

(881), ein Stamm von *Rhizopus nigricans* Ehrb. (862), *Sclerotinia libertiana* Fckl. (864), *Sporotrichum* spec. (892), zwei *Monilia*-Arten (Stamm 868 und *M. sitophila* Sacc., 853). Zum Vergleich haben wir noch zwei *Actinomycetales*, *Nocardia* spec. (880) und *Streptomyces griseus* (862), geprüft und festgestellt, dass auch diesen Mikroorganismen die Fähigkeit, Herzglykoside zu spalten, abgeht.

Ausser mit den in der Tabelle verzeichneten Substraten haben wir mit einigen Pilzstämmen die Spaltbarkeit verschiedener anderer Herzglykoside geprüft. So werden z. B. von *Aspergillus oryzae* und von *Claviceps purpurea* auch das Desacetyl digilanid C zum Digoxin, das  $\kappa$ -Strophanthin- $\beta$  zum Cymarin und das Scillaren A zum Proscillarin abgebaut.

### Zusammenfassung.

Enzympräparate aus zahlreichen Stämmen niederer Pilze aus der Gruppe der *Hyphomycetales* sowie von *Claviceps purpurea* (Ascomycetes) vermögen aus glucosehaltigen Herzglykosiden die Glucose abzuspalten. Das Scillirosid, das als Zuckerkomponente nur Glucose enthält, wird bis zum Aglykon, Scillirosidin abgebaut. Stämme der Gattungen *Penicillium* und *Aspergillus* erwiesen sich als besonders reich an herzglykosidspaltenden Enzymen.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium  
„Sandoz“ Basel.

## 43. Zur Kenntnis des Kohlenstoffringes.

58. Mitteilung<sup>1)</sup>.

### Über die Reaktion einiger vielgliedriger Cycloalkyl-bromide mit Magnesium

von L. Ruzicka, P. Barman und V. Prelog.

(26. XII. 50.)

In einem Vortrag<sup>2)</sup> wurde vor kurzem zusammenfassend über den starken Einfluss der Ringgrösse auf die physikalischen und chemischen Eigenschaften der Ringverbindungen mit einer mittleren Ringgliederzahl (8–13) berichtet. Neben dem dort erwähnten quantitativen und semiquantitativen Tatsachenmaterial konnten wir im Laufe unserer Untersuchungen über vielgliedrige Ringverbindungen eine Reihe von präparativen Erfahrungen sammeln, welche zur Kenntnis dieses Effektes beitragen.

<sup>1)</sup> 57. Mitt., Helv. 34, 39 (1951).

<sup>2)</sup> V. Prelog, Soc. 1950, 420.

Unter anderem versuchten wir, aus den Cycloalkyl-bromiden mit 7 bis 10 Ringgliedern über die *Grignard*'schen Verbindungen, welche mit Kohlendioxyd umgesetzt wurden, die Cycloalkan-carbonsäuren herzustellen. Während sich das Cyclohexyl-bromid auf diesem Wege mit sehr guten Ausbeuten in die Cyclohexan-carbonsäure überführen lässt<sup>1)</sup>, bildeten sich die höheren Ringhomologen dieser Säure unter den von uns angewandten vergleichbaren Versuchsbedingungen<sup>2)</sup> mit folgenden Ausbeuten: Cycloheptan-carbonsäure 20%; Cyclooctan-carbonsäure 5%; Cyclononan-carbonsäure konnte nicht gefasst werden; Cyclodecan-carbonsäure 21% d. Th., berechnet auf das angewandte Cycloalkyl-bromid.

Als Hauptprodukte der Umsetzung der Cycloalkyl-bromide von einer mittleren Ringgliederzahl mit Magnesium entstehen Kohlenwasserstoffgemische. Durch Destillation konnten daraus zwei Hauptfraktionen abgetrennt werden. Der höher siedende Anteil liess sich als Dicycloalkyl identifizieren. Die niedriger siedende Fraktion besteht aus einem Gemisch gleicher Mengen Cycloalkan und Cycloalken. Die Entstehung eines solchen Kohlenwasserstoff-Gemisches weist darauf hin, dass sich bei der Umsetzung der Cycloalkyl-bromide von mittlerer Ringgliederzahl mit Magnesium statt der erwarteten *Grignard*'schen Verbindungen hauptsächlich verhältnismässig stabile freie Cycloalkyl-Radikale bilden, welche sich entweder zu Cycloalkenen und Cycloalkanen disproportionieren oder zu Dicycloalkylen dimerisieren. Die letztgenannten Verbindungen könnten allerdings auch auf einem heterolytischen Wege entstanden sein.

