+ -Gruppen auf (Aminosäuren der Zwitterion-Form); und zwar erst bei einer Temperatur von etwa 60°. Da bei dieser

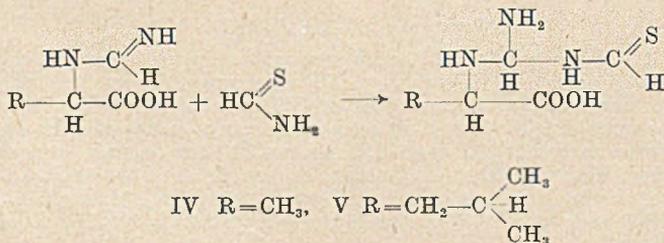
¹⁾ A. 575, 90 (1951).

Temperatur schon die Zersetzung von Thioformamid beginnt und sich bei dieser Ammoniak entwickelt, so schien es möglich, wie schon in der früheren Mitteilung angedeutet wurde, daß dies bei der Gesamtreaktion von Bedeutung ist. Wir vermuteten, daß sich aus Thioformamid und Ammoniak unter Abspaltung von Schwefelwasserstoff zunächst das Formamidin bildet. Die bei der Zersetzung (60°) des Thioformamids im Anschluß an die Ammoniakbildung auftretende Entwicklung von H_2S deutete darauf hin. Es zeigte sich nun, daß in der Tat aus den Aminosäuren Glykokoll, Alanin und Leucin beim Behandeln mit Formamidin-hydrochlorid und Silbercarbonat, Silberoxyd oder Pyridin die betreffenden Formiminoderivate (2) in reiner kristalliner Form erhalten werden.



Das so gewonnene Formimino-glykokoll (I) war identisch mit dem in der früheren Mitteilung beschriebenen aus Glykokoll und Thioformamid bei 60° erhaltenen. Die Formimino-Derivate des Alanins und Leucins können nur auf diesem Wege erhalten werden, da mit Thioformamid seinerzeit lediglich das Endprodukt vom Typ (3) isoliert werden konnte.

Auch die weitere Umwandlung dieser Formimino-Derivate in Stoffe des Typs (3) ließ sich ohne Schwierigkeiten erreichen, und zwar durch Einwirkung von Thioformamid unter Einleiten von wenig Ammoniak. Auf diese Weise wurden aus II und III die N-Thioformyl-ortho-formamidino-Derivate IV und V des Alanins bzw. Leucins erhalten.



Bemerkenswert ist, daß auf diesem Wege aus I ebensowenig wie durch unmittelbare Einwirkung von Thioformamid auf Glykokoll

bei höherer Temperatur (siehe vorige Mitteilung) eine N-Thioformyl-ortho-formamidino-Verbindung erhalten werden kann.

Dieser Unterschied im Verhalten von Glykokoll gegenüber Alanin und Leucin kann zunächst nicht ohne weiteres gedeutet werden.

Die beschriebenen Reaktionsfolgen zeigen also, in welcher Weise sich die Reaktionsprodukte des Typs (2) und (3) bilden und beweisen zugleich die früher ermittelten Formeln dieser Stoffklassen.

Es war zu prüfen, ob das bei der thermischen Zersetzung des Thioformamids auftretende Ammoniak entsprechend dieser Reaktionsfolge in der Tat der Initiator bei den Umsetzungen in Thioformamid ist. Zu diesem Zweck wurden die oben genannten Aminosäuren mit Thioformamid versetzt, kurze Zeit Ammoniak eingeleitet und der Ansatz bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Dabei wurden die Produkte IV und V erhalten und nach der früher beschriebenen Methode¹⁾ isoliert. Leitet man jedoch Ammoniak bis zur Sättigung ein, so wurde beim Alanin daneben das Formamidino-derivat II gewonnen.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Unterstützung unserer Arbeiten.

Beschreibung der Versuche

Das Formamidin wurde nach Pinner²⁾ oder Cornforth³⁾ dargestellt und als Hydrochlorid oder Carbonat zur Anwendung gebracht.

Formimino-glykokoll (I)

1 g Glykokoll, 1 g Formamidin-hydrochlorid und 1,5 g Pyridin werden mit 5 ccm Formamid (als Lösungsmittel) versetzt und 24 Stunden bei 50° aufbewahrt. Sofern das Reaktionsprodukt nicht auskristallisiert, kann es mit Alkohol ausgefällt werden. Umkristallisiert aus Wasser—Alkohol—Äther werden 500—700 mg vom Schmp. 217° (Zers.) erhalten, identisch mit dem früher beschriebenen¹⁾ Produkte. Statt Pyridin kann auch Silberoxyd verwendet werden.

