

Ob das Einhorn-Pfeiffersche Disalicylid, welches Anschütz (l. c.) » β -Disalicylid« benannt hat, den polymeren oder unitären Molekülen zuzuzählen ist, muß ich dahingestellt sein lassen, solange bis diese Substanz einer systematischen Untersuchung auf ihre Spaltungsprodukte unterzogen ist.

Jedenfalls scheint mir das Gebiet der Salicylide für die Fortentwicklung der Lehre von der Isomerie zwischen polymeren und unitären Molekülen von Wichtigkeit zu sein¹⁾.

247. C. Neuberg und F. F. Nord:
Die phytochemische Reduktion der Ketone. Biochemische Darstellung optisch-aktiver sekundärer Alkohole.

(Aus der Chemischen Abteilung des Kaiser-Wilhelm-Instituts für experimentelle Therapie in Berlin-Dahlem.)

(Eingegangen am 31. Oktober 1919; vorgetragen in der Sitzung vom 10. November.)

In den früheren Mitteilungen²⁾ über die phytochemischen Reduktionen ist mehrfach hervorgehoben, daß die biologischen Hydrierungen ein ganz besonderes Interesse deshalb für die Vorgänge in lebenden Organismen besitzen, weil der in letzter Linie benötigte Wasserstoff nicht in disponibler Form frei in der Natur vorkommt, sondern erst auf Umwegen beschafft werden muß. Dadurch unterscheiden sich diese Prozesse von den oxydativen Umwandlungen, für die der Sauerstoff in der umgebenden Atmosphäre reichlich zur Verfügung steht.

Um ein möglichst großes Material für die Kenntnis der biochemisch ausführbaren Reduktionen zu gewinnen, haben wir Vertreter recht verschiedenartiger Körperflassen herangezogen. Als arbeitende Organismen haben wir die Hefenzellen gewählt, weil deren physiologischer Zustand gut bekannt ist und weil diese Erreger mit angenähert konstanten Eigenschaften leicht erhältlich sind. Auch ist die Methodik

¹⁾ Ein weiteres derartiges Gebiet dürften die polymeren Aldehyde und Aldehyd-Derivate darbieten. Z. B. ist das α -Trioxytmethylen von Pratesi, welches Auerbach und Barschall (Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte 27, 183) näher untersucht haben, sehr wahrscheinlich ein unitäres Molekül der Formel $O<\begin{matrix} CH_3-O \\ | \\ CH_3-O \end{matrix}>CH_3$, welchem in den polymeren Oxymethylenen $[CH_3O]_x$ isomere Polymoleküle gegenüberstehen, und bei den höheren Aldehyden werden die Verhältnisse vermutlich ähnlich liegen.

²⁾ C. Neuberg und Mitarbeiter, Bio. Z. 1912—1918.

zur Aufarbeitung der Hydrierungsprodukte für diese Verhältnisse am besten ausgebildet.

Die von uns festgestellten Reduktionsleistungen der Hefe bezogen sich auf folgende Gruppen von Verbindungen:

1. Hydrierung von Aldehyden der allerverschiedensten Reihen (von aliphatischen, aromatischen, fett- und hydro-aromatischen sowie von Oxy-aldehyden) zu den entsprechenden Alkoholen.

2. Reduktion der Thio-aldehyde zu den Thio-alkoholen.

3. Reduktion der Disulfide zu den Mercaptanen.

4. Reduktion aliphatischer und aromatischer Nitrokörper zu Aminen.

5. Reduktion aromatischer Nitroso- und β -Hydroxylamino-Derivate zu den Aminen, d. h. die entsprechende Umwandlung der als Zwischenstufen zwischen Nitro- und Amino-benzol denkbaren Stickstoff-Sauerstoff-Derivate.

6. Reduktion des Thiosulfats, durch die Sulfit und Schwefelwasserstoff entstehen.

Bei den organischen Verbindungen ist noch bekannt die Reduktion verschiedener Farbstoffe zu Leukobasen. Diesen Übergang, der von anderer Seite des öfteren beschrieben worden ist, haben wir absichtlich nicht in den Kreis unserer Untersuchungen gezogen, da bekanntlich die Reduktion der Farbstoffe ein von vielen Faktoren abhängiger Vorgang ist, ein Verhalten, das mit der großen Labilität der häufig chinoiden Verbindungen zusammenhängt (Vergl. hierzu T. L. Thunberg, Skand. Arch. f. Physiol. 35, 163 [1917], sowie Strecker, W. Traube und Fr. Haase, Bio. Z. 98, 159 [1919].

