

Thiuroniumsalz zeigte nach mehrmaligem Umkristallisieren aus absolutem Alkohol den Smp. 154—155°. Mit dem Thiuroniumsalz der Pelargonsäure tritt eine Schmelzpunktserniedrigung ein. Nach der Analyse scheint eine monocyclische Säure C₉ vorzuliegen.

4,207 mg Subst. gaben 9,81 mg CO₂ und 3,05 mg H₂O
C₁₇H₂₈O₂N₂S (aus C₉H₁₆O₂) Ber. C 63,31 H 8,13%
Gef. „ 63,64 „ 8,11%

Die ursprüngliche unhydrierte Säure entspräche also einer monocyclischen einfach ungesättigten Säure der Formel C₉H₁₄O₂.

Eine höhere Fraktion vom Sdp. 90—120° (0,1 mm) ergab ein in Alkohol schwer lösliches Thiuroniumsalz. Feine verfilzende Nadelchen, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus viel Alkohol bei 184—185° schmolzen. Nach der Analyse scheint das Derivat einer Säure C₁₀H₁₂O₂ (z. B. einer Phenylbuttersäure) zu entsprechen.

4,153 mg Subst. gaben 9,99 mg CO₂ und 2,51 mg H₂O
C₁₈H₂₂O₂N₂S (aus C₁₀H₁₂O₂) Ber. C 65,42 H 6,71%
Gef. „ 65,65 „ 6,76%

Mit dem Thiuroniumsalz von Cuminsäure vom Smp. 193—194° trat eine Schmelzpunktserniedrigung von 4° ein.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von den HH. Dr. M. Furter, Dr. H. Gysel, Dr. H. Gubser und W. Manser ausgeführt.

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

81. Untersuchungen über Organextrakte.

(6. Mitteilung¹⁾).

Über die Isolierung von Chimyl-alkohol (*d*- α -Hexadecyl-glyceryl-äther) aus Testes-Extrakten und seine Identität mit „Testriol“

von V. Prelog, L. Ruzicka und F. Steinmann.

(26. III. 44.)

Bei einer Untersuchung von Lipoiden aus Stier-testes isolierten wir neben verschiedenen Steroiden, über welche wir in einer späteren Mitteilung berichten werden, eine durch Alkalien nicht verseifbare Verbindung C₁₉H₄₀O₃ vom Smp. 64°. Die gleiche Verbindung wurde später in kleiner Menge auch aus Schweinetestes-Extrakten erhalten. Sie konnte auf Grund folgender Versuchsergebnisse als Chimyl-alkohol (*d*- α -Hexadecyl-glyceryl-äther I)²⁾ identifiziert werden.

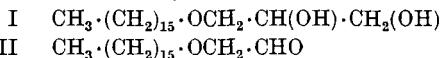
Die in verdünnter Chloroform-Lösung schwach rechtsdrehende Verbindung³⁾ zeigte bei der Bestimmung nach Zerewitinoff 2 aktive

¹⁾ 5. Mitt. Helv. **27**, 61 (1944).

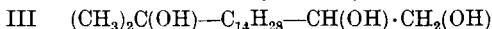
²⁾ Über die Konstitution des Chimyl-alkohols vgl. G. G. Davies, I. M. Heilbron und W. M. Owens, Soc. **1930**, 2542; B. C. J. G. Knight, Biochem. J. **24**, 256 (1930); N. K. Adam, Soc. **1933**, 164; W. H. Davies, I. M. Heilbron, und W. E. Jones, Soc. **1933**, 165; **1934**, 1232. Die Synthese der optisch aktiven Verbindung und die Einordnung in die *d*-Reihe führten E. Baer und H. O. L. Fischer, J. Biol. Chem. **140**, 397 (1941) durch.