C ₃ H ₆ O ₂ N ₂ (102,09)	Ber.	C 35,30	H 5,92	N 27,45	N (Verseifung)	13,72
	Gef.	» 34,78	» 6,12	» 27,52	»	» 13,67

Formimino-d,l-alanin (II)

300 mg d,l-Alanin werden in 3 ccm Formamid aufgeschlämmt, 300 mg Formamidin-hydrochlorid und Silbercarbonat in geringem Überschuß zugegeben. Bei Verwendung von Pyridin an Stelle von Silbercarbonat tritt nur in geringem Maße Umsetzung ein. Die Reaktion setzt sofort ein und das Reaktionsprodukt wird im Aceton ausgefällt. Ausbeute 135 mg, unl. in allen organ. Lösungsmitteln, z. B. in Äther, Methanol, Äthanol, Aceton, Dioxan, l. l. in Formamid. In Wasser tritt Hydrolyse ein. Bei der alkalischen Verseifung werden gefunden: 12,05% N (Ber. 12,06%) und 0,91 Mol. Ameisensäure (bestimmt als Hg₂Cl₂) Schmp. 184 bis 185° (Zers.).

²⁾ B. 16, 357, 1647 (1883).

³⁾ Chem. Soc. 1947, 101.

Formimino-l-leucin (III)

1 g l-Leucin wird, wie beim Alanin beschrieben, mit Formamidin-hydrochlorid zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsprodukt läßt sich aus Methanol-Aceton umkristallisieren. Ausbeute 0,85 g, Schmp. 220° (Zers.).

C ₇ H ₁₄ O ₂ N ₂ (158,2)	Ber. C 53,14	H 8,92	N 17,71	N (Verseifung) 8,85
	Gef. » 52,80	» 8,60	» 17,70	» » 8,76

N-Thioformyl-ortho-formamidino-d,l-alanin (IV)

400 mg Formimino-d,l-alanin (II) werden mit 2 g geschmolzenem Thioformamid versetzt, dann wird 2—3 Minuten trocknes Ammoniak eingeleitet. Nach einigen Stunden wird aufgearbeitet wie früher¹⁾ beschrieben, jedoch ist beim Umkristallisieren Äthanol-Äther vorzuziehen, da mit Wasser teilweise Hydrolyse eintritt.

C ₃ H ₁₁ O ₂ N ₃ S (177,22)	Ber. N (Verseifung) 15,81	S 18,09
	Gef. » » 16,76	» 17,85

N-Thioformyl-ortho-formamidino-l-leucin (V)

[250 mg Formimino-l-leucin (III) werden mit 2 g Thioformamid versetzt und 10 Min. Ammoniak durchgeleitet. Nach 30 Min. wird die erstarrte Masse nach dem Verfahren der I. Mitteilung¹⁾ aufgearbeitet. Das Produkt wird mehrfach aus Butanol umkristallisiert. Ausbeute 150 mg, Schmp. 165° (Zers.), ebenso Mischschmp.

C ₈ H ₁₇ O ₂ N ₂ S (219,30)	Ber. C 43,81	H 7,81	N 19,16	S 14,62
	Gef. » 43,71	» 7,86	» 19,18	» 14,55

Zur Kenntnis der 1,2,4-Triazolone-(3). II¹⁾.Über Di-[1,2,4-triazolon-(3)-yl]-(5,5')
und 1,2,4-Triazolone-(3)-carbonsäure-(5).

Von Heinz Gehlen

(Aus dem Chemischen Institut
der Pädagogischen Hochschule Potsdam-Sanssouci)

(Eingelaufen am 7. Juli 1952)

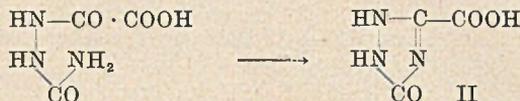
Vor kurzem hat H. Gehlen¹⁾ gezeigt, daß sich allgemein die Acylsemicarbazide durch Erhitzen mit Laugen leicht in die am Kohlenstoffatom 5 substituierten 1,2,4-Triazolone-(3) umwandeln lassen. In der vorliegenden Untersuchung wird diese Reaktion auf das Oxalsäure-disemicarbazid übertragen. Dabei war zu erwarten, daß sich das Di-[1,2,4-triazolon-(3)-yl]-(5,5') (I) bilden würde:



I

¹⁾ I. Mitteil. A. 563, 185 (1949).