Von den genannten Substanzen treten alle im Tier- und Pflanzenreiche auf, mit Ausnahme der Nitrokörper und deren partiellen Reduktionsstufen, für die bis auf das Trimethylamin-oxyd¹⁾ bisher keine Beteiligung am Stoffwechsel der Organismen bekannt geworden ist. Bei allen übrigen Verbindungen handelt es sich ersichtlicher Weise um Materialien, die als Zwischenglieder oder Endprodukte biologischer Umsetzungen eine ausgeprägte Rolle spielen. Die Thio-aldehyde dürften Durchgangsglieder bei der physiologischen Bildung von Mercaptanen sein, in ähnlicher Weise, wie die gewöhnlichen Aldehyde die Vorstufen der verschiedenen primären Alkohole darstellen; führt doch nach unseren heutigen wohlbegündeten Auffassungen jede Alkohol-Bildung über die Aldehyd-Phase. Mercaptane und Disulfide stehen nicht nur chemisch in engstem Zusammenhange, sondern auch

¹⁾ A. Suwa, Pflüg. Arch. 128, 421 und 129, 231 [1909]; M. Henze, H. 91, 230 [1914].

in biochemischer Wechselwirkung. Das Thiosulfat endlich erfüllt beim Kreislaufe des Schwefels eine wichtige und in vieler Hinsicht durchsichtige Aufgabe (Entstehung und Verbrauch durch Bakterien; vergl. A. Nathansohn, Beijerinck, Maassen, Neuberg und Rubin).

Auders liegen die Verhältnisse bei der jetzt von uns eingehender studierten Körperklasse, den Ketonen. Wohl kommen auch diese Substanzen ziemlich oft in der Natur vor, allein wir wissen nichts davon, daß sie Zwischenglieder bei wichtigen Stoffwechselprozessen darstellen gleich ihren Isomeren, den Aldehyden. Nur für eine Carbonyl-Verbindung, die Acetessigsäure, ist bekannt, daß sie im tierischen Organismus bei den intermediären Vorgängen der Acetonkörper-Bildung von Bedeutung ist; denn das Aceton geht über das Carboxy-aceton, d. i. die Acetessigsäure, aus der β -Oxy-buttersäure hervor. Ketone sind im Pflanzenreiche außerordentlich verbreitet, bemerkenswerter Weise aber trifft man nur selten die entsprechenden sekundären¹⁾ Alkohole an. Hier liegt ein charakteristischer Unterschied zwischen Ketonen und Aldehyden vor, der in ihren chemischen Charakteren begründet ist. Die einfachen Aldehyde treten nur ausnahmsweise natürlich auf, viel häufiger begegnet man den zugehörigen Alkoholen und Säuren, in die ja die Aldehyde leicht übergehen können. Die Ketone spielen offenbar nicht die Rolle im Stoffwechsel wie die Aldehyde, die Abbauprodukte, Durchgangsstufen und Baumaterialien von hoher Wichtigkeit sind. Trotz dieser Verschiedenheit der biologischen Dignität und der chemischen Natur hat es sich nun (nach anfänglichen Mißerfolgen²⁾) aber gezeigt, daß auch die phytochemische Reduktion der Ketongruppe vielfach möglich ist, und zwar bei Ketonen der aliphatischen wie der aromatischen Reihe. Die Hydrierung ergibt die entsprechenden sekundären Alkohole. Freilich gelingt sie weit schwieriger als die der isomeren Aldehyde; sie verläuft sowohl langsamer als unvollständiger und beansprucht intensivere Reduktionsbedingungen.

Als Methode der Hydrierung wählten wir, wie auch zumeist bei den übrigen phytochemischen Reduktionen, die Einwirkung lebender und arbeitender Hefe, die jedoch in reichlicherer Menge erforderlich ist. Auf diese Weise haben wir Methyl-äthyl-keton in den sek. n-

¹⁾ Gefunden sind sek. *t*-Octylalkohol, *d*- und *t*-Methyl-heptyl-carbinol und auch *d*- und *t*-Methyl-nonyl-carbinol im algerischen Rauten- bzw. Cocosöl sowie in Nelkenöl; ferner der ungesättigte sek. Alkohol 2-Methyl-hepten-(2)-ol-(6) im Linaloöl (vergl. C. 1903, I, 29; 1910, II, 1913; 1909, I, 22).

²⁾ Vergl. C. Neuberg und A. Lewite, Bio. Z. 91, 257 [1918].