³⁾ Das Drehungsvermögen des Chimyl-alkohols ist stark abhängig von der Konzentration; während verdünnte Lösungen in Chloroform rechtsdrehend sind, zeigen konzentrierte Lösungen Linksdrehung. Vgl. darüber E. Baer und H. O. L. Fischer, *l. c.*

Wasserstoffatome. Mit Phenylisocyanat entstand ein Di-(phenylurethan) vom Smp. 97,5–98,5°. p-Nitrobenzoyl-chlorid gab in Gegenwart von Pyridin ein Di-(p-nitrobenzoat) vom Smp. 59–60°, $[\alpha]_D = -29,8^\circ$ ($c = 6,48$ in Chloroform). Diese Werte sind in guter Übereinstimmung mit den bekannten Konstanten des Chimyl-alkohols und seiner Derivate. Eine Oxydation mit Blei(IV)-acetat in Eisessig lieferte neben Formaldehyd eine Verbindung $C_{18}H_{36}O_2$ vom Smp. 53–54°, deren Oxim bei 79–80° schmolz. Durch Vergleich mit einem synthetisch hergestellten Präparat konnte dieses Oxydationsprodukt als Hexadecyl-oxy-acetaldehyd (II) identifiziert werden.



S. Hirano¹⁾ hat bei seinen Untersuchungen der Lipide aus Schweinetestes eine durch Alkalien nicht verseifbare Verbindung $C_{19}H_{40}O_3$ vom Smp. 65–66° isoliert, welche er „Testriol“ nannte. Dieselbe gab mit Phenylisocyanat ein Derivat vom Smp. 99,5–100,5° und lieferte bei der Oxydation mit Blei(IV)-acetat Formaldehyd und eine Verbindung $C_{18}H_{36}O_2$ vom Smp. 53,5–54,5°, welche durch ein Oxim vom Smp. 79° charakterisiert wurde. Diese Daten erlauben die Schlussfolgerung, dass „Testriol“ mit der von uns isolierten und als Chimyl-alkohol erkannten Verbindung identisch ist und nicht die von Hirano vorgeschlagene Struktur III besitzt.

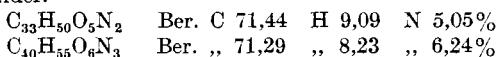


Die Anwesenheit von 3 Hydroxyl-Gruppen im „Testriol“ wurde von Hirano auf Grund der Analyse des Phenylurethans gefolgert, welche offenbar durch einen zu hoch gefundenen Stickstoffwert das Vorhandensein eines Tri-(phenylurethans) vortäuschte²⁾.

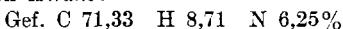
Der Chimyl-alkohol ist neben Batyl-alkohol (*d*- α -Octadecyl-glyceryl-äther) und Selachyl-alkohol (*d*- α -Oleyl-glyceryl-äther) schon mehrmals aus den Ölen verschiedener Fischarten isoliert worden. Während der Batyl-alkohol inzwischen auch in den Lipoiden der Säugetiere nachgewiesen wurde³⁾, konnte Chimyl-alkohol daraus bisher nicht rein erhalten werden, obwohl er sehr wahrscheinlich den Batyl-alkohol begleitet. Es ist nun bemerkenswert, dass aus den Testes-Extrakten umgekehrt der Chimyl-alkohol verhält-

¹⁾ J. Pharm. Soc. Japan **56**, 122 (1936).

²⁾ Die berechneten Werte für ein Di-(phenylurethan) und ein Tri-(phenylurethan) liegen nahe beieinander.



Testriol-(phenyl-urethan) nach Hirano:



³⁾ Im gelben Rückenmark der Rinder: H. N. Holmes, R. E. Corbet, W. B. Geiger, N. Kornblum und W. Alexander, Am. Soc. **63**, 2607 (1941); in verkalkten Aorten des Menschen: E. Hardegger, L. Ruzicka und E. Tagmann, Helv. **26**, 2205 (1943); in der Schweinemilz: V. Prelog, L. Ruzicka und P. Stein, Helv. **26**, 2222 (1943).

nismässig leicht rein erhalten werden kann, wogegen es bisher nicht gelang Batyl-alkohol zu isolieren. Besondere Beachtung verdient auch der Umstand, dass alle bisher isolierten und als optisch aktiv erkannten α -Glyceryl-äther verschiedenster Herkunft die gleiche Konfiguration besitzen.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹⁾.

Isolierung des Chimyl-alkohols aus Testes-Extrakten.