In der Tat tritt diese Reaktion ein, wobei sich allerdings I nur als Nebenprodukt bildet (etwa 27% d. Th.), während in größerer Menge (etwa 42% d. Th.) 1,2,4-Triazolon-(3)-carbonsäure-(5) (II) entsteht. Man muß also annehmen, daß der größte Teil des Disemicarbazids zunächst partiell zum Oxalsäuremonosemicarbazid verseift wird, das dann in dem alkalischen Milieu weiterhin unter Ringschluß in II übergeht:



Während I meines Wissens bisher noch nicht beschrieben ist, wurde II schon vor längerer Zeit von Manchot²⁾ auf einem ziemlich langwierigen Wege erhalten, durch Diazotieren der 3-Amino-1,2,4-triazolon-carbonsäure-(5) (III) und Erhitzen der hierbei entstehenden 3-Diazo-1,2,4-triazolon-carbonsäure-(5) mit verd. Schwefelsäure. III kann man dabei bekanntlich entweder durch Einwirkung von starker Kalilauge auf Diazoessigester oder aus Oxalyl-aminoguanidin durch Eindampfen mit Sodalösung gewinnen. Demgegenüber ist die oben angegebene Darstellungsweise für II sehr viel einfacher und macht die 1,2,4-Triazolon-(3)-carbonsäure-(5) nunmehr zu einem leicht zugänglichen Produkt. Da II, wie schon Manchot (l. c.) gezeigt hat, beim Erhitzen über dem Schmelzpunkt nahezu vollständig unter Kohlendioxidabspaltung in 1,2,4-Triazolon-(3) übergeht, ist somit jetzt auch diese Verbindung mit verhältnismäßig guter Ausbeute bequem darstellbar³⁾.

Die beiden Reaktionsprodukte, die gleichzeitig entstehen, können dadurch leicht von einander getrennt werden, daß beim Ansäuern der alkalischen Reaktionslösung I sich schon im Neutralpunkt vollständig abscheidet, während die Triazolon-carbonsäure erst bei deutlich saurer Reaktion ausfällt.

Di-[1,2,4-triazolon-(3)-yl]-(5,5') ist ein weißes, lockeres in Wasser und Säuren unlösliches Pulver. In wäßrigem Ammoniak und Alkalilauge ist es leicht löslich und zeigt somit sauren Charakter. Beim Kochen mit Essigsäure-anhydrid geht es langsam in Lösung und bildet dabei erwartungsgemäß das Tetraacetyl-Derivat.

In Analogie zum 1,2,4-Triazolon-(3) bildet das Ditriazolonyl eine Tetra-silberverbindung. Eine reine Di-silberverbindung konnte auch in der Kälte und bei großem Überschuß von Ditriazolonyl nicht beobachtet werden.

²⁾ Ber. 31. 2444 (1898).

³⁾ O. Widman und A. Cleve, Ber. 31 378 (1898), erhielten diese Verbindungen durch Erhitzen von Acetonsemicarbazon mit konz. Ameisensäure, wobei als Zwischenprodukt das Formylsemicarbazid auftritt, ohne Angaben über die Ausbeute zu machen. Diese beträgt, wie eine Nachprüfung ergab, nur etwa 10%.

Besonders bemerkenswert ist die Kupferverbindung, die aus dem Ditriazolonyl und Kupfersulfat in ammoniakalischer Lösung entsteht. Mit überschüssigem Ditriazolonyl bildet sich eine gut kristallisierte hellblaue, in Wasser mit smaragdgrüner Farbe teilweise lösliche Verbindung, die neben Hydratwasser und Ditriazolonyl nur Kupfer und Ammoniak enthält und sich wegen ihrer Unlöslichkeit in verd. Ammoniak und ihrer Farbe sehr gut zur Identifizierung des Ditriazolonyls eignet⁴⁾.

Die Triazolone-carbonsäure wird in wäßriger Lösung von Silbernitrat- und Kupfersulfatlösungen gefällt, wie schon von Manchot²⁾ beobachtet wurde, der aber keine analytische Daten angibt. Bei der Fällung mit Silbernitrat in der Kälte und mit einem Überschuß von Triazolone-carbonsäure entsteht das einbasische wasserfreie Salz, während in der Hitze und bei Silbernitratüberschuß silberreichere Verbindungen entstehen.

Kupfersulfat wird in wäßriger Lösung von der Säure als bläulich-grüner mikrokristalliner Niederschlag quantitativ gefällt. Der Kupfergehalt entspricht demjenigen eines basischen Salzes der hydratisierten Säure.

