

chlorine. The resulting dichloroderivative may be converted by methanol back into α -oxoisopyrodelphinine or by water into a corresponding dihydroxy derivative. This last compound may be oxidized into a hydroxy acid in which the carboxyl seems to be tertiary. There is little doubt that the most easily displaced methoxyl is the mobile allylic methoxyl involved in the pyro-isopyro rearrangement.

Thus we may formulate the hydroxy acid described by JACOBS on the basis of formula XIV (analogous formulations are possible on the basis of formula XIII) as XV.

JACOBS has further shown that a complete demethylation of α -oxoisopyrodelphinine by zinc chloride gives a cyclic ether which originated from the primary methoxyl and another methoxy group. JACOBS assumes that the second methoxyl involved in the cyclic ether formation is identical with the tertiary methoxyl displaced by chlorine. However, a careful analysis of the data shows that this assumption has no experimental basis and in fact is quite unlikely. Thus we can formulate the demethylated ether as XVI (based on XIV).

The oxidation of XVI into a monoketone (six-membered) and opening of this ketone into a dicarboxylic acid (one carboxyl tertiary) does not require any comment.

Thus we see that the biogenetically plausible formulae accommodate not only the rigorously established partial structure, but also a considerable amount of additional data. The only exception is the report³ that the Hofmann degradation of delphinine proceeds normally in the first step. This finding of course cannot be explained by XIII and XIV in a simple manner¹¹.

We have not yet been able to corroborate this claim. However, a simple modification of XIII and XIV by a biogenetic rearrangement can be envisaged which permits to incorporate even this finding, if it should prove to be correct.

This modification for the formula XIV is illustrated by XVII. The demethylation of α -oxoisopyrodelphinine with simultaneous formation of the cyclic ether would then proceed with rearrangement and the product could be assigned the same structure XVI already envisaged for this compound on the basis of the delphinine structure XIV.

Acknowledgement. We wish to thank Dr. R. S. STUART, Manager, Scientific Division, Merck & Company Limited, Montreal, Quebec for generously putting at our disposal the facilities of his radioactive

tracer laboratory, and Mr. P. EGLI for help and advice in the actual tracer experiment. We also are indebted to the Research Corporation, New York for a grant which was partially used for a postdoctoral fellowship to one of us (F. B.).

K. WIESNER, F. BICKELHAUPT,
and D. R. BABIN

Organic Chemistry Laboratory, University of New Brunswick (Canada), December 29, 1958.

Zusammenfassung

Die Teilstruktur I für Delphinin wurde eindeutig bestätigt. Es wurde gezeigt, dass die Pyro-Isopyro-Umwandlung von Delphininderivaten in der Allylumlagerung einer Methoxylgruppe besteht. Biogenetisch einleuchtende Gesamtstrukturen für Delphinin werden kurz diskutiert.

Alkylierung

von 1,2-Diaryl-3,5-dioxo-pyrazolidinen mit Alkoholen und Raney-Nickel

Im Rahmen unserer Arbeiten auf dem Gebiet der substituierten 3,5-Dioxo-pyrazolidine sind wir vor einigen Jahren auf eine neue C-Alkylierungsmethode gestossen. Wir fanden, dass sich 1,2-Diaryl-3,5-dioxo-pyrazolidine durch Erhitzen mit primären und sekundären Alkoholen in Gegenwart von Raney-Nickel in 4-Stellung monoalkylieren lassen. Kürzlich haben WENKERT und BRING¹ ein analoges Alkylierungsverfahren des Oxindols mit Alkoholen und Raney-Nickel publiziert. Wir möchten deshalb unsere damaligen Resultate, die bisher nur in Patentschriften² niedergelegt sind, in der vorliegenden Mitteilung bekanntgeben.

Die Reaktion wurde jeweils mit 0,1 M der 1,2-Diaryl-3,5-dioxopyrazolidinverbindung in 150 ml des Alkohols mit 15 g Raney-Nickel unter mehrstündigem Erhitzen durchgeführt. Als vorteilhaft erwies sich ein Zusatz von Benzol und die Entfernung des gebildeten Wassers am Wasserabscheider. Die Reaktionsprodukte wurden durch Mischschmelzpunkte mit den entsprechenden, auf anderem Wege erhaltenen 4-Alkylverbindungen identifiziert³.

Die Ergebnisse unserer Versuche sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst. Nur die Reaktion des 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-pyrazolidins mit *n*-Butanol ist eingehender bearbeitet worden, so dass die angeführten Ausbeuten im allgemeinen keine Optima darstellen.

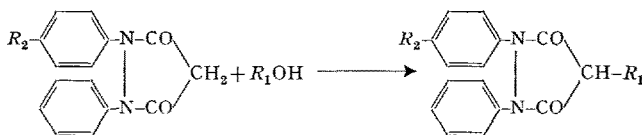
¹ E. WENKERT und N. V. BRING, J. Amer. chem. Soc. **80**, 5575 (1958).


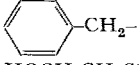
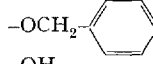
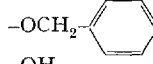
² J. R. Geigy A.G., Belg. Pat. 551072; Schweiz. Pat.-Anmeldung, Nr. 24324 vom 16. 9. 55.