Die Bildung verhältnismässig stabiler freier Radikale mit einer mittleren Ringgliederzahl ist wahrscheinlich auf eine kleinere *Pitzer*-sche Spannung<sup>3)</sup> in diesen Verbindungen im Vergleich mit den Ausgangsprodukten und mit den entsprechenden *Grignard*'schen Verbindungen zurückzuführen. Eine eingehendere Diskussion des ganzen Fragenkomplexes wird später in einem grösseren Zusammenhang erfolgen.

### Experimenteller Teil.<sup>4)</sup>

#### Cycloalkyl-bromide.

Die Cycloalkyl-bromide wurden nach der in *Organic Syntheses*<sup>5)</sup> für die Herstellung von Cyclohexyl-bromid angegebenen Vorschrift bereitet.

<sup>1)</sup> Vgl. *H. Gilman & R. H. Kirby*, *Organic Syntheses*, Coll. Vol. I, 355 (1932).

<sup>2)</sup> Die Versuchsbedingungen und die Reinheit der Reagenzien haben bekanntlich oft einen entscheidenden Einfluss auf den Verlauf der Reaktion zwischen organischen Haliden und Magnesium, wie besonders von *M. S. Kharash* und Mitarb. in einer Reihe von Untersuchungen hervorgehoben wurde; vgl. 19. Mitteilung mit *W. H. Urry*, *J. org. Chem.* **13**, 101 (1948) und frühere Mitteilungen.

<sup>3)</sup> Vgl. *Helv.* **32**, 259 (1949). Über die Definition der *Pitzer*'schen Spannung siehe *Helv.* **33**, 1937 (1950), Fussnote 5.

<sup>4)</sup> Die mit \*) bezeichneten Cyclodecan-Derivate wurden von *L. Frenkiel* hergestellt.

<sup>5)</sup> *O. Grummit*, *Organic Syntheses* **19**, 88 (1939).

Cycloheptyl-bromid<sup>1</sup>). Ausbeute aus 18,4 g Cycloheptanol 25,1 g (88% d. Th.) Cycloheptyl-bromid, Sdp.15 mm 83°.

4,160 mg Subst. gaben 7,245 mg CO<sub>2</sub> und 2,797 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_7H_{13}Br$  Ber. C 47,47 H 7,40% Gef. C 47,53 H 7,50%

Cyclooctyl-bromid<sup>2</sup>). 17,5 g Cyclooctanol gaben 24,06 g (92% d. Th.) Cyclooctyl-bromid, Sdp.15 mm 97°.

4,070 mg Subst. gaben 7,510 mg CO<sub>2</sub> und 2,880 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_8H_{15}Br$  Ber. C 50,27 H 7,91% Gef. C 50,36 H 7,92%

Cyclononyl-bromid. Aus 13,5 g Cyclononanol erhielten wir 19,0 g (92,5% d. Th.) Cyclononyl-bromid, Sdp.15 mm 118°.

3,984 mg Subst. gaben 7,689 mg CO<sub>2</sub> und 2,974 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_9H_{17}Br$  Ber. C 52,69 H 8,35% Gef. C 52,67 H 8,35%

Cyclodecyl-bromid<sup>3</sup>). 8,2 g Cyclodecanol gaben 7,03 g (61% d. Th.) Cyclodecyl-bromid, Sdp.11 mm 123°.

3,380 mg Subst. gaben 6,793 mg CO<sub>2</sub> und 2,661 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{10}H_{19}Br$  Ber. C 54,80 H 8,74% Gef. C 54,85 H 8,82%

### Cycloalkan-carbonsäuren.

In einem Zweihalsschliffkolben mit Rückflusskühler und Tropftrichter wurden Magnesiumspäne mit wenig Äther überschichtet und mit einem Körnchen Jod aktiviert. Zu den aktivierte Magnesiumspänen wurde die Lösung des in zweifacher Menge absolutem Äther aufgenommenen Cycloalkyl-bromides zuerst schnell, dann langsamer zugetropt. Nachdem die Reaktion zum Stillstand gekommen war, erhitzte man noch eine Stunde gelinde zum Sieden. Die so bereitete Grignard'sche Lösung wurde auf überschüssiges Trocken Eis gegossen, das Reaktionsgemisch mit Eis und verdünnter Schwefelsäure zersetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Aus den ätherischen Auszügen wurden die sauren Anteile durch Ausziehen mit verdünnter Natronlauge, Ansäuern und Aufnehmen in Äther abgetrennt. Die neutralen Anteile blieben beim Ausschütteln mit Natronlauge im Äther und wurden nach dem Verdampfen des Äthers fraktioniert destilliert.