Beim Kochen der Säure mit Essigsäure-anhydrid bildet sich unter Abspaltung von Kohlendioxyd die schon bekannte Diacetylverbindung des 1,2,4-Triazolone-(3). Beim Kochen mit 50-proc. Schwefelsäure erfolgt vollständige Hydrolyse unter Bildung von Hydrazinsulfat, eine Aufspaltung, die auch das 1,2,4-Triazolone-(3) selbst erleidet.

Beschreibung der Versuche

Oxalsäure-disemicarbazid. Eine Lösung von 7,53 g Oxalsäure-dihydrazid in 142 ccm 3,44-proc. Salzsäure wird mit einer Lösung von 10,35 g Kaliumcyanat in 50 ccm Wasser versetzt und das nach wenigen Sekunden sich abscheidende Semicarbazid-dihydrat nach kurzem Stehen abgesaugt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Ausbeute 15,31 g (95% d. Th.). Farblose Kristalle, die bei 224—225° (Zers.) schmelzen⁵⁾. Schwerlöslich in Alkohol und Äther, wenig löslich in kaltem, sehr viel leichter in heißem Wasser. Leichtlöslich in Laugen. Reduziert ammoniakalische Silbernitratlösung langsam schon in der Kälte und wird bei 120° wasserfrei.

$C_4H_8O_4N_6 \cdot 2H_2O$ (190,1)	Ber. N 34,99	H ₂ O 15,01
	Gef. » 35,65	» 15,43

Di-[1,2,4-triazolone-(3)-yl]-(5,5').

Eine Lösung von 33 g Oxalsäure-disemicarbazid in 350 ccm 10-proc. Kalilauge wird 4 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und mit Salzsäure genau neutralisiert. Der hierbei entstehende farblose Niederschlag, der schon in schwach

⁴⁾ Mit überschüssigem Kupfersulfat bildet sich dagegen eine flockige amorphe, schwerlösliche dunkelgrüne Verbindung, die anscheinend aus denselben Komponenten wie die obengenannte blaue Verbindung, jedoch in einem anderen Mengenverhältnis, besteht. Näheres hierüber und über weitere Verbindungen bzw. Salze des Ditriazolonyls wird an anderer Stelle mitgeteilt werden.

⁵⁾ Alle Schmelzpunkte auf dem Mikroheiztisch nach Kofler.

alkalischem Gebiet auszufallen beginnt und aus mikrokristallinen kugeligen Aggregaten besteht, wird abgesaugt und mit Wasser, zuletzt unter Zugabe von etwas Essigsäure^{*)}, gewaschen und auf Ton an der Luft oder bei 110° getrocknet. Löst sich eine kleine Probe davon in verd. Ammoniak klar auf, so ist das Produkt rein; andernfalls wird in Ammoniak gelöst, von geringen unlöslichen Verunreinigungen abfiltriert und die Ausfällung mit Salzsäure wiederholt. Ausbeute 3 g. Farblose, sehr feinkörnige kristalline Substanz, deren wäßrige Suspension sehr ausgeprägt die Brownsche Bewegung zeigt.

$C_4H_4O_2N_6$ (168,1)	Ber. C 28,58	H 2,40	N 49,99
	Gef. » 28,65	» 2,84	» 49,25

Bleibt bis 320° ungeschmolzen. Unlöslich in Wasser und Säuren, löslich in Ammoniak und Alkalilauge. Wird durch Säuren aus den alkalischen Lösungen wieder gefällt. Unlöslich in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln. Konz. Schwefelsäure löst langsam in der Kälte, rasch beim Erwärmen, die Lösung scheidet beim Verdünnen das Ditriazolonyl unverändert wieder aus. Bei mehrstündigem Sieden mit 70-proc. H_2SO_4 am Rückflußkühler, tritt schließlich vollständige Hydrolyse unter Bildung von Hydrazinsulfat ein.

Tetraacetyl-ditriazolonyl. 0,5 g Ditriazolonyl werden mit 35 ccm Essigsäureanhydrid am Rückflußkühler bis zur Lösung erhitzt. Nach weitgehendem Eindampfen werden die ausgeschiedenen Kristalle mit Äther gewaschen und an der Luft getrocknet. Ausbeute 0,8 g. Große farblose Nadeln, die ab 200° träge sublimieren und bis 321° ungeschmolzen bleiben. Analyse nach dem Umkristallisieren aus Eisessig.