Der Chimyl-alkohol wurde aus der Fraktion III, welche früher bei der Aufarbeitung der Schweinetestes-Extrakte erhalten worden war²⁾, sowie aus den auf analoge Weise hergestellten Fraktionen der Stiertestes-Extrakte isoliert. Diese Fraktionen, welche durch alkalische Verseifung gewonnen wurden und diejenigen Lipoide enthalten, welche mit *Girard-Reagens T* nicht reagierten, unterwarf man zuerst einer sorgfältigen chromatographischen Analyse am Aluminiumoxyd³⁾. Die letzten, mit Methanol eluierten Fraktionen des Chromatogramms, sowie diejenigen Anteile, welche durch Auskochen des verwendeten Aluminiumoxyds mit 5-proz. methanolischer Essigsäure erhalten wurden, enthielten den Chimyl-alkohol. Zur Entfernung der Aluminium-Salze und der sauren Verbindungen wurde in Äther aufgenommen und mit verdünnter Salzsäure, verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen. Die aschenfreien Rückstände wurden nach dem Verdampfen des Äthers im „molecular still“ bei 0,005 mm und 120° destilliert und durch Umlösen aus Aceton und Hexan gereinigt⁴⁾. Das reine Produkt krystallisierte in farblosen Blättchen vom Smp. 64°. Zur Analyse wurde aus Äther-Hexan umkrystallisiert und im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = +2,5^\circ (\pm 0,5^\circ) \quad (c = 1,00 \text{ in Chloroform})^5)$$

3,724 mg Subst. gaben 9,844 mg CO₂ und 4,269 mg H₂O

5,800 mg Subst. gaben 1,040 cm³ CH₄ (18°, 726 mm)

C₁₉H₄₀O₃ Ber. C 72,10 H 12,74 2 akt. H 0,64%

Gef. „ 72,14 „ 12,83 „ „ 0,72%

Di-(phenylurethan). 40 mg Substanz und 15 Tropfen Phenylisocyanat wurden 3 Stunden auf 80° erwärmt. Das Produkt bildete nach Umlösen aus Benzin farblose Blättchen vom Smp. 97,5—98,5°⁶⁾. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

3,898 mg Subst. gaben 10,211 mg CO₂ und 3,136 mg H₂O

4,772 mg Subst. gaben 0,229 cm³ N₂ (20°, 720 mm)

C₃₃H₅₆O₅N₂ Ber. C 71,44 H 9,09 N 5,05%

Gef. „ 71,49 „ 9,00 „ 5,30%

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ Über die Herstellung der Fraktion III vgl. Tabelle, *Helv.* **26**, 984 (1943).

³⁾ Ein Chromatogramm der Fraktion III ist in der V. Mitt. *Helv.* **27**, 64 (1944) ausführlich dargestellt.

⁴⁾ Aus der Fraktion III des Aceton-Extraktes aus 181 kg Schweinetestes [vgl. *L. Ruzicka* und *V. Prelog*, *Helv.* **26**, 982 (1943)] erhielt man so etwa 70 mg des rohen Chimyl-alkohols. Da bei der Herstellung der erwähnten Fraktion aus dem Gesamtextrakt nur ein Teil des Chimyl-alkohols erfasst wird, gibt diese Zahl keine Auskunft über die in dem Organ selbst vorhandene Menge.

⁵⁾ *E. Baer* und *H. O. L. Fischer*, *J. Biol. Chem.* **140**, 397 (1941), geben für den synthetischen *d*- α -Hexadecyl-glyceryl-äther Smp. 62,5—63,5°, $[\alpha]_D = +3,0$ ($c = 1,16$ in Chloroform) an.

⁶⁾ *E. Baer* und *H. O. L. Fischer*, l. c., geben für das Di-(phenylurethan) des *d*- α -Hexadecyl-glyceryl-äthers Smp. 97,5—98° und für das Di-(*p*-nitrobenzoat) derselben Verbindung Smp. 52° und $[\alpha]_D = -29,2^\circ$ ($c = 8,2$ in symm. Tetrachloräthan) an.