Cycloheptan-carbonsäure<sup>3</sup>). Aus 18,8 g Cycloheptyl-bromid und 2 g Magnesium erhielten wir 3,0 g (20% d. Th.) der ölichen Säure, Sdp.11 mm 130—132°, n<sub>D</sub><sup>18</sup> = 1,470.

3,796 mg Subst. gaben 9,404 mg CO<sub>2</sub> und 3,368 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_8H_{14}O_2$  Ber. C 67,57 H 9,92% Gef. C 67,61 H 9,93%

Der Methylester wurde mit Diazomethan hergestellt, Sdp. 11 mm 80°, n<sub>D</sub><sup>18</sup> = 1,453.

3,742 mg Subst. gaben 9,479 mg CO<sub>2</sub> und 3,442 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_9H_{16}O_2$  Ber. C 69,19 H 10,32% Gef. C 69,13 H 10,29%

Neben der Säure wurden 3,15 g Kohlenwasserstoffe vom Sdp. 110—112° und 1,80 g Dicycloheptyl vom Sdp. 0,03 mm 68—69° erhalten.

Cyclooctan-carbonsäure<sup>4</sup>). 22,6 g Cyclooctyl-bromid und 2,9 g Magnesium lieferten 0,88 g (5% d. Th.) der ölichen Säure vom Sdp.11 mm 142—145°, n<sub>D</sub><sup>18</sup> = 1,480.

3,366 mg Subst. gaben 8,538 mg CO<sub>2</sub> und 3,136 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_9H_{16}O_2$  Ber. C 69,19 H 10,32% Gef. C 69,23 H 10,43%

<sup>1)</sup> N. Zelinsky, B. 35, 2691 (1902); A. I. Vogel, Soc. 1938, 1336.

<sup>2)</sup> R. Willstätter & E. Waser, B. 43, 1181 (1910).

<sup>3)</sup> Vgl. N. Zelinsky, B. 35, 2691 (1902).

<sup>4)</sup> Vgl. M. Godchot & Mlle Cauquil, Chimie et Industrie 1933, N° spécial 1019, nach C. A. 28, 468 (1934).

Der Methylester ist ein angenehm riechendes, farbloses Öl vom Sdp.<sub>12 mm</sub> 114°,  $n_D^{18} = 1,460$ .

3,498 mg Subst. gaben 9,056 mg CO<sub>2</sub> und 3,337 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{10}H_{18}O_2$  Ber. C 70,54 H 10,66% Gef. C 70,65 H 10,67%

Die Fraktionierung der Neutralteile ergab 7,21 g Kohlenwasserstoffe vom Sdp.<sub>11 mm</sub> 35—39°, 0,32 g einer Zwischenfraktion vom Sdp.<sub>11 mm</sub> 40—95° und 2,70 g Dicyclooctyl vom Sdp.<sub>0,12 mm</sub> 97—98°.

Auf analoge Weise wie bei niedrigeren Homologen erhielten wir aus 15,8 g Cyclo-nonyl-bromid praktisch keine sauren Anteile. Die neutralen Anteile gaben bei der Destillation folgende Fraktionen:

5,86 g Kohlenwasserstoffe vom Sdp.<sub>11 mm</sub> 53—57°,  
0,94 g Zwischenfraktion, Sdp.<sub>0,15 mm</sub> 53—58°,  
1,66 g Dicyclononyl, Sdp.<sub>0,15 mm</sub> 120—122°.

Cyclodecan-carbonsäure\*). Aus 1,0 g Cyclodecyl-bromid und 0,12 g Magnesium wurden 0,18 g der ölichen Säure gewonnen, die im Hochvakuum im Kragenkolben bei 120° Badtemperatur destillierte. Nach einigem Stehen im Trockeneis erstarrte sie zu farblosen Kristallen vom Smp. 53°.

3,767 mg Subst. gaben 9,874 mg CO<sub>2</sub> und 3,649 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{11}H_{20}O_2$  Ber. C 71,69 H 10,94% Gef. C 71,53 H 10,84%

Der ölige, farblose Methylester wurde mit Diazomethan in ätherischer Lösung hergestellt und ging im Kragenkolben im Hochvakuum bei 65° Badtemperatur über.

3,761 mg Subst. gaben 10,028 mg CO<sub>2</sub> und 3,706 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{12}H_{22}O_2$  Ber. C 72,68 H 11,18% Gef. C 72,77 H 11,03%

Die vereinigten neutralen Anteile aus mehreren Ansätzen lieferten: 0,4 g Kohlenwasserstoffe vom Sdp.<sub>12 mm</sub> 90—110° (Kragenkolben, Badtemp.) und 1,0 g Dicyclo-decyl, Sdp.<sub>0,01</sub> 165° (Kragenkolben, Badtemp.).