$C_{12}H_{12}O_8N_6$ (336,3)	Ber. C 42,81	H 3,60	N 25,00
	Gef. » 42,69	» 3,49	» 24,87

Silberverbindung. Weißer, flockiger Niederschlag aus einer Lösung von 0,2 g Ditriazolonyl in 55 ccm 1,1-proc. Ammoniak und einer aus 2 g bereiteten ammoniakalischen Silbernitrat-Lösung in der Siedehitze.

$C_4O_2N_6Ag_4$ (595,6)	Ber. Ag 72,45
	Gef. » 70,17, 70,60

In der Kälte entstehen silberärmere Produkte, deren Silbergehalt jedoch nicht auf den für eine Disilberverbindung berechneten Wert von 56,50% Silber herunterging. Offenbar entstehen dabei Gemische von Di- und Tetrasilberverbindungen.

Kupferverbindung. Zu einer Lösung von 2 g Ditriazolonyl in einem Gemisch von 50 ccm Wasser und 12 ccm konz. Ammoniak wird unter Rühren eine nicht zu verdünnte ammoniakalische Lösung von 1,9 g $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ tropfenweise hinzugefügt. Gut ausgebildete blaue Nadeln, die in Wasser teilweise mit smaragdgrüner Farbe löslich sind. Säuren zersetzen momentan unter Abscheidung von Ditriazolonyl. Spaltet mit Laugen Ammoniak ab und geht im Exsikkator über KOH oder beim Erhitzen auf 105° in eine fliederfarbene wasserärmere Form über. Die blaue Verbindung enthält auf ein Mol Ditriazolonyl ein Atom Kupfer, zwei Mol Ammoniak und $3\frac{1}{2}$ Mol Wasser.

$Cu(C_4H_4N_6O_2)(NH_3)_2 \cdot 3\frac{1}{2}H_2O$ (328,8)			
Ber. Cu 19,35	$C_4H_4N_6O_2$ 51,1	NH_3 10,35	H_2O 19,2
Gef. » 19,45	» 51,6	» 10,03	» 18,7

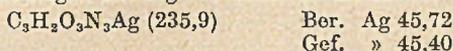
Triazolon-carbonsäure.

Das neutrale Filtrat des Ditriazolonyls wird mit Salzsäure stark angesäuert, worauf in wenigen Minuten die Abscheidung der Triazolon-carbonsäure in gut

^{*)} Ohne Zusatz von Essigsäure läuft der Niederschlag leicht durchs Filter oder setzt sich in der Zentrifuge schwer ab.

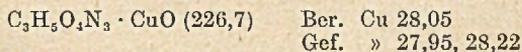
ausgebildeten Nadeln beginnt und nach einigem Stehen beendet ist. Ausbeute der aus Wasser umkristallisierten Verbindung 7 g. Sollte eine Probe des Produktes sich in Ammoniak nicht klar lösen, was gelegentlich beobachtet wurde, so kann die Verbindung durch Auflösen in Ammoniak und Ansäuern des Filtrats gereinigt werden. Beim Erhitzen unter dem Mikroskop werden die Kristalle zunächst allmählich dunkel (Dehydratisierung), dann erfolgt gegen 210° eine krasse Umwandlung, indem die feinen Nadeln fast momentan in Form von charakteristischen breiten Nadeln an das Deckglas sublimieren (CO₂-Abspaltung), die schließlich bei 233° schmelzen. Legt man das Präparat auf den 220° heißen Heitzisch, so tritt in wenigen Sekunden vollständiges Schmelzen ein unter lebhafter Gasentwicklung und sofortigem Kristallisieren der Schmelze. Löslichkeit in Wasser: Bei 25° etwa 0,35%, bei 55° etwa 1%. Zeigt im übrigen die schon von Manchot (l. e.) beschriebenen Eigenschaften.

Silbersalz. Fällt als farbloser, mikrokristalliner in Ammoniak löslicher Niederschlag aus bei Zusatz einer wäßrigen Silbernitratlösung zu einer überschüssigen wäßrigen Lösung der Säure in der Kälte.



In der Hitze und mit überschüssigem Silbernitrat entstehen wesentlich silberreichere Verbindungen wechselnder Zusammensetzung. Wahrscheinlich tritt hierbei ein weiteres Silberatom durch Ersatz des Imidwasserstoffs an den Ring, doch wurde der für die reine Verbindung berechnete Wert von 62,8% Silber nie erreicht. Der Höchstwert, selbst bei starkem Silbernitratüberschuß, lag bei 55,48% Silber.