Butylalkohol, ($\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_4 \text{H}_9 \rightarrow \text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{C}_2 \text{H}_5$), Methyl-*n*-propyl-keton in Methyl-*n*-propyl-carbinol ($\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_3 \text{H}_7 \rightarrow \text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{C}_2 \text{H}_7$), Methyl-*n*-hexyl-keton in *sek.* Octylalkohol (Caprylalkohol) ($\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6 \text{H}_{13} \rightarrow \text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{C}_6 \text{H}_{13}$), Methyl-nonyl-keton in Methyl-nonyl-carbinol ($\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_9 \text{H}_{19} \rightarrow \text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{C}_9 \text{H}_{19}$) sowie schließlich Acetophenon in Methyl-phenyl-carbinol ($\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6 \text{H}_5 \rightarrow \text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{C}_6 \text{H}_5$) übergeführt. Für ein ungesättigtes Keton, das Methyl-heptenon, haben jüngst Neuberg und Lewite¹⁾ bereits die Anwendbarkeit des biochemischen Verfahrens gezeigt; dieser Körper hatte das Methyl-heptenol ($\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6 \text{H}_{11} \rightarrow \text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{C}_6 \text{H}_{11}$) geliefert.

Der biologische Charakter der Reaktion gibt sich auch darin zu erkennen, daß regelmäßig die entstandenen Alkohole optisch-aktiv waren. Bei der Umwandlung der betreffenden Ketone in die entsprechenden Alkohole tritt nämlich ein asymmetrisches Kohlenstoffatom auf. Die gebildeten *sek.* Alkohole haben wir in chemisch reinem Zustande erhalten. Die Ausbeuten sind jedoch lange nicht so befriedigend wie bei der Reduktion der Aldehyde, die bis 80% und mehr an primären Alkoholen ergibt. Bei den Ketonen belief sich der Ertrag nur auf etwa 10%. Dieses Ergebnis wurde bei länger fortgesetzter Digestion der Ketone mit reichlich Zucker und Hefe erreicht; ein beträchtlicher Teil des Ausgangsmaterials blieb trotzdem unverändert. Die Scheidung des *sek.* Alkohols von dem entsprechenden Keton gelingt wegen der Ähnlichkeit der Siedepunkte beider Substanzen nur durch chemische Maßnahmen, und zwar entweder durch Entfernung unveränderten Ketons als Bisulfit-Verbindung oder, falls sich diese nur unvollständig bildet, wie das bei den höheren Ketonen öfter der Fall ist, nach dem für diese Zwecke angegebenen Verfahren von Neuberg und Reinfurth²⁾ durch Behandlung mit Hydrazinbasen. Diese treten mit dem carbonylhaltigen Ausgangsmaterial zu festen oder hochsiedenden Verbindungen zusammen, die leicht von den Alkoholen abgetrennt werden können.

Auch bei der Reduktion der Aldehyde zu den zugehörigen Alkoholen hatten wir bereits an geeigneten Objekten das Auftreten optisch-aktiver Formen festgestellt, so bei der phytochemischen Reduktion des Methyl-äthyl-acetaldehyds zu dem entsprechenden Amylalkohol³⁾, bei der Überführung des Aldols in das β -Butylenglykol⁴⁾ sowie beim Übergange von Cyclocitral in Cyclogeraniol⁴⁾. Aber in keinem Falle

¹⁾ I. c. ²⁾ C. Neuberg und E. Rheinfurth, Bio. Z. 89, 398 [1918].

³⁾ C. Neuberg und M. Ringer, Bio. Z. 90, 388 [1918]; vergl. auch C. Neuberg und H. Peterson, Bio. Z. 67, 32 [1914].

⁴⁾ C. Neuberg und E. Kerb-Etzdorf, Bio. Z. 92, 97 und 114 [1918].

ergab bisher die biochemische Hydrierung einen Alkohol, der auch in optischer Hinsicht rein war; das Reduktionsprodukt besaß öfter eine wechselnde Drehung, damit anzeigen, daß dieser — im übrigen von uns auch rein fermentativ (mit Hefen-Macerationssaft) bewerkstelligte — Reduktionsprozeß zu beiden Antipoden führt, wobei jedoch die Bildung der einen aktiven Komponente bevorzugt ist. Ein solches Verhalten ist jetzt bei mehreren in stereochemischer Hinsicht erforschten biologischen Vorgängen bekannt geworden.

Die Drehung, die beispielsweise unser Methyl-äthyl-carbinol aufwies ($[\alpha]_D = +3.34^\circ$), war nicht unerheblich höher, als sie Le Bel angibt und R. Meth¹⁾ für den optisch-aktiven sek. Butylalkohol ($[\alpha]_D = +0.32^\circ$) fand, den er durch Spaltung der entsprechenden Butyl-schwefelsäure mittels der Alkaloidsalz-Methode erhalten hatte, und auch unser sek. Octylalkohol war bedeutend stärker rechtsdrehend, als etwa das durch Destillation von Ricinus-Ölsäure gewonnene Gemisch von linksdrehendem und inaktivem Caprylalkohol lävogyr ist ($[\alpha]_D = -0^\circ 10'$)²⁾. Das volle Drehungsvermögen der ganz in die optisch-aktiven Bestandteile gespaltenen sekundären Alkohole, dessen Kenntnis man R. H. Pickard und J. Kenyon³⁾ verdankt, ist niemals erreicht worden. Produkte von entgegengesetztem Drehungssinn haben wir bei den hier beschriebenen phytochemischen Keton-Hydrierungen nicht beobachtet; daß auch solches vorkommen kann, haben Neuberg und Lewite (l. c.) gezeigt.

