

Schmelzparameter von N_2 und CO

	Schmelz- wärme L_e cal/Mol	Schmelz- temp. T_e °K	Schmelz- entropie S_e cal/Mol°	$v_{\text{flüss}} -$ v_{fest} cm ³ bei T_e	Neigung der Schmelz- kurve (dp/dT_e)	Molvolumen in cm ³		Dichteverhältnis $\frac{\rho_{\text{fest}}}{\rho_{\text{flüssig}}}$
						flüssig	fest	
N_2	172,3	63,14	2,724	2,50	45,0	32,25 ₀	29,75 ₀	1,0842
CO	200,6	68,15	2,943	2,75	44,3	33,06 ₄	30,31 ₈	1,0906

Der um 8% grösseren Schmelzentropie des Kohlenoxyds entspricht eine um 9,9% grössere Volumenänderung beim Schmelzen, verglichen mit den Werten beim Stickstoff.

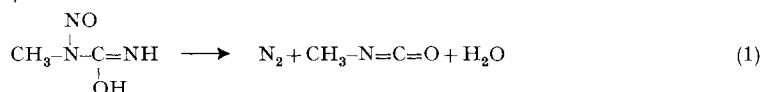
Physikalisch-chemisches Institut der Universität Zürich

251. Reaktionen mit ^{15}N .XXXV. Spontane und alkoholische Zersetzung
von Nitrosomethylharnstoff¹⁾

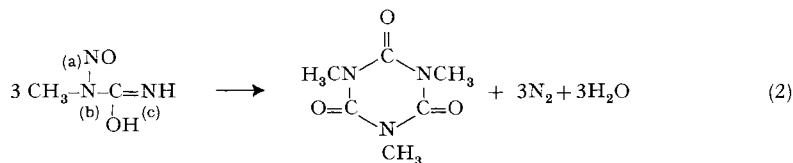
von K. Clusius und F. Endtinger

(6. X. 60)

1. Nitrosomethylharnstoff $CH_3-N(NO)-C(OH)=NH$ ²⁾ erleidet beim Aufbewahren zwischen 20 und 30° C gelegentlich eine stürmische Selbstzersetzung unter Hitzeentwicklung und Bildung eines beissenden weissen Qualms, der reichlich Methylisocyanat enthält³⁾:



Unterhalb von 20° C zerfällt die Verbindung ganz allmählich, wobei das als Zwischenprodukt zu vermutende Methylisocyanat sich zu N-Trimethylisocyanursäureester trimerisiert:



¹⁾ Reaktionen mit ^{15}N XXXIV: Helv. 43, 1562 (1960).

²⁾ Wegen der Stabilität des Nitrosomethylharnstoffs gegen salpetrige Säure ziehen wir die Schreibweise als Imidoform der als Amidoform $CH_3-N(NO)-CO-NH_2$ vor.

³⁾ E. A. WERNER, J. chem. Soc. 115, 1096 (1919); F. ARNDT & H. SCHOLZ, Angew. Chem. 46, 47 (1933); P. LIPP, J. BUCHKREMER & H. SEELES, Liebigs Ann. Chem. 499, 23 Anmerkung (1932); F. ARNDT, L. LOEWE & S. AVAN, Ber. deutsch. chem. Ges. 73, 606 (1940).

Es stellt sich die Frage, welches der drei im Nitrosomethylharnstoff funktionell ungleichwertigen N-Atome a, b, c in das Ringsystem eingebaut wird. Die Struktur des letzteren gilt dadurch als bewiesen, dass beim Verseifen mit Alkali neben Kohlensäure primäres Amin auftritt⁴⁾. Bei früherer Gelegenheit haben wir die Markierung des Nitrosomethylharnstoffs mit schwerem Stickstoff an den Atomen a bzw. b beschrieben⁵⁾. Dieses Material eignete sich vorzüglich zur Beantwortung der vorliegenden Frage.

Man liess die markierten Nitrosomethylharnstoffe 6 Monate bei 0° C in zunächst hoch evakuierten Pipetten liegen und untersuchte nach beendeter Zersetzung den entstandenen Stickstoff, während der Trimethylisocyanursäureester kjeldahlisiert und sein Stickstoff so ebenfalls der Isotopenanalyse zugänglich wurde.

Bei der Markierung des Stickstoffatoms a, also der Nitrosogruppe, ergibt sich folgendes Bild:

$$\begin{array}{rcll}
 3 \text{ CH}_3 \cdot \text{N}^{(15)\text{NO}} \cdot \text{C}(\text{OH}) : \text{NH} & \longrightarrow & (\text{CH}_3)_3 \cdot \text{N}_3 \text{C}_3 \text{O}_3 + 3 \cdot \text{N}_2 + 3 \text{ H}_2\text{O} \\
 \%^{15}\text{N} \text{ eingeführt:} & 3,28 & \%^{15}\text{N} \text{ gefunden:} & 0,37 \quad 1,81 \\
 & - 0,37 & & - 0,37 \\
 {}^{15}\text{N-Überschuss:} & 2,91 & & 1,44 \\
 & \%^{15}\text{N-Überschuss gefunden: } 0\% & & 99,0\% \quad \left(= \frac{2 \cdot 100 \cdot 1,44}{2,91} \right)
 \end{array}$$