Kupfersalz. Aus 1 g Triazolone-carbonsäure in 100 ccm heißem Wasser und 1 g CuSO₄ · 5H₂O in 50 ccm Wasser. Hellblaugrüner, in Wasser unlöslicher, körnig mikrokristalliner Niederschlag. Wird durch Säuren unter Abscheidung von Triazolone-carbonsäure zersetzt. Der Kupfergehalt der bei 120° getrockneten Substanz entspricht einem basischen Kupfersalz, das auf 1 Mol der hydratisierten Säure 1 Mol CuO enthält.



Triazolone aus Triazolone-carbonsäure.

5 g Triazolone-carbonsäure werden 2 Stunden im Aluminiumheizblock auf 215° erhitzt und dann kurz im Tiegel zum Schmelzen gebracht. Die Schmelze wird nach dem Pulvern mit 70 ccm siedendem Äthanol extrahiert, die Lösung von geringen Mengen einer graugelben unlöslichen Verunreinigung getrennt und bei gelinder Wärme eingengt, wobei das sich abscheidende Triazolone mehrfach von der Mutterlauge getrennt wird. Es werden so schließlich 2 g (70% d. Th.) eines reinen Produktes erhalten, das ab 150° langsam, gegen 170° sehr lebhaft sublimiert und bei 235,5° scharf schmilzt⁷⁾.

Acetyl-triazolone. Bei dem Versuch, die Triazolone-carbonsäure mit Essigsäureanhydrid zu acetylieren, wurde die Diacetylverbindung des 1,2,4-Triazolons-(3) erhalten. 5 g Triazolone-carbonsäure werden mit 30 ccm Essigsäureanhydrid am Rückflußkühler bis zur klaren Lösung zum Sieden erhitzt, was etwa eine halbe Stunde in Anspruch nimmt. Aus der klaren Lösung scheiden sich nach längerem Stehen reichlich Kristalle ab, die mit 50 ccm Äthanol und mit Äther gewaschen werden. Ausbeute 2,5 g. Beim Erhitzen unter dem Mikroskop

⁷⁾ Widman und Cleve (l. c.): 234°; Manchot (l. c.): 232°.

zeigt die Substanz folgendes Verhalten: Gegen 120° Strukturänderungen, bei 125° Tröpfchenbildung, gegen 130° Bildung neuer Kristallformen und bei 136° gut und reproduzierbar einstellbares Gleichgewicht⁸⁾.

Hydrolyse der Triazolon-carbonsäure und des 1,2,4-Triazolons-(3). 1 g Triazolon-carbonsäure wird mit 30 ccm 50-proc. Schwefelsäure 2 Stunden am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Aus der erkalteten Lösung scheiden sich allmählich etwa 0,3 g einer farblosen kristallisierten Substanz aus, deren wäßrige Lösung ammoniakalische Silbernitratlösung stark reduziert, Jodlösung momentan entfärbt und beim trockenen Erhitzen ohne Kohleabscheidung sich genau so verhält wie Hydrazinsulfat. Beim Schütteln der Lösung mit etwas Alkali und Benzaldehyd bildet sich Benzalazin. Dieselben Erscheinungen werden bei der Einwirkung von 50-proc. Schwefelsäure auf Triazolon beobachtet. Bei 2-stündigem Sieden der Triazolon-carbonsäure mit 10-proc. Schwefelsäure scheidet sich aus der erkalteten Lösung größtenteils die unveränderte Säure wieder aus.

Um festzustellen, in welcher Weise sich die Mengen der bei der alkalischen Hydrolyse von Oxalsäure-disemicarbazid gebildeten Triazolon-carbonsäure und des Ditriazolonyls ändern, wenn die Konzentration der Lauge geändert wird, wurde eine Reihe von Versuchen ausgeführt, bei denen jedes Mal 2 g des Semicarbazids mit 50 ccm verschieden starker Lauge 3 Stunden am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt, und in den alkalischen Reaktionslösungen die Menge der gebildeten Produkte in der geschilderten Weise ohne besondere Reinigung bestimmt wurde. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Tab. 1

Prozentgehalt der Lauge	mg Ditriazolonyl	mg Triazolon-carbonsäure
2	130	290
5	240	640
10	385	520
15	240	210
20	250	200

Versuche mit 10-proc. Kalilauge und verschiedenen Kochzeiten ergaben die Zahlen der Tab. 2.

Tab. 2

Stunden	mg Ditriazolonyl	mg Triazolon-carbonsäure
3	364	520
8	280	540
13,5	280	425

Bei dreistündigem Kochen mit 10-proc. Kalilauge werden also mit den angegebenen Mengen die günstigsten Ergebnisse erhalten.