Die Tatsache, daß die Ketone der phytochemischen Reduktion zu optisch-aktiven sekundären Alkoholen fähig sind, ist von Belang für die Erklärung des ganzen Vorganges. Schon früher ist für die entsprechende Umwandlung der Aldehyde in die zugehörigen primären Alkohole der Charakter eines wahren Reduktionsprozesses erwiesen worden. Denn einerseits die Ausbeuten, die bis zu 84% der theoretischen Möglichkeit reichen, und anderseits das Fehlen der zugehörigen Säuren hatten gelehrt, daß hier nicht etwa eine Umlagerung der Aldehyde in die entsprechenden Alkohole und Säuren vorliegt, und das Auftreten von optisch-aktiven Modifikationen bei der Hydrierung racemischer Aldehyde hatte unzweideutig den biologischen Charakter des Prozesses angezeigt. Bei den Ketonen ist nun eine Disproportionierung überhaupt nicht denkbar. Ohne Definitives für den Reaktionsverlauf angeben zu wollen, möchten wir doch schon jetzt darauf hinweisen, daß Anzeichen dafür vorhanden sind, daß es sich hier aller Wahrscheinlichkeit nach um eine Verknüpfung der

¹⁾ R. Meth, B. 40, 695 [1907].

²⁾ W. Marckwald u. A. Mc. Kenzie, B. 34, 474 [1901].

³⁾ R. H. Pickard u. J. Kenyon, C. 1911, I, 713.

phytochemischen Reduktion mit dem Kohlehydrat-Stoffwechsel handelt. Es treten nämlich, wie bereits bei der biochemischen Hydrierung des Methyl-heptenons zu Methyl-heptenol sowie bei der entsprechenden Umwandlung von Thio-aldehyden in Mercaptane beobachtet werden konnte¹⁾, nicht unerhebliche Mengen von Acetaldehyd auf. Es erscheint nicht ausgeschlossen, daß in diesem Acetaldehyd bezw. in Gebilden seiner sekundären Umwandlung das entsprechende Oxydationsäquivalent für den Hydrierungsvorgang vorliegt. Die Verhältnisse dürften somit ähnlich liegen wie bei der in eine verwandte Gruppe von Erscheinungen gehörenden Entstehung von Glycerin bei der Gärung; für diese haben wir ja den Nachweis erbracht, daß unter allen Umständen und zu jedem Zeitpunkte des Gäraktes im Acetaldehyd die korrelative Oxydationsstufe für das Reduktionsprodukt Glycerin gegeben ist²⁾.

Versuche.

Die zur Verwendung gelangten Präparate Methyl-äthyl-keton, Methyl-n-propyl-keton, Methyl-n-hexyl-keton, Methyl-nonyl-keton und Acetophenon wurden vor dem jeweiligen Gebrauche über frisch gebrühtem Natriumsulfat getrocknet und nachher sorgfältig rektifiziert.

Die Gäransätze hatten in der überwiegenden Zahl der Fälle folgende Zusammensetzung:

2000 ccm Leitungswasser von 35—40°,
200 g Rohrzucker,
200 g Hefe (Rasse M des Inst. f. Gärungsgew. in Berlin) und
10—15 g Keton.

Nur bei den Versuchen mit Acetophenon und Methyl-n-hexyl-keton mußte infolge der stärkeren Giftigkeit die zugefügte Menge auf höchstens 6 bezw. 7.5 g herabgesetzt werden.

Wir verfuhren so, daß wir in das flott gärende Gemisch von Wasser, Hefe und Zucker, welches sich in einer mit Gäräufsatze und Tropftrichter versehenen 5-Liter-Flasche befand, die Substanz — eventuell in wenig Alkohol gelöst — unter ständiger Bewegung des Reaktionsgefäßes langsam einfließen ließen. Nach Entfernung des Tropftrichters wurden die Mischungen bei Zimmertemperatur unter häufigem und kräftigem Umschütteln, das namentlich bei den höheren Ketonen unerlässlich ist, aufbewahrt und nach dem Ablauen der Gärung (meistens nach 3—6 Tagen) in einen Brut-

¹⁾ C. Neuberg u. A. Lewite, I. c. u. F. F. Nord, B. 52, 1207 [1919].