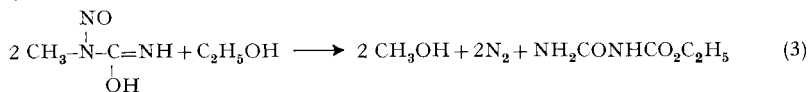
War das Stickstoffatom b markiert, so ergab sich die Bilanz:

$$\begin{array}{rcll}
 3 \text{ CH}_3 \cdot {}^{15}\text{N}(\text{NO}) \cdot \text{C}(\text{OH}) : \text{NH} & \longrightarrow & (\text{CH}_3)_3 \cdot \text{N}_3 \text{C}_3 \text{O}_3 + 3 \cdot \text{N}_2 + 3 \text{ H}_2\text{O} \\
 \%^{15}\text{N} \text{ eingeführt:} & 2,77 & \%^{15}\text{N} \text{ gefunden:} & 1,59 \\
 & - 0,37 & & - 0,37 \\
 {}^{15}\text{N-Überschuss:} & 2,40 & & 1,22 \\
 & & \%^{15}\text{N-Überschuss gefunden: } 101,6\% & \left(= \frac{2 \cdot 100 \cdot 1,22}{2,40} \right)
 \end{array}$$

Von demselben, am Stickstoffatom b markierten Material wurden in einer evakuierten Pipette ca. 0,05 g mit einer kleinen Flamme plötzlich zersetzt. Der entwickelte Stickstoff enthielt 1,60% ¹⁵N, d. h. in Übereinstimmung mit der voranstehenden Analyse den gesamten ¹⁵N-Überschuss. Der theoretische Wert wäre $\frac{1}{2}(2,77 + 0,37) = 1,57\%$.

Aus diesen Ergebnissen ist ersichtlich, dass bei der Markierung der N-Atome a und b das schwere Isotop nur im gasförmigen Stickstoff auftritt. Der elementare Stickstoff entsteht also aus den beiden N-Atomen, die im Nitrosomethylharnstoff bereits miteinander verknüpft sind. Dagegen wird das Trimethylcyanursäurederivat ausschliesslich mit dem Stickstoffatom c aufgebaut. Die Methylgruppe muss daher vom N-Atom b gelöst und neu an das N-Atom c gebunden werden.

2. Eine andere Reaktion des Nitrosomethylharnstoffs weist entsprechende Kriterien auf, nämlich das Verkochen mit Alkohol zu Allophansäureester, Stickstoff und Methanol:



⁴⁾ S. z. B. P. KARRER, Lehrbuch der organischen Chemie, 13. Aufl., S. 261.

⁵⁾ K. CLUSIUS & F. ENDTINGER, *Helv.* 41, 1823 (1958).

Die Umsetzung der markierten Nitrosomethylharnstoffe geschah in einer Kohlendioxydatmosphäre, um den gebildeten Stickstoff bequem ohne Verunreinigung durch Luft abtrennen zu können; der Allophansäureester wurde nach dem Umkristallisieren kjeldahlisiert und zur Analyse in Ammoniumchlorid übergeführt.

Bei der Markierung des Stickstoffatoms a fand man:

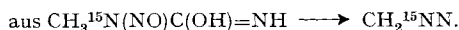
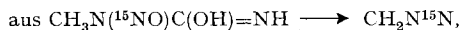
	$\text{CH}_3\text{N}^{(15)\text{NO}}\text{C}(\text{OH})=\text{NH} \xrightarrow{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}} \text{CH}_3\text{OH} + * \text{N}_2 + \frac{1}{2} * \text{NH}_2\text{CO} * \text{NHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$		
% ¹⁵ N eingeführt:	3,28	% ¹⁵ N gefunden:	1,83 0,38
	– 0,37		– 0,37 – 0,37
	<hr/>		<hr/>
¹⁵ N-Überschuss:	2,91		1,46 0,01
$\%^{15}\text{N}\text{-Überschuss gefunden: } 100,3\% \left(= \frac{2 \cdot 100 \cdot 1,46}{2,91} \right) \text{ bzw. } 0,3\% \left(= \frac{0,01 \cdot 100}{2,91} \right)$			

Bei der Markierung des Stickstoffatoms b ergab sich:

	$\text{CH}_3^{15}\text{N}(\text{NO})\text{C}(\text{OH})=\text{NH} \xrightarrow{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}} \text{CH}_3\text{OH} + * \text{N}_2 + \frac{1}{2} * \text{NH}_2\text{CO} * \text{NHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$		
% ¹⁵ N eingeführt:	2,77	% ¹⁵ N gefunden:	1,61 0,37
	– 0,37		– 0,37 – 0,37
	<hr/>		<hr/>
¹⁵ N-Überschuss:	2,40		1,24 0,00
$\%^{15}\text{N}\text{-Überschuss gefunden: } 103,2\% \left(= \frac{2 \cdot 1,24 \cdot 100}{2,40} \right) \text{ bzw. } 0\%$			

Auch hier findet sich bei der Markierung der N-Atome a und b das schwere Isotop ausschliesslich im elementaren Stickstoff wieder, wenn man die Fehlergrenzen berücksichtigt. Der Allophansäureester enthält also nur c-Stickstoff, der ursprünglich im Harnstoffderivat als Imidogruppe anwesend war.