Di-(p-nitrobenzoat). 70 mg Substanz in 1 cm³ Methylendichlorid und 0,1 cm³ Pyridin wurden mit 90 mg p-Nitrobenzoylchlorid in 0,5 cm³ Methylendichlorid versetzt und 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde dann in Äther aufgenommen und mit verdünnter Schwefelsäure, Wasser, Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Verdampfen des Äthers krystallisierte man den Rückstand aus Methanol. Die bei 57—58° schmelzenden Krystalle (80 mg) wurden über 3 g Aluminiumoxyd (Aktivität III) chromatographisch gereinigt. Die Benzol-Eluate krystallisierte man zuletzt zur Analyse aus Äther-Pentan um. Sie bildeten schwach gelbliche Krystallrosetten vom Smp. 59—60°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 45° getrocknet.

$$[\alpha]_D^{16} = -29,8^\circ (\pm 0,5^\circ) \quad (c = 6,48 \text{ in Chloroform})^1)$$

3,718 mg Subst. gaben 8,773 mg CO₂ und 2,498 mg H₂O
C₃₃H₄₆O₉N₂ Ber. C 64,47 H 7,54%
Gef. „, 64,40 „, 7,52%

Oxydation von Chimyl-alkohol mit Blei(IV)-acetat²).

50,5 mg Substanz, in 1 cm³ Eisessig gelöst, wurden mit 5 cm³ 0,1-n. Blei(IV)-acetat-Lösung in Eisessig versetzt und bei Zimmertemperatur stehen gelassen, worauf man 10 cm³ einer Lösung von 1 g Natriumjodid und 12 g Natriumacetat in 50 cm³ Wasser zugab. Nach 5 Minuten titrierte man mit 0,1-n. Natriumthiosulfat-Lösung (verbraucht 3,27 cm³, ber. 3,20 cm³ 0,1-n. Blei(IV)-acetat-Lösung). Das Reaktionsprodukt wurde mit Äther ausgeschüttelt und mit Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Verdampfen des Äthers krystallisierte man den Rückstand aus wenig Alkohol um. Das Produkt bildete ein farbloses, krystallines Pulver vom Smp. 53—54°³). Da es sich nur mit Verlusten umlösen liess, wurde es durch halbstündiges Erwärmen mit Hydroxylamin-acetat-Lösung (aus 100 mg Hydroxylamin-hydrochlorid, 300 mg Natriumacetat und 5 cm³ Alkohol) in sein gut krystallisierendes Oxim verwandelt. Das Oxim krystallisierte aus Alkohol in Nadeln vom Smp. 79—80°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

3,720 mg Subst. gaben 9,838 mg CO₂ und 4,147 mg H₂O
4,810 mg Subst. gaben 0,198 cm³ N₂ (17°, 733 mm)
C₁₈H₃₇O₂N Ber. C 72,18 H 12,45 N 4,68%
Gef. „, 72,17 „, 12,47 „, 4,67%

Ein nach G. G. Davies, I. M. Heilbron und W. M. Owens⁴) hergestellter d,l- α -Hexadecyl-glyceryl-äther gab unter denselben Bedingungen das gleiche Produkt, welches mit dem aus dem natürlichen Chimyl-alkohol erhaltenen keine Schmelzpunktserniedrigung zeigte.

Bei einem andern Ansatz wurde der gebildete Formaldehyd nach der Oxydation in eine gekühlte Vorlage in 1,5 cm³ Alkohol überdestilliert. Zum Destillat wurden 1 cm³ Wasser und 30 mg Dimedon zugefügt und 10 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Das Gemisch wurde dann im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Alkohol umkrystallisiert. Man erhielt so aus 25 mg Chimyl-alkohol 7,2 mg des Formaldehyd-Kondensationsproduktes vom Smp. 189—190°.

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

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

¹⁾ Vgl. Fussnote ⁸⁾ S. 676.

²⁾ Vgl. W. H. Davies, I. M. Heilbron und W. E. Jones, Soc. 1933, 166 und S. Hirano, J. Pharm. Soc. Japan 56, 130 (1936).

³⁾ M. Robart, C. r. 196, 2015 (1933), gibt für einen synthetischen Hexadecyl-oxy-acetaldehyd den Smp. 47° (bloc Maquenne) an. ⁴⁾ Soc. 1930, 2545.