³ J. R. Geigy A.G., D. B. P. 814150 und 1039063; F. P. 1163358,

¹¹ Footnote added to proof.—The 'Hofmann degradation' of delphinine in aqueous potassium hydroxide has now been clarified. It is initiated by a 1,3 cleavage in which the quaternary nitrogen and the hydroxyl, which formerly carried the acetyl group, participate. The endproduct is a monosubstituted 1-4 cycloheptane dione formed by loss of a methoxyl and two dealdolisations. Thus the modified structure XVII may be dismissed and the choice is merely between XIV and XIII.

Tabelle



R_1	R_2	Reaktionsbedingungen	Ausbeute	Schmelzpunkte
CH_3-	H	22 h Rückfluss.	—	—
CH_3CH_2-	H	7 h Rückfluss.	53%	105–106°C
$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	H	22 h Rückfluss.	54%	144–145°C
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H	10 min 70–80°C	20%	105,5–106,5°C
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H	4 h 70–80°C	50%	—
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H	4 h Rückfluss; Zusatz von 150 ml Benzol	66%	—
	H	5 h 70–80°C, 1 h Rückfluss	12%	174–175°C
	H	22 h 70–80°C	38%	135–137°C
$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H	4 h Rückfluss; Benzolzusatz	34%*	112–114°C
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	$-\text{OCH}_2-$ 	4 h Rückfluss; Benzolzusatz	53%	129–130°C
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	$-\text{OH}$ 	4 h Rückfluss; Benzolzusatz	55%	119–120°C

* Es wurde nur das 1,2-Diphenyl-4-(4'-hydroxybutyl)-3,5-dioxo-pyrazolidin isoliert.

Die Reaktion des 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-pyrazolidins mit Phenylcellosolve (22 h 70–80°C, dann 6 h 90–100°C) ergab überraschenderweise die 4-Äthylverbindung vom Smp. 105–106°C in 12%iger Ausbeute.

Als Nebenprodukte konnten bei einigen Versuchen in geringer Menge Malonsäuredianilid und die monosubstituierten Malonsäuredianilide isoliert werden. Sowohl beim Ausgangsmaterial als auch beim Endprodukt tritt also als Nebenreaktion Spaltung der N–N-Bindung ein. Wie auch WENKERT und BRINGI¹ annehmen, dürfte die Reaktion über folgende Stufen verlaufen: 1. Dehydrierung des Alkohols zum Aldehyd, 2. Knoevenagelkondensation des Aldehyds mit der aktivierten CH_2 -Gruppe des Diaryl-dioxo-pyrazolidins und Wasserabspaltung, 3. Hydrierung der Doppelbindung mit Hilfe des bei der Dehydrierung des Alkohols frei werdenden Wasserstoffs.

R. DENSS

Wissenschaftliche Laboratorien der J. R. Geigy A.G., Basel, 5. Januar 1959.

Summary

The monoalkylation in 4-position of pyrazolidine-3,5-dione derivatives with primary and secondary alcohols, in the presence of Raney-Nickel, is described.

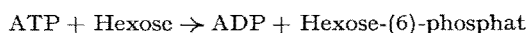
Zur Metallspezifität der Hexokinase

Für zahlreiche Fermentreaktionen ist das Komplexbildungsvermögen von Metallionen von Bedeutung. Solche Metallionen können entweder im Ferment als Koordinationsverbindung vorliegen, oder aber sie werden erst bei der Reaktion aus dem Milieu gebunden. Koordinationschemisch ist es von Interesse, dass bei jedem Metall-

ferment nur ein bestimmtes Metallion optimal wirksam ist. Es stellt sich die Frage, wie eine solche «Spezifität» vom koordinationschemischen Standpunkt aus zu verstehen ist.

Erklärungsbedürftig ist weiterhin die Beobachtung, dass auch schwach komplexbildende Metallionen wie Mg^{2+} und Mn^{2+} in der Natur an zahlreichen Fermentreaktionen beteiligt sind.

Zur Beantwortung dieser Frage untersuchten wir den Einfluss verschiedener zweiwertiger Metallionen auf die Aktivität der Hexokinase¹, eines typisch durch Mg^{2+} aktivierten Phosphat-übertragenden Ferments². Bei den von uns durchgeführten Versuchen wurde die Aktivität des Ferments – unter sonst gleichen Bedingungen – in Gegenwart steigender Mengen verschiedener Metallionen gemessen. Die Aktivität der Hexokinase lässt sich manometrisch in einem Bicarbonatpuffer ermitteln^{3,4}, da bei der Spaltungsreaktion



H^+ frei wird, wodurch sich ein Äquivalent CO_2 bildet.

Es ergab sich, dass das Ferment ausser durch Mg^{2+} auch durch Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} und Cd^{2+} aktiviert wird. Mit Cu^{2+} , Be^{2+} und Ca^{2+} konnte keine Aktivität ermittelt werden.

Versuchsreihen mit jedem der Metallionen ergaben weiterhin, dass die Aktivität der Hexokinase eine charakteristische Abhängigkeit von der Konzentration des akti-

¹ Für die freundliche Überlassung von Hefe-Hexokinase Typ 5 möchten wir an dieser Stelle der Firma SIGMA Chem. Co., St. Louis, Missouri, USA, bestens danken.

² Eine ausführliche Mitteilung mit allen Daten erfolgt an anderer Stelle.

³ L. BERGER, M. W. SLEIN, S. P. COLOWICK und C. F. CORI, J. gen. Phys. 29, 379 (1946).

⁴ J. RAAFLAUB und I. LEUPIN, Helv. chim. Acta 39, 832 (1956).