⁸⁾ Widman und Cleve (l. c.): 137°; Manchot (l. c.): 136°.

(Abgeschlossen am 29. August 1952)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: Anton Burger, Weinheim (Bergstraße). — Copyright 1952 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim (Bergstraße). — Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf in irgendeiner Form — durch Photokopie, Mikrolfilm oder irgendein anderes Verfahren — ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. All rights reserved (including those of translations into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form, by photostat, microfilm, or any other means, without written permission from the publishers.



Zweite, erweiterte Auflage

GERHARD SCHRADER

Die Entwicklung neuer Insektizide auf Grundlage organischer Fluor- und Phosphorverbindungen

Monographie Nr. 62 zu „Angewandte Chemie“ und
„Chemie-Ingenieur-Technik“

1952. 96 Seiten. Kartoniert DM 8,50

Diese Monographie, deren erste Auflage schon nach einem Jahr vergriffen war, brachte zum ersten Male eine zusammenfassende Darstellung der Entwicklung organischer fluor- und phosphorhaltiger Verbindungen als Schädlingsbekämpfungsmittel. Ihre bekanntesten Vertreter sind

BLADAN, PARATHION (E 605), POTASAN (E 838)
und MINTACOL (E 600),

über deren Entwicklung, Herstellung, Eigenschaften, Analyse und Anwendung schon in der ersten Auflage ausführlich berichtet wurde.

Die allergrößten Erwartungen setzte man jedoch in Fachkreisen auf ein Produkt weitergehender Forschung der Bayer-Werke, das bisher nur als „Präparat 8169“ bekannt war. Es erhielt den Namen „SYSTOX“ und ist das erste Schädlingsbekämpfungsmittel, das innertherapeutisch auf die Pflanze einwirkt.

Auf diese Erweiterung des gesamten Gebietes durch das neue systematische Insektizid „SYSTOX“ und durch die Herstellung einer Reihe von organischen *Phosphor-Selen-Verbindungen* wird in der Neuauflage ausführlich eingegangen. Außerdem bringt sie die physikalischen Daten der wichtigsten Verbindungen (wie Dampfdruck und Flüchtigkeit) sowie genaue Analysenvorschriften für „E 605“ und verwandte Stoffe. Berücksichtigt wurden auch die neuen Arbeiten auf dem Gebiet der Biologie, der Chemie und der Toxikologie der organischen Phosphorsäure-Verbindungen.

VERLAG CHEMIE, GMBH., WEINHEIM/BERGSTR.

CARL MAHR

Anorganisches Grundpraktikum

für Chemiker
und Studierende der Naturwissenschaften

1952. XV, 332 Seiten mit 53 Abbildungen und 16 Mikro-
aufnahmen · Kartoniert DM 15,—

Die klassischen analytischen Fällungs- und Trennungsoperationen haben zwar nach wie vor ihren großen Wert; die qualitative Analyse hat sich aber in der Praxis in ganz anderer Richtung entwickelt.

Die analytische Tätigkeit darf deshalb nicht mehr allein den ganzen Aufbau des Anfängerpraktikums bestimmen. Sie muß durch eine systematische Einführung in diejenigen Methoden ergänzt werden, die in der modernen chemischen Analyse jetzt wirklich zur Lösung qualitativ analytischer Fragen benutzt werden.

Prof. Mahr baut in seinem, in mehreren Jahren erprobten Praktikum den Analysenunterricht dementsprechend neu und folgerichtig auf. Durch einführende Experimente wird eine breite allgemein-chemische Grundlage geschaffen, ein sauberer chemischer Arbeitsstil entwickelt und zu exaktem Arbeiten angehalten.

Der zweite Teil bezweckt die Vermittlung einer umfangreichen Stoffkenntnis. Das Wissen über die einzelnen chemischen Elemente und ihre Verbindungen wird praktisch erarbeitet und die Darstellung anorganischer chemischer Präparate geübt.

Teil III verschafft zunächst eine zusammenfassende Übersicht über den systematischen qualitativen Analysengang einschließlich Vorproben, Ausschlußverfahren und Auswertung. Nach dem Durcharbeiten dieses „klassischen“ Trennungsgangs folgt die Anwendung der wichtigsten organischen Spezialreagenzien. Es werden für jedes Element ein bis zwei möglichst selektive Nachweisverfahren gebracht. Den Abschluß bildet ein im Halbmikromaßstab durchzuführender Trennungsgang.