²⁾ C. Neuberg und E. Reinfurth, Bio. Z. 89, 365; 92, 234 [1918]; B. 52, 1677 [1919]; C. Neuberg und J. Hirsch, Bio. Z. 98, 141 [1919].

schränk von 37° gestellt. Infolge der verhältnismäßig geringen Ausbeuten an Reaktionsprodukt wurden nach Aufzehrung des Zuckers (gemäß negativem Ausfall der Reaktionsproben mit Fehlingscher oder Ostscher Lösung) abermals 200 g Hefe und 200 g Zucker zu dem Gemisch gefügt.

Nach 10- bis 20-tägiger Digestion wurde der flüchtige Inhalt der Flaschen aus einem geräumigen Kupfergefäß mit Wasserdampf so lange abgetrieben, bis in einer Probe des Übergegangenen keine Öltropfen mehr zu sehen waren.

Bei der Weiterverarbeitung des Destillates nahmen wir auf den Nachweis des Acetaldehyds Rücksicht, der als Oxydationserzeugnis neben dem Produkte der Hydrierung zu gewärtigen war. Zur angenäherten Bindung dieses Aldehyds wurde das Destillat ammonikalisch gemacht und behufs Entfernung von sekundärem Alkohol und unverändertem Keton wiederholt mit Petroläther ausgeschüttelt. Diese Behandlung mit Petroläther muß erschöpfend erfolgen, da sonst der bei der alkoholischen Zuckerspaltung gebildete Weingeist viel vom Reduktionsprodukte des Ketons in der wässrig-alkoholischen Lösung festhält. Die Petroläther-Auszüge wurden sodann vereinigt und mit etwas Wasser gewaschen. Die Waschwässer wurden zu dem wässrigen Anteil des ursprünglichen Destillates gegeben. Eine aliquote Menge dieses Gemisches wurde mit verdünnter Schwefelsäure kongosauer gemacht und anreichernd destilliert. Zur Identifizierung des Aldehyds diente das charakteristische *p*-Nitro-phenylhydrazon, welches nach dem Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol mit Tierkohle gemäß Schmelzpunkt und Zusammensetzung rein erhalten wurde und sich als das Acetaldehyd-*p*-Nitro-phenylhydrazon erwies.

Um aus dem Petroläther-Extracte den sekundären Alkohol zu gewinnen und um ihn zugleich vom Ausgangsmaterial zu trennen, wurde das Lösungsmittel auf dem Wasserbade an einem 8-kugeligen Birektifikator abdestilliert. Der Rückstand wurde sodann mit 10% mehr Phenylhydrazin versetzt, als sich für das gesamte angewendete Keton berechnet, 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen und dann noch 1—2 Stunden am Rückflußkübler gekocht.

Das Gemisch wurde nunmehr der Wasserdampf-Destillation unterworfen, wodurch das überschüssige Phenylhydrazin, die Reste des nicht abdestillierten Petroläthers sowie das Reduktionsprodukt abgetrieben wurden, während das Phenylhydrazon des unveränderten Ketons zurückblieb.

Das auf diese Weise erhaltene Destillat wurde behufs Entfernung nicht verbrauchten Phenylhydrazins darauf schwach oxalsauer gemacht und abermals mit Wasserdampf behandelt.

Das Destillat enthielt dann außer dem Reaktionsprodukt nur noch etwas Petroläther neben dem sekundären Alkohol. Es wurde mit Petroläther gründlich ausgeschüttelt und der Auszug solange mit einer wäßrigen Oxalsäurelösung gewaschen, bis sich dieselbe nicht mehr färbte. Nachdem der Extrakt über frisch geglühtem Natriumsulfat sorgfältig getrocknet war, wurde fast das gesamte Lösungsmittel am 8-kugeligen Birektifikator abgetrieben. Der Rückstand wurde vor der Fraktionierung abermals scharf über wasserfreiem Glaubersalz getrocknet und filtriert. Das Natriumsulfat wurde noch einige Male mit absolutem Äther nachgewaschen; nunmehr wurde am Birektifikator das Lösungsmittel verjagt.