3. Es sei noch erwähnt, dass auch bei der Bildung von Diazomethan die Bindung der Nitrosogruppe an den Stickstoff des Harnstoffs erhalten bleibt⁵⁾. So entsteht mit Lauge

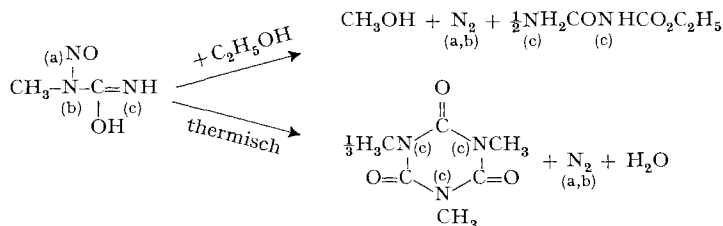


4. Aus den Versuchen mit schwerem Stickstoff geht hervor, dass sich bei den verschiedensten Umsetzungen des Nitrosomethylharnstoffs ein gemeinsamer Zug findet, nämlich die Tendenz, die N-Atome a und b zusammen zu lassen. Dagegen scheint es uns noch nicht möglich, einen überzeugenden Reaktionsmechanismus für die Entstehung der oben erwähnten Derivate aufzustellen. Dass dabei die Bildung von Methylisocyanat oder gar freier Isocyansäure usw. eine Rolle spielt, liegt zwar auf der Hand und wurde schon immer angenommen, kann aber im einzelnen nicht als bewiesen gelten.

Der STIFTUNG FÜR WISSENSCHAFTLICHE FORSCHUNG AN DER UNIVERSITÄT ZÜRICH sind wir für die Bereitstellung von Mitteln zu vielem Dank verpflichtet.

ZUSAMMENFASSUNG

Nitrosomethylharnstoff wird thermisch und mit Alkohol in der Weise zerlegt, dass von seinen funktionell ungleichartigen 3 N-Atomen die Atome a und b als elementarer Stickstoff austreten, während sich das Atom c in den neuen Produkten wiederfindet:



Eine überzeugende Formulierung des Reaktionsmechanismus ist jedoch noch nicht möglich.

Physikalisch-Chemisches Institut der Universität Zürich

252. Synthese Aldosteron-ähnlicher Corticoide: *d,l*-16 α -Methylaldosteron¹⁾

Über Steroide, 172. Mitteilung²⁾

von **P. Wieland, K. Heusler** und **A. Wettstein**

(6. X. 60)

Unter den synthetischen, modifizierten Glucocorticoiden hat das Dexamethason³⁾ (9 α -Fluor-16 α -methyl-prednisolon) beträchtliche Bedeutung erlangt. Durch die Einführung der 16 α -Methylgruppe wurde die unerwünschte natriumretinierende Wirkung der entsprechenden nicht methylierten Verbindung stark herabgesetzt. Es schien darum interessant, den Einfluss dieser Methylgruppe auch beim stärksten natürlich vorkommenden Mineralcorticoid, dem Aldosteron zu untersuchen. In der vorliegenden Mitteilung beschreiben wir eine erste Synthese des *d,l*-21-O-Acetyl-16 α -methyl-aldosterons (Vb). Aus den in unseren Laboratorien durchgeführten Aldosteron-Totalsynthesen⁴⁾ standen in 18-Stellung oxygenierte 20-Oxo- Δ^{16} -pregnene zur Verfügung, welche als Ausgangsstoffe für 16 α -Methylaldosteron ge-

¹⁾ XVIII. Mitteilung über Synthesen in der Aldosteron-Reihe; XVII. Mitteilung s. J. SCHMIDLIN & A. WETTSTEIN, *Helv.* **43**, 973 (1960).

²⁾ 171. Mitteilung: s. R. NEHER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **43**, 1628 (1960).

³⁾ G. E. ARTH, J. FRIED, D. B. R. JOHNSTON, D. R. HOFF, L. H. SARETT, R. H. SILBER, H. C. STOERK & C. A. WINTER, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 3161 (1958); E. P. OLIVETO, R. RAUSSER, A. L. NUSSBAUM, W. GEBERT, E. B. HERSHBERG, S. TOLKSDORF, M. EISLER, P. L. PERLMAN & M. M. PECHET, *ibid.* **80**, 4428 (1958).

⁴⁾ a: J. SCHMIDLIN, G. ANNER, J.-R. BILLETER & A. WETTSTEIN, *Experientia* **11**, 365 (1955); J. SCHMIDLIN, G. ANNER, J.-R. BILLETER, K. HEUSLER, H. UEBERWASSER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, *Helv.* **40**, 1438 (1957); b: K. HEUSLER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, *Helv.* **42**, 1586 (1959).