Prospekt auf Wunsch

VERLAG CHEMIE, GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Soeben ist erschienen:

PERIODICA CHIMICA

2. neubearbeitete Auflage

Herausgegeben von Prof. Dr. MAXIMILIAN PFLUCKE
und ALICE HAWELEK

1952. X u. 411 Seiten. Preis DM 35,—

*Erscheint im Gemeinschaftsverlag: Akademie-Verlag, GmbH.,
Berlin, und Verlag Chemie, GmbH., Weinheim/Bergstraße*

Diese Bibliographie der chemischen Zeitschriften stellt eine Übersicht über die in- und ausländischen Zeitschriften dar, die laufend im „Chemischen Zentralblatt“ referiert werden. Die „Periodica Chimica“ enthalten ca. 5000 Titelangaben. Neben den vollständigen Titeln sind die genormten Titelabkürzungen angegeben, wie sie im Schlußzitat von Referaten und in Originalzeitschriften Verwendung finden.

Außer den Angaben über den derzeitigen und früheren Verlag wird die Entwicklung der Zeitschriften hinsichtlich ihres Titels seit 1930 kurz dargelegt. Dies erleichtert die Zitierung von Zeitschriften erheblich.

Den an der chemischen Literatur interessierten Wissenschaftlern und Bibliothekaren werden die „Periodica Chimica“ ein willkommenes Hilfsmittel für ihre Arbeit sein.

VERLAG CHEMIE, GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Soeben ist erschienen:

3. Nachdruck 1952 der 8. Auflage 1943

Allgemeines deutsches Gebührenverzeichnis für Chemiker

114 Seiten. Kart. DM 6,50

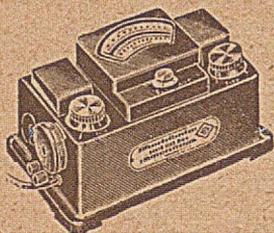
Die starke Nachfrage nach dem „Allgemeinen deutschen Gebührenverzeichnis für Chemiker“ veranlaßte den Verlag im Einvernehmen mit der Gesellschaft Deutscher Chemiker zu einem weiteren Nachdruck der 1943 erschienenen 8. Auflage.

Eine Neubearbeitung und Erweiterung des Verzeichnisses ist in Beratung und muß nach Fertigstellung dem Bundeswirtschaftsministerium vorgelegt und von diesem genehmigt werden. Erst dann kann eine neue Auflage gedruckt werden, so daß diese nicht vor Jahresfrist erscheinen wird.

In der Zwischenzeit haben verschiedene Preisbildungsstellen entsprechende Gebührenerhöhungen festgesetzt. Die Verhandlungen mit dem Bundeswirtschaftsministerium für eine Allgemeinverbindlicherklärung der Erhöhung um 50 Prozent sind noch im Gange.

VERLAG CHEMIE, GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Universal-Kolorimeter · Neues Modell V



Doppelte Empfindlichkeit mit verstärktem Spannungsgleichrichter und Filterklappe · Skala für Extinktion und Absorption, umschaltbar für Zeigerinstrument und Multiflex-Galvanometer, neue Interferenzfilter, Küvetten 0,2 bis 100 ml, KPG-Reagenzgläser

Verlangen Sie unsere Kolorimeter-Broschüre

DR. B. LANGE



BERLIN · ZEHLENDORF, Hermannstraße 14-18 · Telefon 848122

Prof. Dr. WILHELM PRANDTL, München

Die Geschichte des Chemischen Laboratoriums der Bayerischen Akademie der Wissenschaften in München

1952. VI, 141 Seiten mit 73 Abb. im Text, Ganzl. DM 17,—

Diese Geschichte des Münchener Chemischen Laboratoriums reicht zurück bis ins Jahr 1815, in dem nach den Angaben Adolph Ferdinand Gehlens mit dem Bau begonnen wurde, und sie endet mit der totalen Zerstörung des Laboratoriums im letzten Kriege.

Während dieser mehr als hundert Jahre haben viele bedeutende Forscher hier gewirkt, so z. B. Justus von Liebig, Adolf von Baeyer, Richard Willstätter und viele andere, über deren Arbeit in München berichtet wird. Damit ist zugleich ein Ausschnitt aus der Entwicklung der modernen Chemie überhaupt gegeben.

Eine Übersicht über die Zahl der Praktikanten, von denen sehr viele namentlich genannt werden, schließt dieses für jeden Chemiker interessante Buch ab.

VERLAG CHEMIE. GMBH., WEINHEIM/BERGSTRASSE