Bisweilen macht sich die Trägheit oder Unvollständigkeit der Reaktion zwischen dem Keton und Phenylhydrazin störend geltend; ferner scheint eine dissoziative Spaltung der Hydrazone in die Komponenten vorzukommen. Jedenfalls haften manchmal hartnäckig Reste von Keton dem sekundären Alkohol auch nach der Reinigung an. In solchen Fällen, wo dann das Rohprodukt bei der Prüfung mit *p*-Nitro-phenylhydrazin-acetat noch einen Gehalt an unverändertem Keton aufwies, wurde eine Behandlung mit einer auf die Hälfte des ursprünglich angewendeten Ketons berechneten Quantität *p*-Nitro-phenylhydrazin eingeschaltet. Wir ließen hierbei nach Zusatz der in wenig Alkohol gelösten Base 12 Stdn. stehen, kochten kurze Zeit am Rückflußkübler und bliesen dann mit Wasserdampf ab, gegebenenfalls nach voraufgegangenem Abfiltrieren vom ausgeschiedenen Hydrazon. Nach schwachem Ansäuern des Destillates mit Oxalsäure wurde ihm mit Wasserdampf der gesuchte sekundäre Alkohol entzogen, in Petroläther aufgenommen und, wie oben beschrieben, verarbeitet und schließlich fraktioniert.

Bei der phytochemischen Reduktion des Acetophenons konnten wir die Abtrennung des unveränderten Ketons vom Reduktionsprodukte durch kombinierte Anwendung von saurem schwefligsaurem Natrium und Phenylhydrazin bewerkstelligen. Dazu wurden nach beendigter Gärung die aromatischen Verbindungen mittels Wasserdampfs übergetrieben, in Äther übergeführt und anhaltend mit einer mehrfach erneuerten starken Natriumbisulfit-Lösung geschüttelt. Schließlich wurde der Äther-Auszug einmal mit 10-proz. Sodalösung gewaschen, über frisch geglühtem Natriumsulfat getrocknet und von der Hauptmenge des Lösungsmittels befreit. Der Rückstand mußte dann noch der beschriebenen Behandlung mit Phenylhydrazin unterworfen werden, wodurch die letzten Reste Keton beseitigt wurden. Die Schlußfraktionierung liefert nunmehr reines Methyl-phenyl-carbinol.

I. Gewinnung von *d*-Butylalkohol aus Methyl-äthyl-keton.

Die Reduktion des Methyl-äthyl-ketons (Sdp. 79—80.5°) wurde in zwei Serien zu 4 Ansätzen vorgenommen. Bei jeder Gärführung kamen 15 g Substanz zur Anwendung, welche keine wesentliche Hemmung des Gäraktes verursachten. Die gemeinsame Verarbeitung von je 4 Ansätzen erfolgte bei der 1. Serie nach 12 und bei der zweiten nach 20 Tagen. Der erhaltene *n*-sek.-Butylalkohol war in beiden Fällen vollkommen ketonfrei und zeigte bei einer Gesamtausbeute von 3.3 g bzw. 2.1 g eine Rechtsdrehung im 1-dm-Rohr von +2.7° bzw. +1.6°. Aus dem erstgenannten Wert berechnet sich $[\alpha]_D = +3.34^\circ$ ($l = 1$, $c = 100$, $d = 0.808$). Der Siedepunkt der Analysensubstanz lag bei 99—100°.

0.1306 g Sbst.: 0.3088 g CO_2 , 0.1621 g H_2O .

$\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$ (74). Ber. C 64.86, H 13.51.

Gef. > 64.42, > 13.79.

Acetaldehyd war stets in den ersten Destillaten nachweisbar.

II. Gewinnung von *d*-Methyl-*n*-propyl-carbinol aus Methyl-*n*-propyl-keton.

Die Vergärung wurde in einer Reihe von 3 Ansätzen durchgeführt, welche je 10 g Methyl-*n*-propyl-keton enthielten. Dasselbe störte den Gärakt nur unbedeutend. Die Trennung des Ausgangsmaterials vom Reaktionsprodukte wurde nach 14 Tagen über das Phenylhydrazon vorgenommen. — Der Ertrag an gänzlich ketonfreiem, verdünntem Amylalkohol ähnlich riechendem Methyl-*n*-propyl-carbinol belief sich auf 4.25 g; dasselbe siedete bei 117—119° und zeigte eine optische Aktivität von +5.10° im 1-dm-Rohr. Die spez. Drehung¹⁾ ergibt sich zu: $[\alpha]_D = +6.3^\circ$ ($l = 1$, $c = 100$, $d = 0.810$). Dieser Zahlenwert ist nahezu ebenso hoch, wie er sich aus den Angaben von Le Bel für die linksdrehende Modifikation berechnet; letztere hat dieser Autor durch Vegetation von *Penicillium glaucum* auf dem racemischen Carbinol erhalten.

0.1567 g Sbst.: 0.3894 g CO_2 , 0.1888 g H_2O .

$\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}$ (88). Ber. C 68.18, H 13.63.

Gef. > 67.78, > 13.39.

Der neben diesem Amylalkohol entstandene Acetaldehyd wurde auf die beschriebene Art angereichert und in üblicher Weise als *p*-Nitro-phenylhydrazon identifiziert. Die Verbindung schmolz bei 128°.