#### Cycloalken-Cycloalkan-Gemisch.

Das niedriger siedende Gemisch des Cycloalkens und des Cycloalkans wurde nochmals destilliert. Durch Hydrierung hat man darin den Gehalt an Cycloalken festgestellt, wobei in allen Fällen ungefähr die Hälfte der für 1 Mol Cycloalken berechneten Menge aufgenommen wurde.

Das Produkt aus Cyclooctyl-bromid, zum Beispiel, lieferte folgende analytische Ergebnisse:

$C_8H_{14}$  Ber. C 87,19 H 12,81% Gef. C 86,51 H 13,59%  
 $C_8H_{16}$  Ber. , , 85,63 , , 14,37%

225 mg des Gemisches wurden mit einem vorhydrierten Katalysator aus 37 mg Platinoxyd in 2 cm<sup>3</sup> Feinsprit hydriert. Wasserstoffaufnahme: 23,0 cm<sup>3</sup> (0°, 760 mm), ber. für 1 Mol. H<sub>2</sub> 49,1 cm<sup>3</sup>.

#### Dicycloalkyle.

Das Dicycloheptyl wurde, da es nach der Destillation über Natrium nicht die richtigen Analysenwerte lieferte, über Aluminiumoxyd (Aktivität I-II) in Petroläther-Lösung chromatographiert und zweimal im Kragenkolben destilliert.

3,212 mg Subst. gaben 10,173 mg CO<sub>2</sub> und 3,833 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{14}H_{26}$  Ber. C 86,51 H 13,49% Gef. C 86,43 H 13,35%

Das Dicyclooctyl<sup>1)</sup> konnte direkt durch Destillation über Natrium analysenrein gewonnen werden.

3,644 mg Subst. gaben 11,529 mg CO<sub>2</sub> und 4,410 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{16}H_{30}$  Ber. C 86,40 H 13,60% Gef. C 86,35 H 13,54%

<sup>1)</sup> Vgl. L. Ruzicka & H. A. Boekenoogen, Helv. 14, 1327 (1931).

Das Dicyclononyl wurde zur Reinigung vor der Destillation über Natrium an Aluminiumoxyd chromatographiert.

3,389 mg Subst. gaben 10,701 mg CO<sub>2</sub> und 4,095 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{18}H_{34}$  Ber. C 86,32 H 13,68% Gef. C 86,17 H 13,53%

Das Dicyclodecyl\*) gab nach der chromatographischen Reinigung an Aluminiumoxyd und Destillation über Natrium folgende Analysenwerte:

3,984 mg Subst. gaben 12,561 mg CO<sub>2</sub> und 4,839 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{20}H_{38}$  Ber. C 86,25 H 13,75% Gef. C 86,04 H 13,60%

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

### Zusammenfassung.

Bei der Reaktion der 7- bis 10gliedrigen Cycloalkyl-bromide in ätherischer Lösung mit Magnesium und Umsetzung des erhaltenen Reaktionsproduktes mit Kohlendioxyd wurden neben kleineren Mengen Cycloalkan-carbonsäuren hauptsächlich Kohlenwasserstoff-Gemische erhalten, die aus Cycloalken, Cycloalkan und Dicycloalkyl bestehen. Dieses ungewöhnliche Verhalten wird auf die leichte Bildung der freien Cycloalkyl-Radikale mit einer mittleren Ringgliederzahl zurückgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium  
 der Eidg. Technischen Hochschule.

### 44. Sur l'ozonation des aldéhydes comportant une double liaison éthylénique: II. Etude de l'aldéhyde crotone. Autoxydabilité, simple et accélérée par l'ozone, d'aldéhydes à double liaison comparée à celle des aldéhydes saturés correspondants

par E. Dallwigk et E. Briner.

(28 XII 50)

Dans un précédent mémoire<sup>1)</sup>, nous avons montré que dans le cas de l'ozonation de l'aldéhyde cinnamique, l'ozone exerce simultanément deux actions, l'une sur la double liaison, en formant un ozonide, l'autre en accélérant notamment l'oxydation du groupe aldéhydique.

Il y avait lieu d'examiner, en opérant sur d'autres aldéhydes à double liaison, jusqu'à quel point ces processus présentent un caractère général. A cet effet nous avons soumis à une étude semblable un aldéhyde ne comportant pas de noyau benzénique, l'aldéhyde crotone.

1) Helv. 33, 2186 (1950).