0.0875 g Sbst.: 18.0 ccm N (15°, 748 mm).

$\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ (179). Ber. N 23.47. Gef. N 23.60.

¹⁾ Hier wie in allen folgenden Fällen bei 16° bestimmt.

III. Gewinnung von *d*-Caprylalkohol aus Methyl-n-hexyl-keton.

In einer Serie von 4 Ansätzen wurden je 15 g des Ketons, welche wegen der geringen Löslichkeit mit je 50 ccm Alkohol gemischt waren, in Arbeit genommen. Die Vergärung des Zuckers wurde durch die Substanz stark gehemmt, auch der Aufenthalt im Brutschrank brachte keine Erholung. Da neuerliche Zugabe von je 100 g frischer Hefe gleichfalls erfolglos blieb, wurden die Ansätze nach kräftigem Umschütteln in gleiche Teile geteilt und mit Wasser auf das Doppelte verdünnt; in jede der 8 Proben kamen dann nochmals 200 g Hefe. Die Vergärung ging nunmehr glatt vor sich und war nach 9-tägiger Digestion beendet; der durchdringende Geruch des Ketons war bereits am 5. Tage verschwunden.

Die einfache Aufarbeitung mit Phenylhydrazin genügte im vorliegenden Falle nicht zur Gewinnung eines ketonfreien Carbinols. Das dabei erhaltene Rohprodukt, etwa 13 g, wurde daher mit der Hälfte der für reines Keton berechneten Menge *p*-Nitro-phenylhydrazin, gelöst in einigen ccm Alkohol, versetzt und $\frac{1}{2}$ Tag bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde noch 1 Stde. am Rückflußkühler gekocht und mit Wasserdampf abgeblasen. Das Destillat wurde nunmehr in Gegenwart von Oxalsäure abermals im Dampfstrom destilliert und darauf in der beschriebenen Weise verarbeitet. Der jetzt vollkommen ketonfreie Caprylalkohol (Ausbeute 6.3 g) siedete zunächst zwischen 174—183° und nach wiederholter Rektifikation bei 177—179°. Er zeigte im 1-dm-Rohr eine optische Aktivität von + 2.85°.

0.1571 g Sbst.: 0.4270 g CO₂, 0.1965 g H₂O.

C₈H₁₈O (130). Ber. C 73.84, H 13.84.

Gef. > 74.15, > 13.91.

Wiederum war Acetaldehyd entstanden und als *p*-Nitro-phenylhydrazen nachweisbar; es schmolz bei 127°.

0.1446 g Sbst.: 29.7 ccm N (17°, 748 mm).

C₈H₉N₂O₂ (179). Ber. N 23.47. Gef. N 23.33.

IV. Gewinnung von *d*-Methyl-nonyl-carbinol aus Methyl-nonyl-keton.

Die Reduktion des Methyl-nonyl-ketons konnte ohne wesentliche Hemmung der Gärung in einer Versuchsserie von 4 Ansätzen mit je 10 g Substanz durchgeführt werden. Am 6. Tage der Digestion wurde die Gärung durch Nachfüllen von je 200 g Hefe und 200 g Rohrzucker neu entfacht; sie war am 14. Tage beendet. Das Ergebnis der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches war das Methyl-nonyl-carbinol in

einer Ausbeute von 4.3 g, dessen Analysenfraktion scharf bei 228—229° siedete und ketonfrei war. Die optische Aktivität betrug im 1-dm-Rohr +2.95°. Im algerischen Rautenöl kommt der linksdrehende, im Cocosöl der rechtsdrehende Antipode dieses Undecanols vor¹).

0.1662 g Sbst.: 0.4680 g CO₂, 0.2116 g H₂O.
 $C_{11}H_{24}O$ (172). Ber. C 76.74, H 13.95.
 Gef. • 76.79, • 14.14.

Die Reaktion auf Acetaldehyd mit Nitroprussidnatrium und Piperidin fiel schon mit dem ersten Wasserdampf-Destillate — ohne weitere Anreicherung — positiv aus.

V. Gewinnung von *l*-Methyl-phenyl-carbinol aus Acetophenon.

Die Vergärung ging in den 3 Versuchsreihen, deren jede zu 3 bzw. 4 Ansätzen mit einer Zugabe von je 5.5—6 g Acetophenon angestellt wurde, in 10—14 Tagen ohne beträchtliche Hemmung zu Ende. Das nach der Aufarbeitung des Gärgetes und Reinigung mittels Bisulfits erhaltene Methyl-phenyl-carbinol der ersten Versuchsreihe ergab bei 16.5 g Ausgangsmaterial eine Ausbeute von 8.5 g noch schwach ketonhaltigen Reaktionsproduktes, welches jedoch im 1-dm-Rohr bereits eine optische Aktivität von —2.9° aufwies und in der Hauptmenge zwischen 202—207° siedete.

Das Ergebnis der zweiten Versuchsreihe war ungünstiger. Bei 24 g Ausgangsmaterial wurden nur einige Tropfen Carbinol erhalten, welche zwischen 199° und 205° siedeten und wohl auch optische Aktivität zeigten, jedoch nach der Fraktionierung nicht ausreichendes Analysenmaterial ergaben. Hier muß eine Störung eingetreten sein; darauf deutete auch die nur spärliche Bildung von Acetaldehyd hin, der ja als korrelatives Oxydationsprodukt wahrscheinlich anzusehen ist. Vermutlich hat die Hefe versagt.

Bei der dritten Versuchsreihe (22 g Ausgangsmaterial) wurde die Abtrennung unveränderten Ketons vom Reaktionsprodukte erfolgreich über die Bisulfit-Verbindung und das Phenylhydrazon (s. oben) ausgeführt. Auf diesem Wege konnte das Carbinol vom Siedepunkt zwischen 202—204° vollständig ketonfrei, allerdings nur in einer Ausbeute von 2 g erhalten werden. Die optische Aktivität betrug im 0.5-dm-Rohr —8.01°.

0.1695 g Sbst.: 0.4914 g CO₂, 0.1234 g H₂O.
 $C_8H_{10}O$ (122). Ber. C 78.69, H 8.19.
 Gef. • 79.06, • 8.09.

¹) F. B. Power und F. H. Lees, P. Ch. S. 18, 192 [1903]; A. Haller und A. Lassieur, C. r. 151, 697 [1910].

Wie schon früher erwähnt worden ist, sind die Erträge an optisch-aktiven sekundären Alkoholen bei der phytochemischen Reduktion der Ketone nur mäßig. Dieses Verhalten ist in dem biochemischen Charakter der Ketone begründet. Die Isolierungsmethode verringert den Ertrag auch etwas, da die Scheidung der höheren Alkohole von dem durch die Gärführung massenhaft gebildeten Sprit nicht vollkommen ist.

Immerhin dürfte das Verfahren der asymmetrischen Hydrierung ein sichereres Ergebnis als die Zerlegung racemischer Carbinole mittels Pilzkulturen liefern; denn gerade bei Alkoholen scheint letztere zu versagen und auch sonst zweifelhaft zu wirken. W. Marckwald und A. Droste-Huelshoff¹⁾, J. F. Norris und E. H. Green²⁾ sowie A. Grün³⁾ waren nämlich nicht imstande, Le Bels Befunde zu reproduzieren. Die Methode der asymmetrischen Reduktion von Ketonen zu Carbinolen mittels gärender Hefe ist von der Zerlegung racemischer Alkohole durch Einsaat darauf wachsender, also diese Kohlenstoffquelle ausnutzender Mikroorganismen durchaus verschieden. Bei letzterer wird ein Antipode durch Oxydation fortgeschafft, bei ersterer durch Hydrierung erzeugt, ohne daß dabei die Stufe der inaktiven Form durchlaufen wird. Jedenfalls kann man sich auf diese Weise ein an aktiver Komponente reiches Carbinol verschaffen. Bemerkenswert ist, daß dabei aus den untersuchten Ketonen der aliphatischen Reihe stets ein rechtsdrehender Alkohol entstand. Diesem Umstande darf man wohl den Hinweis entnehmen, daß bei den homologen Ketonen die asymmetrische Reduktion in gleicher Weise angreift.

248. C. Neuberg und F. F. Nord: Phytochemische Reduktion von Diketonen.

[Aus der chemischen Abteilung des Kaiser-Wilhelm-Instituts für experimentelle Therapie in Berlin-Dahlem.]

(Eingegangen 31. Oktober 1919; vorgetragen in der Sitzung vom 10. November.)

Nachdem bei Aldehyden und Ketonen⁴⁾ der Eintritt der phytochemischen Reduktion festgestellt worden war, bot es Interesse, die Leistungsfähigkeit lebender Zellen auch gegenüber solchen Verbindungen zu prüfen, die eine Häufung der Carbonylgruppe im Molekül aufweisen. Derartige Substanzen liegen vor in den Diketonen, die zugleich darum Beachtung verdienen, weil der einfachste Vertreter

¹⁾ W. Marckwald und A. Droste-Huelshoff, B. 32, 560 [1899].

²⁾ J. F. Norris und E. H. Green, Am. 26, 293 [1901].

³⁾ A. Grün, B. 52, 261 [1919].

⁴⁾ Vergl. C. Neuberg und F. F. Nord, voranstehende Mitteilung.